

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Vincent CLAPES

Le vendredi 1^{er} Avril 2016

RISQUE DES THERAPIES CIBLEES CHEZ LE SUJET AGE : EXEMPLE DES INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE

Directeur de thèse :
Docteur Pascale OLIVIER-ABBAL

Jury

Président : **Anne ROUSSIN**, Professeur des Universités
1^{er} assesseur : **Pascale OLIVIER-ABBAL**, Praticien Hospitalier
2^{ème} assesseur : **Vanessa ROUSSEAU**, Docteur en Biostatistiques
3^{ème} assesseur : **Mathieu DAVASSE**, Docteur en Pharmacie

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

Je souhaite remercier les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail, ou tout simplement qui ont été présentes tout au long de ma vie d'étudiant.

Aux membres de mon jury,

Anne Roussin,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Présidente de cette thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir toujours été disponible et investie lors de mes diverses demandes au cours de mes années étudiantes.

Pascale Olivier-Abbal,

Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier
Directrice de cette thèse.

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet qui m'a conforté dans mon envie d'évoluer dans le domaine de la pharmacovigilance. Merci pour ton accompagnement irréprochable et pour tes conseils toujours pertinents tout au long de la construction de ce travail. C'était un réel plaisir de travailler avec toi. Enfin, merci d'avoir partagé ta passion rugbystique avec moi.

Vanessa Rousseau,

Docteur en Biostatistiques.

Je te remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury pour juger mon travail et également pour ton aide plus que précieuse en ce qui concerne le monde de la statistique et des tableaux croisés dynamiques. Merci pour ta gentillesse et pour ta disponibilité.

Mathieu Davasse,

Docteur en Pharmacie.

Je te remercie d'être présent dans ce jury afin de juger de ma thèse. On s'est raté de quelques années à la Faculté de Pharmacie mais je sais qu'on a encore plein de moments de vie à partager. Merci à Anneliese et toi pour votre bonne humeur et votre simplicité.

Aux professionnels du CRPV de Toulouse,

A **Leila**, merci pour ta gentillesse et pour ton implication dans mon travail. A **Muriel**, merci pour ton accueil et pour ton aide dans l’océan des dossiers de notifications spontanées. A **Fabien Despas**, merci pour votre disponibilité et pour vos conseils avisés.

A ma famille,

Papa et Maman. Vous avez toujours été là pour moi et vous avez toujours cru en moi. Je vous en remercie. C’est en grande partie grâce à vous si je suis arrivé jusqu’ici. Je suis fier d’avoir des parents comme vous.

Merci **Marion.** Je ne pense pas qu’on puisse espérer avoir une sœur plus attentionnée. Même si je ne le montre pas très souvent, j’ai beaucoup de tendresse pour toi.

Merci **Thomas.** En tant que grand frère, tu as été mon exemple dans beaucoup de domaines et notamment les études. Je sais que tu seras toujours là pour moi même à un millier de kilomètres. Merci de partager le même sens de l’humour.

A vous quatre, je vous aime.

A **Mamy.** Merci pour ta bonne humeur et pour tous tes petits plats préparés avec amour.

A **Michel.** On dit qu’on se ressemble beaucoup et si c’est vrai, j’en suis très fier. J’espère devenir un aussi bon parrain avec ton fils que tu ne l’es avec moi.

A **Damien.** Merci d’avoir été l’instigateur de toutes nos plus belles bêtises lorsqu’on était plus jeunes. Même si l’on se voit moins, c’est toujours un plaisir de partager des moments avec toi et le reste des Vacilotto.

A **Jean-Jacques et Emilia.** Je me souviendrai à jamais de ces mots sans cesse répétés « les enfants, c’est important de faire des études ». Je pense que d’une façon ou d’une autre ça m’a poussé à poursuivre *una carrera universitaria*. Merci à vous deux pour votre affection.

A **Christian et Céli.** Merci à *mi tía* pour ta bonne humeur et ton affection. Merci à « tonton » de me rappeler qu’il y a des choses que la science ne peut pas toujours expliquer.

A mes cousins et cousines, **Nathalie, Nicolas, Carole, Thomas, Adeline** merci de rendre nos réunions de famille des plus conviviales.

A **Eric**, merci de m’avoir sauvé plusieurs fois avec les problèmes de voiture. Et j’espère qu’après cette thèse tu diras « il est moins con ce gosse ».

A la **famille Legendre**, merci pour votre gentillesse et votre soutien. Je me sens comme faisant parti de votre famille.

Une pensée pour **Papy**, trop tôt disparu...

A mes amis,

A ceux du lycée (1), merci **Capote** d'avoir commencé cette aventure étudiante avec moi, d'avoir été mon « cocococo » durant toutes ces années et pour tes réelles histoires improbables. **Zoum**, merci d'être le disque dur du groupe et d'être toujours motivé pour tout. **Marco**, merci pour ton sens culinaire. **Tété**, merci de partager ton expérience de la vie et pour nos conversations socio-politiques qui en décourageraient plus d'un. **Boubou**, merci pour ton franc-parler et de partager ta conception de la vie. A **Cécé**, merci d'exporter nos bonnes vieilles expressions françaises de par le monde, j'en ai gros sur la patate que tu sois si loin. A **Pom**, merci pour ta patience et pour avoir le talent de calmer tout ce beau petit monde quand il s'éparpille.

A ceux du lycée (2), merci **Matthieu** pour ton amitié sincère et pour m'avoir fait partager les petites anecdotes des Marvel®. **Lucie**, merci pour ta gentillesse et ton sens du partage. **Zohra**, merci pour ta bienveillance et ta générosité.

A ceux de la faculté,

Tout d'abord, les **pharmaciens**. Merci à **Nini** car sans toi il n'y aurait pas de Vivi. **Thibaut P.** merci pour ton humour sans égal et merci pour toutes nos soirées au Sylène. **Thibaut J.** merci pour ton amitié inébranlable. **Alexis**, merci d'avoir rendu le stage de radiopharmacie des plus plaisants et merci pour tes chorégraphies inimitables. **La Pouge**, roi des battles de breakdance, merci pour ta surmotivation. Merci à **Coco, Goûter, Karl, le Roux, Antho, Romain** et **Hadri** pour toutes ces années et soirées pharma !

Aux **pharmaciennes**. **Margal**, toi qui montre que l'expression « quand on veut, on peut » se vérifie, merci pour ton amitié. A **MC²** merci pour ta bonne humeur communicative. A **Gathou**, merci pour ton optimisme et merci de ne pas mettre de talons quand tu rockes avec moi. Merci à toutes celles qui ont rendu mes années pharma plus que parfaites : **Sabin, Zabzab, Michelle, Fanny, Claire, Mathilde...**

A la BBP, Jean-Ba, GuiRay, GuiPi, Karim, Sicrem, Franci', Q, la Pesque, Palma', Nans, Carles.

Aux dentaires et apparentés, merci de rendre ma pratique de l'aigreur plaisante. Une pensée pour **Diena, la Rousse, Jornet, Nicole, Julie, Loulou, Sophia, Jérem, Mété, Coco, Lisa, Julien, Michel, Anna, Castou, Charles** et **Sophie**.

A mon amour, Julie,

Tu es le remède de tous mes maux.

Sans ton soutien permanent, ta motivation et ton amour je n'aurais pas pu devenir l'homme que je suis aujourd'hui. Merci de partager ma vie depuis plus de 5 ans.

Je t'aime JL.

Sommaire

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
Liste des Tableaux	10
Liste des Annexes	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
I. LES PROTEINES KINASES :	16
A. LES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE-KINASE	16
1. INTRODUCTION.....	16
2. STRUCTURE GENERALE.....	17
3. ACTIVITE TYROSINE KINASE DES RTK.....	18
4. VOIES DE SIGNALISATION DECLENCHEES PAR LES RTK.....	20
B. PROTEINES A ACTIVITE TYROSINE-KINASE NON RECEPTEURS	35
1. LA PROTEINE ABL.....	36
2. LA PROTEINE JAK.....	37
3. LA PROTEINE BTK.....	37
C. PROTEINES A ACTIVITE SERINE/THREONINE-KINASE	38
1. LA FAMILLE DES RAF.....	38
2. LA PROTEINE MTOR.....	40
II. LES INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE :	43
A. INTRODUCTION	43
B. STRUCTURE GENERALE ET MECANISME D’ACTION	44
C. LES INHIBITEURS DE PROTEINES KINASE COMPETITIFS DE L’ATP	46
1. INTRODUCTION.....	46
2. L’IMATINIB.....	46
3. L’ERLOTINIB.....	50
4. LE SUNITINIB.....	52
5. LE SORAFENIB.....	54
6. LE NILOTINIB.....	56
7. LE DASATINIB.....	57
8. LE GEFITINIB.....	58
9. LE VEMURAFENIB.....	59
10. LE RUXOLITINIB.....	60
11. L’AXITINIB.....	62
12. LE CRIZOTINIB.....	63
13. LE BOSUTINIB.....	64
14. LE PONATINIB.....	65
15. LE REGORAFENIB.....	66
16. L’IBRUTINIB.....	67

D. LES INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE FORMANT UN COMPLEXE INHIBITEUR	69
1. INTRODUCTION	69
2. EVEROLIMUS	71
3. TEMSIROLIMUS :	73
E. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE	76
1. EFFETS INDESIRABLES CUTANES	81
2. EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES.....	83
<u>III. LE SUJET AGE :</u>	<u>85</u>
A. INTRODUCTION	85
B. FONCTION RENALE DE LA PERSONNE AGEE	86
1. GENERALITES SUR LE REIN	86
2. ELIMINATION RENALE CHEZ LA PERSONNE AGEE.....	89
C. FONCTION HEPATIQUE DE LA PERSONNE AGEE	90
1. GENERALITES SUR LE FOIE	90
2. CAPACITES METABOLIQUES CHEZ LE SUJET AGE.....	91
D. POLYMEDICATION.....	91
1. INTRODUCTION	91
2. POLYMEDICATION ET RISQUE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	93
E. AUTRES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES A PRENDRE EN COMPTE	95
1. ABSORPTION	95
2. DISTRIBUTION.....	96
3. LIAISON AUX PROTEINES PLASMATIQUES	96
F. EFFETS INDESIRABLES DES IPKS CHEZ LA PERSONNE AGEE.....	98
1. EXPOSITION AUX EFFETS INDESIRABLES DU SUJET AGE	98
2. EFFETS INDESIRABLES DES IPKS CHEZ LE SUJET AGE	99
<u>IV. ETUDE OBSERVATIONNELLE :</u>	<u>103</u>
A. OBJECTIF DE L'ETUDE	103
B. METHODOLOGIE.....	103
1. DONNEES DE L'ETUDE	103
2. POPULATION DE L'ETUDE	104
3. RECUEIL DES DONNEES	105
4. RAPPEL SUR L'IMPUTABILITE.....	106
5. METHODES STATISTIQUES.....	107
C. RESULTATS	108
1. RESULTATS GENERAUX.....	108
2. COMPARAISON DES DONNEES ENTRE LES SUJETS LES PLUS AGES ET LES SUJETS LES PLUS JEUNES	117
D. DISCUSSION	121
1. LES PRINCIPAUX RESULTATS	121
2. LIMITES DE L'ETUDE	125
3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	127
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	<u>128</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>130</u>

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation de l'activité tyrosine kinase d'un récepteur à tyrosine kinase (RTK) sur une protéine intracellulaire cible	16
Figure 2 : Les différents types de RTK	17
Figure 3 : Activation par dimérisation des RTK.....	19
Figure 4 : Activité tyrosine kinase d'un RTK dimérisé.....	18
Figure 5 : Phosphorylation du résidu tyrosine de la protéine cible (substrat).....	20
Figure 6 : Déclenchement de la voie des MAPK par activation de l'EGFR.....	21
Figure 7 : Déclenchement de la voie PI3K/PKB par activation de l'EGFR.....	23
Figure 8 : Déclenchement de la voie JAK/STAT par activation de l'EGFR.....	24
Figure 9 : Voie déclenchée par l'activation de DDR1	25
Figure 10 : Voies déclenchées par l'activation de VEGFR-2	30
Figure 11 : Le récepteur RET et ses co-récepteurs.....	32
Figure 12 : Voies déclenchées par l'activation de RET	33
Figure 13 : Voies déclenchées par l'activation de EPHA/ephrin4 et de EPHB/ephrinB.....	35
Figure 14 : Activation de la protéine tyrosine-kinase ABL	36
Figure 15 : Activation de BTK par le récepteur des lymphocytes B.....	38
Figure 16 : Voies activées par B-Raf muté (ex. : BRAFV600E)	39
Figure 17 : Autres voies activées par C-Raf	40
Figure 18 : Activation des complexes mTOR par la voie PI3K/Akt.....	44
Figure 19 : Mécanisme d'action des principaux IPK.....	39
Figure 20a : Structures chimiques de quelques IPK compétitifs de l'ATP.....	45
Figure 20b : Structures chimiques des IPK formant un complexe inhibiteur	45
Figure 21 : Mécanisme d'action de la rapamycine et de ses analogues.....	70
Figure 22 : Localisation et schéma simplifié du rein	87
Figure 23 : Schéma simplifié d'un néphron.....	87
Figure 24 : Nombre de boîtes consommées par an selon la tranche d'âge et le sexe.....	92
Figure 25 : Taux de consommateurs de médicaments par classes thérapeutiques selon la tranche d'âge	99
Figure 26 : Graphique représentant le nombre et le pourcentage de cas notifiés par année.....	108
Figure 27 : Graphiques représentant les proportions des évolutions des EIs dans le groupe < 75 ans et dans le groupe > 75ans.....	118

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des cibles des inhibiteurs de protéine kinase.....	75
Tableau 2 : Récapitulatif des effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase.....	80
Tableau 3 : Valeurs normales de créatininémie et état de la fonction rénale par rapport au DFG.....	89
Tableau 4 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase chez le sujet âgé	100
Tableau 5 : Nombre et pourcentage de cas par classe-organe (SOC du dictionnaire MedDRA) regroupant les antécédents et les comorbidités.....	109
Tableau 6 : Tableau des caractéristiques des IPKs	110
Tableau 7 : Nombre et pourcentage des cas et d'EIs par SOC d'effets indésirables	112
Tableau 8 : Nombre de cas d'affections cutanées par mécanisme d'action des IPKs.....	113
Tableau 9 : Récapitulatif des caractéristiques des cas et de leur comparaisons entre les deux groupes d'âge	120

Liste des annexes

Annexe I : Fiche de notification des effets indésirables	131
Annexe II : Exemple de fiche dense.....	133
Annexe III : Nombre de cas d'antécédents ou de comorbidités.....	135
Annexe IV : Effets indésirables des IPKs recueillis dans notre étude	140

Abréviations

4EBP1 : <i>eif4E-Binding Protein 1</i>	FL : <i>FTL3 ligand</i> .
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	FLK-2 : <i>Fetal Liver Kinase 2</i>
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien	FLT3 : <i>Fms-like Tyrosine Kinase 3</i>
ALK : <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>	GAB1 : <i>Grb2-Associated-Binding protein 1</i>
ARTN : <i>Artemin</i>	GAB2 : <i>Grb2-Associated-Binding protein 2</i>
ASK1 : <i>Apoptosis Signal-regulating Kinase 1</i>	GDNF : <i>Glial cell-Derived Neurotrophic Factor</i>
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu	GDNFRα : <i>Glial cell-Derived Neurotrophic Factor Receptor alpha</i>
ATC : classement Anatomique, Thérapeutique et Chimique	GIST : <i>GastroIntestinal Stromal Tumor</i>
ATP : Adénosine TriPhosphate	GPI : <i>GlycosylPhosphatidyl-Inositol</i>
Bad : <i>BCL-2 associated death promoter</i>	Grb2 : <i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
BCL-2 : <i>B-cell lymphoma 2</i>	GSK3β : <i>Glycogène Synthase Kinase 3 bêta</i>
BCR : <i>Breakpoint Cluster Region protein</i>	GTP : <i>Guanine TriPhosphate</i>
BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance	HAS : Haute Autorité de Santé
BTK : <i>Bruton's Tyrosine Kinase</i>	HARP : <i>heparin affinity regulatory peptide</i>
CBL : <i>Casitas B-lineage Lymphoma</i>	HBNF : <i>heparin-binding neurotrophic factor</i>
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	HER-1 : <i>Human Epidermal growth factor Receptor 1</i>
CCR : Cancer ColoRectal	HSP27 : <i>Heat Shock Protein 27</i>
CE : Cellule Endothéliale	IC : Insuffisance Cardiaque
CREB : <i>Camp-Response-Element Binding protein</i>	Ig : ImmunoGlobuline
CreDES : Centre d'étude et de documentation en économie de la santé	IKK : κ B Kinase
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance	IL-34 : <i>InterLeukine 34</i>
CSF1 : <i>Colony Stimulating Factor 1</i>	IFN : InterFéroN
CSF1R : <i>Colony Stimulating Factor 1 Receptor</i>	InsR : <i>Insuline Receptor</i>
CT : Commission de la Transparence	IP3 : <i>Inositol 1,4,5-triPhosphate</i>
CYP : Cytochrome P450	IQGAP1 : <i>IQ motif-containing GTPase Activating Protein 1</i>
DAG : DiAcylGlycéról	ImT : Inhibiteur de mTOR
DCI : Dénomination Commune Internationale	INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
DDR : <i>Discoidin domain receptor</i>	IRS-1 : <i>Insuline Receptor Substrat 1</i>
DEPTOR : <i>DEP domain-containing mTOR-interacting protein</i>	ISTK : Inhibiteur de Sérine/Thréonine Kinase
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
DFP : Dermatofibrosarcome <i>Protuberans</i>	JAK : JAnus Kinase
EGF : <i>Epidermal Growth Factor</i>	LALPh+ : Leucémie Aiguë Lymphoïde à chromosome Philadelphie
EGFR : <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>	LCM : Lymphome à Cellules du Manteau
EI : effet indésirable	LCE : Leucémie Chronique à Éosinophiles
eIF4E : <i>eukaryotic Initiation Factor 4E</i>	LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
eNOS : <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>	LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë
ephrin : <i>Eph receptor-interacting</i>	LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
ERK : <i>Extracellularly- Regulated Kinases</i>	LMCPh+ : Leucémie Myéloïde Chronique à chromosome de Philadelphie
FAK : <i>Focal Adhesion Kinase</i>	LLT : <i>Lowest Level Term</i>
FKBP-12 : <i>FK506/rapamycin-Binding Protein 12</i>	MAPK : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
	MAPKAPK2 : <i>MAP Kinase-Activated Protein Kinase 2</i>

MEK : MAPK Kinase
MK : *midkine*
mLST8 : *mammalian Lethal with Sec-13 proTein-8*
MMP : *Matrix MetalloProteinase*
MST2 : *Mammalian STE20-like kinase 2*
mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*
mTORC1 : *mTOR Complex 1*
MW : Macroglobulinémie de Waldenström
Nck : *Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein*
NEM2 : Néoplasie Endocrinienne Multiple 2
NF-κB : *Nuclear Factor kappa B*
NO : monoxyde d'azote = oxyde nitrique
NTRN : *Neurturin*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSF-1 : *osteoblast-specific factor-1*
P : résidu Phosphate
P120RASGAP : *P120 Ras GTPase activating protein*
PAK-2 : *P21-Activated protein Kinase-2*
PDGF : *Platelet-derived Growth Factor*
PDGFR : *Platelet-derived Growth Factor Receptor*
P-gp : *P-GlycoProtein*
PI3K : *PhosphoInositide 3-Kinase*
PIP2 : *PhosphatidylInositol-4,5-biphosphate*
PIP3 : *PhosphatidylInositol-3,4,5-triphosphate*
PKB : Protéine Kinase B
PKC : Protéine Kinase C
PKD : Protéine Kinase D
PLCγ : *PhosphoLipase C gamma*
PIGF : *Placental Growth Factor*
PSPN : *Persephin*
PSTK : Protéines à activité Sérine-Thréonine Kinase
PTEN : *Phosphatase and TENSin homolog*
PTK : Protéines à activité Tyrosine-Kinase
PTN : *pleiotrophin*
RAC1 : *RAs-related C3 botulinum toxin substrate 1*
Raf : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*
RAPTOR : *Regulatory-Associated Protein of mTOR*
RC : Récepteur aux Cytokines
RHEB : *Ras Homolog Enriched in Brain*
RHOA : *Ras HOMolog gene family, member A*
RICTOR : *Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR*
ROKα : *RhO-associated Kinase alpha*
RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase
S : acide aminé Sérine
S6K1 : S6 Kinase 1
SCF : *Stem Cell growth Factor*
SCFR : *Stem Cell growth Factor Receptor*
SGK1 : *Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1*
SH2 : *Src Homology domain 2*
SHB : *Src Homology 2 domain containing adaptor protein B*
Shc : *Src homology 2 domain containing*
SHE : Syndrome HyperEosinophilique
SHP2 : *Src homology protein tyrosine phosphatase 2*
SMD : Syndrome MyéloDysplasique
SMP : Syndrome MyéloProlifératif
SMR : Service Médical Rendu
SOC : *System Organ Class*
SOS : *Son of Sevenless*
SPK : SPhingosine Kinase
Src : *SaRComa*
STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*
STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville
Syk : *Spleen tyrosine kinase*
T : acide aminé Thréonine
TAMs : *Tumor-Associated Macrophage*
TSAd : *T-cell Specific Adapter protein*
TSC2 : *Tuberous Sclerosis Complex 2*
UGT1A9 : *UDP-GlycosylTransferase 1A9*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEGFR : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*
Y : acide aminé Tyrosine

Introduction

Depuis près de 30 ans, de nouveaux médicaments antinéoplasiques sont apparus sur le marché, notamment dans le domaine de l'oncologie. Ces médicaments sont regroupés sous les termes consensuels mais largement débattus de « thérapies ciblées ». On y retrouve les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéine kinase. Si ces termes semblent convenir pour les premiers, ce n'est pas toujours le cas pour les seconds. En effet, le chef de file des inhibiteurs de protéine kinase, l'imatinib, pourrait s'y accommoder alors que le sorafenib ou le sunitinib seraient plus justement définis par les termes de « thérapies multi-ciblées ». Un des avantages des « thérapies ciblées » par rapport aux chimiothérapies conventionnelles repose sur cette appellation. Ces dernières en s'attaquant aux cellules cancéreuses ne préservent pas les cellules saines. Les effets toxiques qui en découlent sont très fréquents et impactent le plus souvent sur la qualité de vie des personnes traitées. A l'inverse, les « thérapies ciblées » n'ont qu'une ou quelques cibles retrouvées dans les cellules tumorales visées. Les cellules saines sont donc en théorie protégées des effets de ces médicaments. Ceci est corroboré par un meilleur profil de sécurité. Un autre avantage rencontré seulement pour les inhibiteurs de protéine kinase est l'administration quotidienne orale de la majorité des spécialités, permettant un traitement en ambulatoire. Ces deux particularités font des inhibiteurs de protéine kinase des médicaments de choix dans le traitement des cancers chez les personnes les plus fragiles, notamment le sujet âgé. Avec le vieillissement de la population, beaucoup de malades du cancer sont à l'heure actuelle des sujets âgés qui sont amenés à être exposés à des inhibiteurs de tyrosine kinase. Néanmoins, les sujets âgés étant d'une façon globale exclus des essais cliniques évaluant les médicaments, on retrouve très peu de données de sécurité et d'efficacité des inhibiteurs de protéine kinase chez la personne âgée.

Le but de cette thèse est de décrire des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinase déclarés au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance puis de comparer leurs caractéristiques entre le sujet âgé (âge supérieur ou égal à 75 ans) et le sujet plus jeune. Pour cela, dans une première partie nous allons décrire les cibles des inhibiteurs de protéine kinase. Dans une seconde partie, nous allons exposer les différents types

d'inhibiteurs de protéines kinases utilisés comme antinéoplasiques et leurs principales indications. Ensuite, dans une troisième partie, nous allons d'une part discuter des différences notables entre le sujet âgé et le sujet plus jeune, à l'origine de profils de sécurité différents et d'autre part, faire un état des lieux sur les données de sécurité des inhibiteurs de protéine kinase. Enfin, la quatrième partie les résultats de notre étude observationnelle comparant la sécurité des inhibiteurs de protéine kinase entre le sujet âgé et le sujet plus jeune.

I. Les protéines kinases :

Les protéines kinases (PK) sont des enzymes ayant la faculté de transférer un résidu phosphate (P) de l'adénine triphosphate (ATP) sur une protéine cible. La réaction globale est la suivant :



Cette phosphorylation peut soit activer (phosphorylation positive), soit inhiber (phosphorylation négative) les protéines. On retrouve deux types de protéines kinases selon le résidu acide aminé de la protéine cible phosphorylée : les protéines à activité tyrosine-kinase (PTK) et les protéines à activité sérine-thréonine kinase (PSTK). Les acides aminés tyrosine (Y), sérine (S) et thréonine (T) contiennent tous les trois une fonction alcool pouvant fixer un P. On distingue au sein des PTK, les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) et les PTK cytoplasmiques.

A. Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

1. Introduction

Les récepteurs à activité tyrosine-kinase sont des protéines situées à la surface des cellules animales. Lorsque ces récepteurs sont activés, ils possèdent une activité enzymatique tyrosine kinase au sein de la cellule : ils ont la faculté de fixer un phosphate sur un résidu tyrosine d'une protéine en aval de l'activation. Ce phénomène est suivi d'un métabolisme intracellulaire qui aboutit, selon le type de récepteur concerné à de la différenciation, de la prolifération, de la migration ou de la survie cellulaire (**figure 1**).

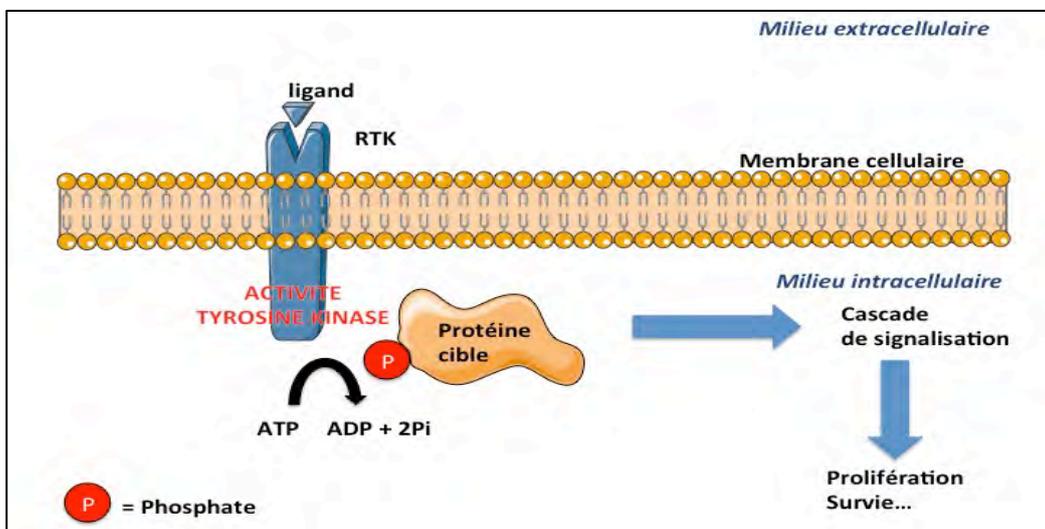


Figure 1 : Représentation de l'activité tyrosine kinase d'un récepteur à tyrosine kinase (RTK) sur une protéine intracellulaire cible. Le phosphate {P} est apporté par l'adénosine triphosphate {ATP}, permettant au RTK de phosphoryler la protéine cible (substrat). Ceci est la première étape intracellulaire d'une cascade de signalisation qui aboutira à un phénomène cellulaire (prolifération, apoptose, croissance, mobilité...).

Parmi les RTK les plus connus, on peut citer le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) également appelé HER-1. Ce récepteur est retrouvé de manière physiologique dans les épithéliums tapissant la peau, la vessie, les bronches ou encore le col de l'utérus. L'activation de ce récepteur par un de ces ligands, tel l'EGF, entraîne, selon la voie de signalisation déclenchée, une croissance cellulaire, une différenciation cellulaire, une apoptose cellulaire (mort cellulaire programmée) ou encore la production de molécules pro-angiogéniques (Paule 2003).

Un dysfonctionnement de l'une de ces voies favorise la mise en place d'un processus tumoral. C'est pourquoi, dans de nombreux cancers comme celui de la vessie ou de la prostate on peut observer une surexpression de l'EGFR à la surface du tissu tumoral (Gullick 1991). De plus, des mutations activatrices de l'EGFR peuvent apparaître dans certaines pathologies cancéreuses, notamment le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (Smith 2005). Il a donc paru évident de faire de l'EGFR une cible des traitements anticancéreux.

3. **Activité tyrosine kinase des RTK**

De façon physiologique, l'activation des RTK est due à la dimérisation de ces récepteurs qui suit la fixation des facteurs de croissance. Cette dimérisation permet la phosphorylation croisée de la partie intracellulaire des récepteurs, au niveau des domaines catalytiques tyrosine-kinase (**Figure 3**). Ces domaines phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines dites adaptatrices tels Src (*Sarcoma*), commun à plusieurs RTK, ou IRS-1 spécifique du récepteur à l'insuline (InsR). Ces protéines cytoplasmiques sont à leur tour phosphorylées sur un résidu tyrosine et peuvent par cet état recruter d'autres protéines appartenant à la voie de signalisation déclenchée (Schlessinger 2000) (**Figure 4**).

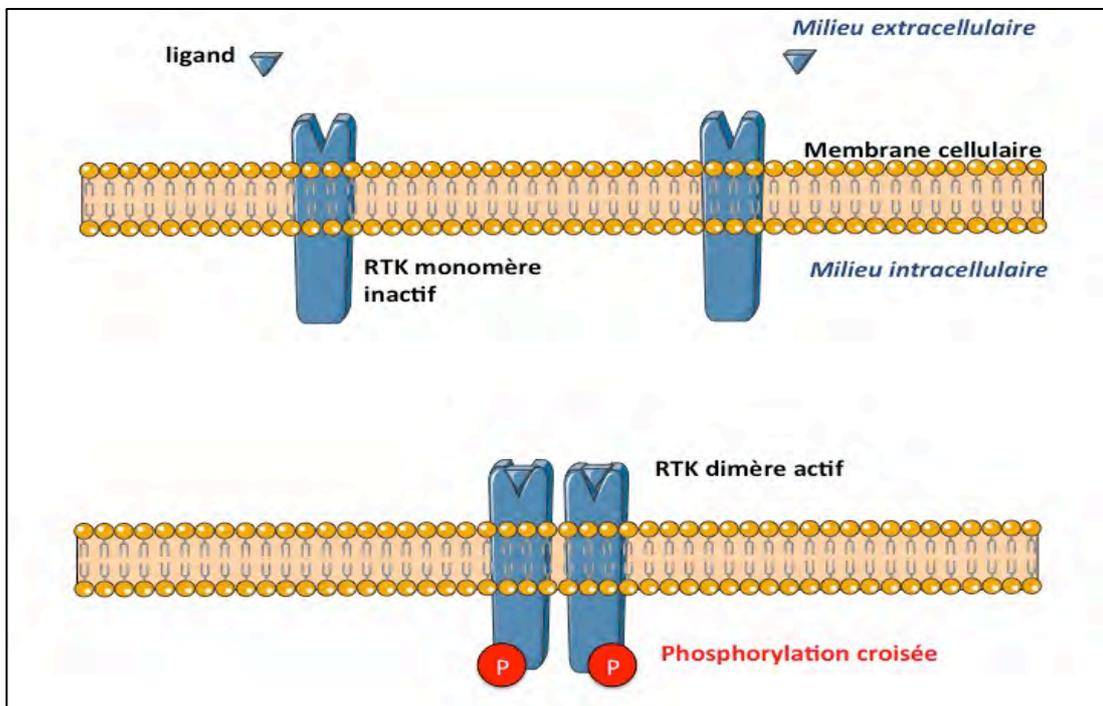


Figure 3 : Activation par dimérisation des RTK. L'interaction entre les ligands et leur récepteur entraîne un rapprochement des RTK : c'est la dimérisation. Chacun des RTK phosphoryle alors des résidus tyrosine du domaine catalytique de l'autre RTK par phosphorylation croisée, on parle de trans-autophosphorylation.

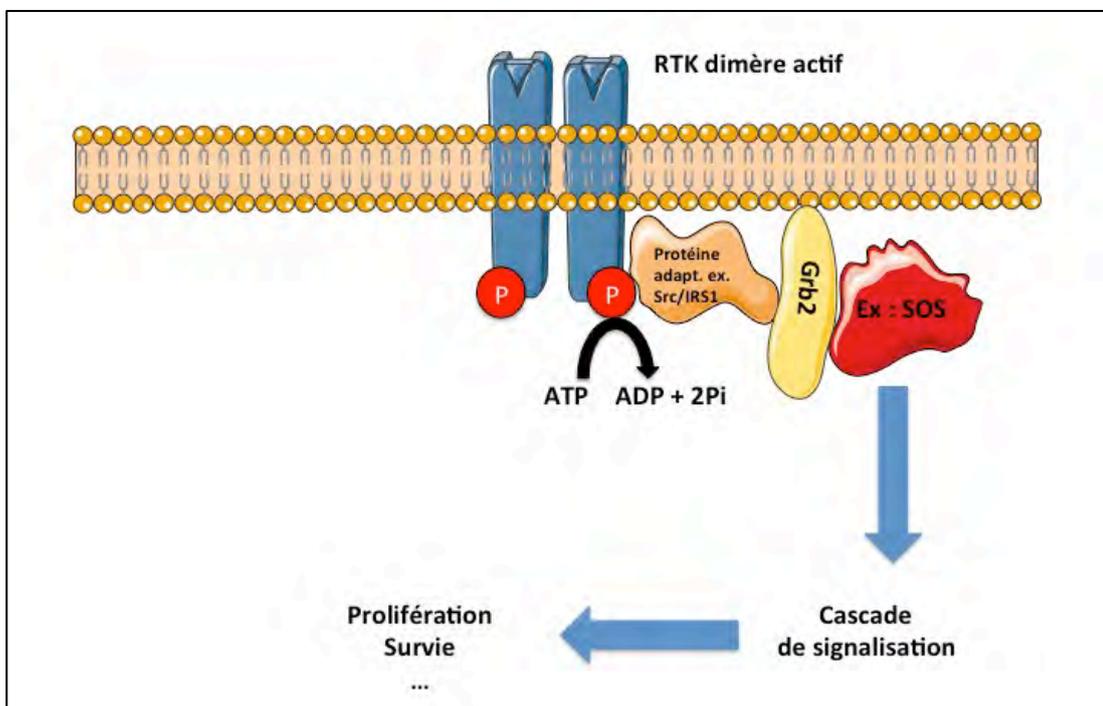


Figure 4 : Activité tyrosine kinase d'un RTK dimérisé. Les RTK phosphorylés sont reconnus par des protéines adaptatrices (ex : Src pour EGFR ou IRS1 pour InsR) qui sont phosphorylées à leur tour afin de recruter d'autres protéines des voies de signalisation (ex : les protéines Grb2 et SOS pour EGFR).

Le domaine catalytique des RTK contient un site de fixation au substrat et un site de fixation de l'ATP. A l'état de monomère inactif, le site de liaison à l'ATP est bloqué par une boucle dite activatrice (Assié 2004). Cette boucle est composée de plusieurs résidus de tyrosine organisés d'une telle façon que l'accès au site de l'ATP est impossible. Lorsque la dimérisation a lieu, la phosphorylation croisée greffe un phosphate sur

chaque tyrosine de la boucle. La conformation du domaine catalytique des récepteurs change et dévoile le site de liaison, permettant ainsi la fixation de l'ATP (**figure 5**).

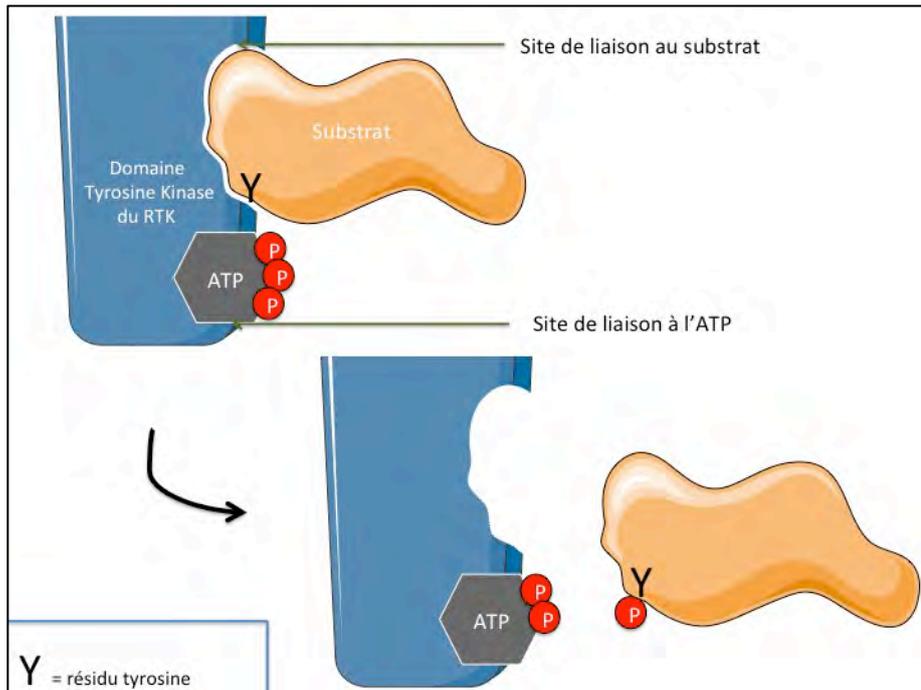


Figure 5 : Phosphorylation du résidu tyrosine de la protéine cible (substrat). La dimérisation lève le blocage de la boucle d'activation. L'ATP peut alors atteindre son site de fixation sur le domaine catalytique du RTK et un des ses phosphates sera greffé sur un résidu tyrosine du substrat (Src pour EGFR ou IRS1 pour InsR) logé dans son site de liaison.

4. Voies de signalisation déclenchées par les RTK

Sur les 58 RTK existants, nous allons nous pencher dans ce travail sur 9 RTK : EGFR, DDR1, Kit, CSFR1, VEGFR, FLT3, RET, EPH et ALK. Ces derniers sont la cible d'un ou de plusieurs traitements anticancéreux qui sont ou qui ont été utilisés dans la prise en charge de diverses maladies. Nous les décrypterons dans une autre partie de cette thèse.

a) Voies de signalisation déclenchées par l'EGFR

L'activation de l'EGFR contribue à la mise en place de divers processus cellulaires tels la prolifération, la différenciation, la survie, la mobilité, l'adhésion ou encore l'homéostasie (Lemmon et Schlessinger 2010). Ces phénomènes cellulaires sont la résultante du déclenchement de 3 voies de signalisations principales : la voie des MAP kinases (MAPK pour *Mitogen-Activated Protein Kinase*), la voie des PI3 kinases (PI3K/PKB pour phosphoinositide triphosphate kinase/Protéine kinase B) et la voie des Janus kinases

(JAK/STAT pour Janus kinase/*Signal transducer and activator of transcription*) (Delaney, Frank et Huang 2015). Les trois voies citées peuvent également être déclenchées par presque tous les RTK.

(1) La voie MAPK

La dimérisation du récepteur à l'EGF active sa partie tyrosine kinase qui va phosphoryler la protéine adaptatrice Src sur son domaine SH2 (*Src Homology domain 2*). Src phosphorylé est reconnu par Grb2 qui s'active. Celle-ci recrute la protéine SOS (*Son of sevenless*) qui active une protéine RAS. RAS est une protéine clé des voies de signalisation, c'est celle-ci qui va provoquer une cascade de kinases : les protéines Raf (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), MEK (MAPK kinase) et MAPK sont phosphorylées les unes après les autres (**figure 6**). Cette cascade de phosphorylation produit une multitude de facteurs de transcriptions (comme les *Extracellularly- Regulated Kinases* : ERK) qui vont modifier le profil d'expression génique de la cellule et donc agir sur un des processus biologiques cités plus haut, notamment la prolifération cellulaire (Molina et Adjei 2006).

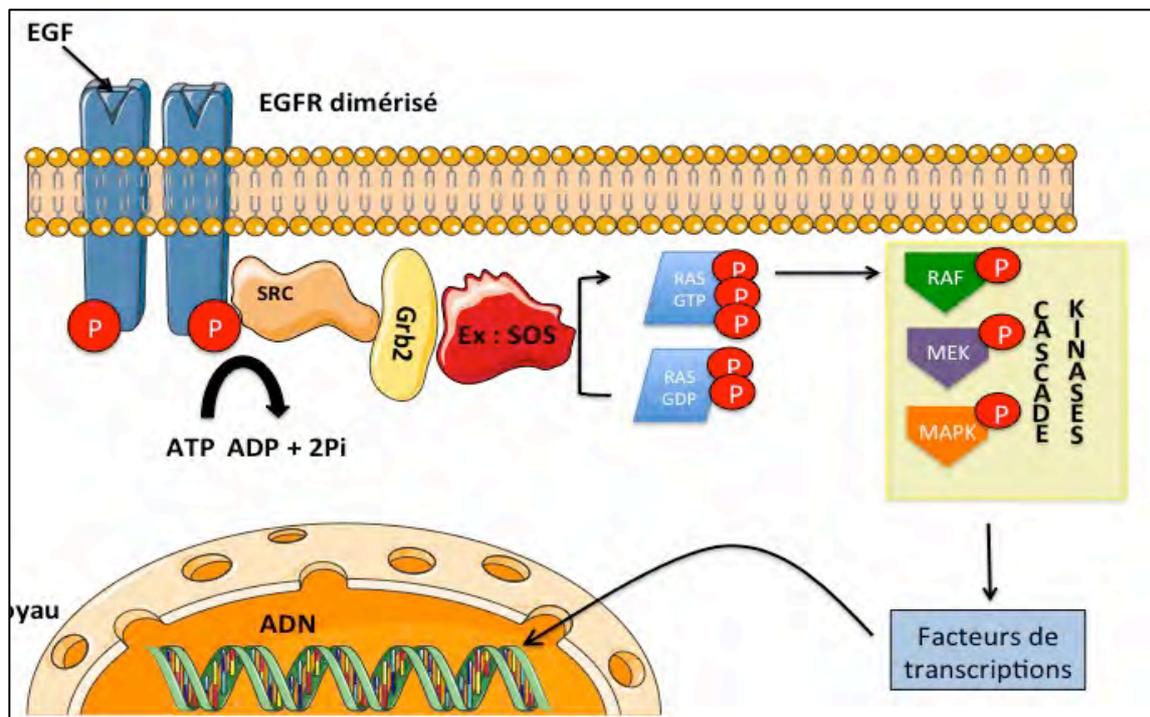


Figure 6 : Déclenchement de la voie des MAPK par activation de l'EGFR. L'ancrage d'EGF sur son récepteur TK provoque la dimérisation. L'homodimère s'autophosphoryle et est reconnu par Src qui est à son tour phosphorylé. Src active ensuite Grb2. Dans cet état, Grb2 recrute la protéine SOS qui acquiert la capacité de remplacer sur RAS un GDP par un GTP. RAS-GTP active alors la cascade de kinases constituées de Raf, MEK et MAPK. L'aboutissement de cette cascade amène à la formation de facteurs de transcriptions. Ces derniers migrent dans le noyau de la cellule, au niveau de l'ADN, afin de déclencher la transcription de protéines impliquées dans divers processus biologiques, notamment la prolifération cellulaire.

(2) Voie des PI3K/PKB

La voie des PI3K/PKB (aussi appelée PI3K/Akt) permet, tout comme la voie des MAPK, la mise en place de processus inhérents à la survie cellulaire. De plus, cette voie intervient dans la croissance cellulaire *via* l'activation intracellulaire de la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (Molina et Adjei 2006) et dans le métabolisme cellulaire grâce à la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3 β) (She, et al. 2005).

On retrouve plusieurs classes de PI3K. La plus représentée est la PI3K composée des sous unités p85 et p110. La partie p85, dite régulatrice, maintient la partie p110, dite catalytique, au repos. Lorsque l'EGFR est phosphorylé il lie p85. Cette dernière n'est plus capable de réguler p110 qui va transformer un phospholipide transmembranaire, le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) (**figure 7**). PIP3 est reconnu spécifiquement par le domaine *pleckstrin homology* (PH) de diverses protéines cytoplasmiques dont PKB (ou Akt). Il existe une protéine régulatrice, la phosphatase PTEN, capable d'interrompre le déclenchement de cette voie en transformant à nouveau PIP3 en PIP2.

La liaison PIP3-PKB/Akt permet d'activer ou d'inactiver par phosphorylation un certain nombre de protéines impliquées dans différents processus biologiques. (Fresno Vara, et al. 2004). Par exemple, d'un côté PKB/Akt active la I κ B kinase (IKK) qui régule positivement la formation du facteur de transcription NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) induisant l'expression de gènes de survie. De l'autre, PKB/Akt inactive des protéines pro-apoptotiques comme Bad ou la procaspase-9. Ces deux phénomènes mènent la cellule vers la survie. En parallèle, PKB/Akt inactive GSK3 β dont une des fonctions est d'inactiver la glycogène synthase : celle-ci quand elle est active, stocke le glucose sous forme de glycogène. Rendre GSK3 β inactive permet donc à la cellule d'avoir à disposition du glucose sous forme libre pour son métabolisme. Enfin, la phosphorylation activatrice de PKB/Akt sur mTOR permet un processus de croissance cellulaire (Delaney, Frank et Huang 2015) (Fresno Vara, et al. 2004).

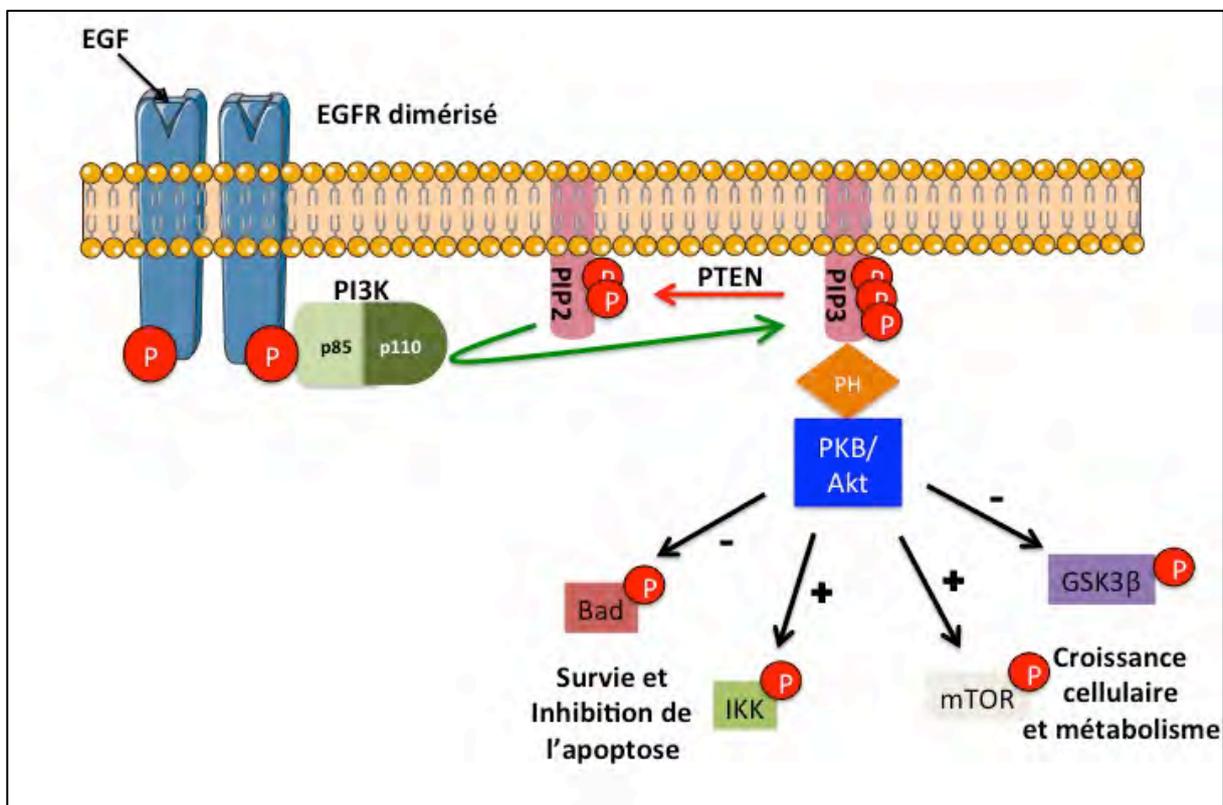


Figure 7 : Déclenchement de la voie PI3K/PKB par activation de l'EGFR. La partie régulatrice p85 de la PI3K lie l'EGFR actif sur une phosphotyrosine. La partie catalytique p110 peut dès lors transformer le PIP2 en PIP3. Ce dernier est reconnu par le domaine PH de la PKB/Akt. Cette kinase phosphoryle diverses protéines impliquées dans des processus biologiques. La phosphorylation par PKB peut être activatrice (+) ou inhibitrice (-). L'action de PKB sur mTOR et GSK3 β déclenche respectivement un phénomène de croissance cellulaire et du métabolisme. L'action sur Bad et IKK mène à la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose et par expression de gènes de survie. La phosphatase PTEN régule négativement la voie PI3K/PKB.

(3) La voie JAK/STAT

La voie JAK/STAT est déclenchée par deux types de récepteurs : les RTK et les récepteurs aux cytokines. La contribution des RTK dans l'activation de cette voie est mineure.

Les protéines STAT possèdent un domaine SH2, ce qui leur permet de lier directement la phosphotyrosine de l'EGFR activé (Quesnelle, Boehm et Grandis 2007). Les protéines STAT sont phosphorylées, se dimérisent et se transloquent dans le noyau. L'expression des gènes qui s'en suit est en faveur de la prolifération et de la survie cellulaire (**figure 8**). L'activation des STAT est aussi possible par d'autres kinases. En effet, EGFR peut recruter la protéine Src et la protéine JAK qui toutes deux sont capables de phosphoryler de façon positive les protéines STAT (Henson et Gibson 2006).

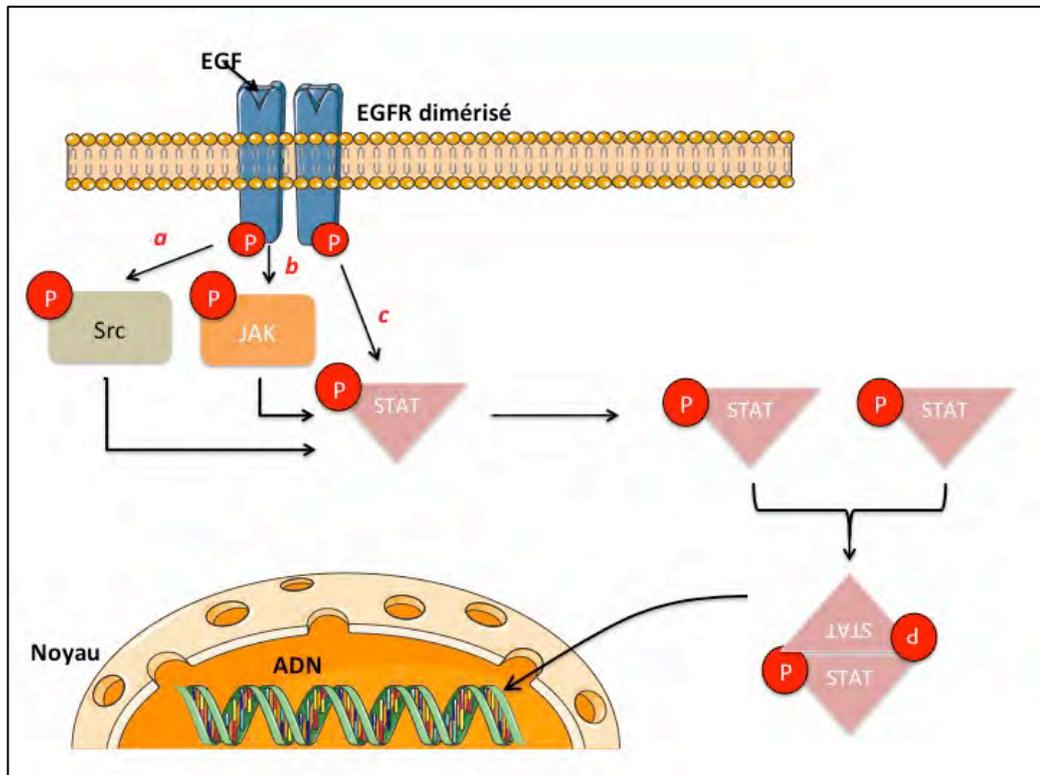


Figure 8 : Déclenchement de la voie JAK/STAT par activation de l'EGFR. L'activation des protéines STAT peut être faite de trois façons :

a : par phosphorylation positive préalable de la kinase Src par EGFR

b : par phosphorylation positive de la kinase JAK par EGFR

c : par phosphorylation positive directe de STAT par EGFR

Les protéines STAT phosphorylées vont se dimériser en un complexe ayant la capacité de se transloquer dans le noyau de la cellule. Ce complexe déclenche la transcription de gène de survie.

b) Voies déclenchées par DDR1

La famille des récepteurs à domaine discoïdine (DDR) présente, sur la partie extracellulaire, une lectine capable de lier le collagène. On distingue deux types de récepteurs codés par deux gènes différents : le DDR1 et le DDR2. Le premier est retrouvé à la surface des cellules épithéliales, des fibroblastes et des macrophages. Le second est présent au niveau de certaines cellules du cœur et des vaisseaux (Ardaillou 2003).

A partir d'ici, nous ne parlerons que de DDR1 car DDR2 n'a pas encore de traitement ciblé disponible en cancérologie.

Lors de la liaison du collagène sur DDR1, celui-ci se dimérise et s'autophosphoryle. Il recrute ensuite la protéine Shc (*Src homology 2 domain containing*) qui active notamment les protéines kinases ERK et p58. Le déclenchement de cette voie amène à la transcription et à la traduction de gènes codant pour des métalloprotéases matricielles (MMP-2 et MMP-9) (**figure 9**). Ces protéines sécrétées par la cellule ont une action destructrice sur le milieu environnant lui permettant ainsi une mobilité plus aisée. Il est donc vraisemblable que DDR1 soit impliqué dans la dissémination métastatique des cellules tumorales (Vogel 1999).

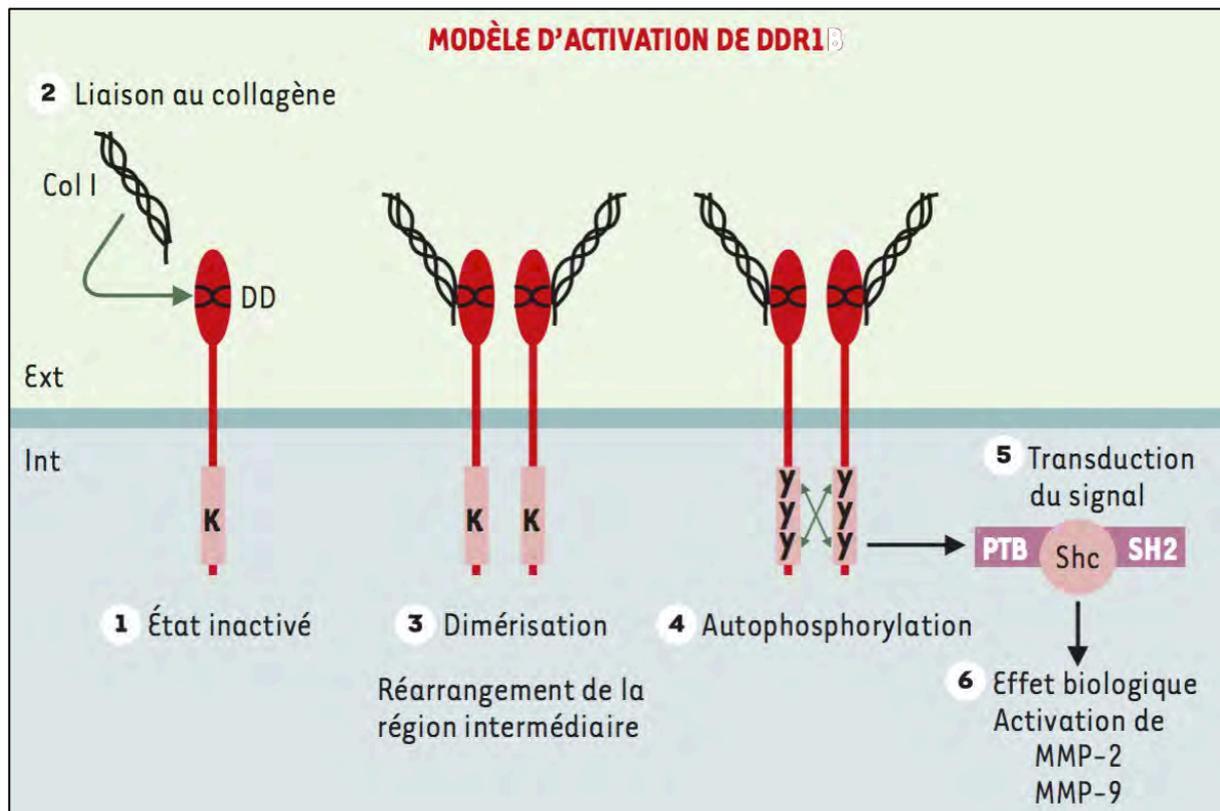


Figure 9 : Voie déclenchée par l'activation de DDR1 - d'après (Ardaillou 2003). La liaison (2) du collagène (*Col I*) sur la partie extracellulaire de DDR1 (*DD*) permet le passage de ce dernier de l'état inactif (1) à l'état actif dimérisé (3). DDR1 dimérisé s'autophosphoryle (4) et recrute la protéine Shc qui transduit le signal (5) jusqu'à la transcription, la traduction et la sécrétion des métalloprotéases matricielles (MMP)(6).

Abréviations : Col I, collagène I; DD, domaine discoïdine; Ext, milieu extracellulaire; Int, milieu intracellulaire; K, domaine catalytique tyrosine kinase; Y, résidu tyrosine; SH2, Src Homology domain 2; PTB, phosphotyrosine binding; MMP, matrix metalloproteinase.

c) Voies déclenchées par Kit

Le récepteur Kit, également appelé SCFR (*stem cell growth factor receptor*), a pour ligand le *stem cell growth factor* (SCF). Kit est retrouvé à la surface de divers types de cellules tels que les progéniteurs hématopoïétiques, les mastocytes, les mélanocytes, les cellules germinales et les cellules de Cajal, cellules interstitielles permettant l'automatisme du tube digestif (Yasuda, et al. 2006). Selon le type cellulaire, les voies déclenchées, JAK/STAT, MAPK et PI3K/PKB, aboutissent à l'érythropoïèse, la lymphopoïèse, la mégacaryopoïèse, la gamétogenèse, et la mélanogénèse (Marech, Gadaleta et Ranieri 2014). Le récepteur Kit est exprimé de façon mutée dans certains cancers comme la leucémie myéloïde chronique (LMC) et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

d) Voies déclenchées par CSF1R

Le CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*) est présent au niveau des ostéoclastes, de la microglie et des macrophages. Ses deux ligands naturels sont le CSF1 et l'interleukine 34 (IL-34). La liaison de CSF1 sur son récepteur régule, entre autre, la prolifération, la différenciation, et la survie des macrophages (Elmore 2014). Les voies de signalisation impliquées dans ces phénomènes sont la voie des PI3K et la voie des MAPK (Hume et MacDonald 2012).

Il a été montré que l'infiltration par les macrophages d'un tissu cancéreux amenait à un faible pronostic. Ce type de macrophages est appelé TAMs pour *tumor-associated macrophage*. Ce phénomène de recrutement est dû notamment à la sécrétion dans le milieu extracellulaire, au cœur des cellules tumorales, de facteurs de croissance, de molécules immunodépressives et pro-angiogéniques. Actuellement, le blocage par inhibiteur spécifique de CSF1R semble être une solution pour diminuer l'infiltration des tumeurs par les TAMs et de fait augmenter le pronostic vital du patient (Ries, et al. 2015).

e) Voies déclenchées par PDGFR

Le récepteur au PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) est retrouvé physiologiquement à la surface des fibroblastes, des macrophages et des neutrophiles. D'un côté, PDGFR est impliqué dans la régulation de la pression des fluides intestinaux, prévenant ainsi la formation d'œdème. De l'autre, la sécrétion de PDGF par les plaquettes au niveau d'une

plaie recrute, par fixation sur PDGFR, les cellules impliquées dans la cicatrisation, notamment les myofibroblastes (Heldin et Lennartsson 2013). Récemment, il a été mis en évidence le rôle positif de PDGFR dans la prolifération des cellules β du pancréas sécrétrices de l'insuline (Chen, et al. 2011).

Outre la prolifération et le chimiotactisme, la stimulation de ce récepteur aboutit à d'autres phénomènes qui sont la survie et la réorganisation du squelette cellulaire. L'ensemble de ces processus cellulaires est déclenché par différentes voies de signalisation. Après dimérisation du PDGFR, celui-ci s'autophosphoryle et recrute des protéines contenant le domaine SH2 comme Src, Nck ou Crk. Exactement comme pour l'EGFR, une des molécules adaptatrices va recruter Grb2 qui à son tour recrute SOS pour aboutir à la voie des MAPK. Egalement, PDGFR peut lier la partie régulatrice p85 des PI3K et de ce fait enclencher la voie de signalisation correspondante. De plus, PDGFR peut directement phosphoryler certaines protéines de la famille STAT. L'activation de la voie des PI3K a pour conséquences une réponse anti-apoptique et une mobilité cellulaire. Le déclenchement de celle des MAPK mène à la croissance cellulaire. Dans certaines pathologies cancéreuses, PDGFR est retrouvé muté (ex. les GIST) ou surexprimé (ex. les glioblastomes) (Heldin et Lennartsson 2013).

f) Voies déclenchées par VEGFR

Il existe sept ligands du VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) qui lui-même a trois versions (VEGFR-1,-2 et -3). Ces ligands sont le VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et PlGF (*Placental Growth Factor*). Chacun des VEGFR est retrouvé à la surface des cellules endothéliales (CE) (Klein et Catargi 2007).

(1) VEGFR-1

Ce récepteur lie le VEGF-A, VEGF-B, VEGF-F et le PlGF. En plus des CE, VEGFR est exprimé, entre autres, par les cellules vasculaires musculaires lisses, les péricytes, des cellules souches hématopoïétiques, les monocytes/macrophages et par certaines cellules cancéreuses. L'activation de ce récepteur aboutit à la migration cellulaire, le recrutement cellulaire et l'angiogenèse. Ce dernier phénomène est surtout rencontré en pathologie cancéreuse (Klein et Catargi 2007). Néanmoins, physiologiquement l'implication de VEGFR-1 dans ces phénomènes reste limitée. Un des rôles majeurs de

VEGFR-1 est la régulation de l'activation de VEGFR-2, VEGF-A ayant une affinité bien meilleure pour le premier. Les voies déclenchées par l'activation de VEGFR-1 sont la voie des PI3K et celle des MAPK. (Koch et Claesson-Welsh 2012).

(2) VEGFR-2

Ce RTK arrime les ligands suivants : VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et VEGF-F. Il est retrouvé au niveau des CE, des monocytes/macrophages, des cellules vasculaires musculaires lisses, des cellules de la rétine et de certaines cellules tumorales. Son activation permet notamment aux CE la vasodilatation, la prolifération et la migration (Klein et Catargi 2007). De plus, un rôle important de VEGFR-2 est la perméabilité vasculaire. Ce phénomène contribue fortement à l'angiogenèse tumorale, ce qui rend évident la mise à disposition en clinique de molécules anti-VEGFR (Koch et Claesson-Welsh 2012).

La prolifération est la conséquence du déclenchement de la voie des MAPK mais, contrairement aux autres RTK vus précédemment, l'entrée dans cette voie ne se fait pas par le biais des protéines Grb2 et SOS (**figure 10**). En effet, VEGFR-2 recrute la phospholipase C gamma (PLC γ) qui va hydrolyser le PIP2 en diacylglycérol (DAG) et inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3). D'un côté IP3 permet l'augmentation intracellulaire de calcium et de l'autre DAG active la protéine kinase C (PKC). Cette dernière phosphoryle la sphingosine kinase (SPK) qui déclenche la cascade de kinase MAPK par son action positive sur RAS (Shu, et al. 2002).

Plusieurs voies sont impliquées dans la migration (**figure 10**). La première a pour point de départ la PKC qui phosphoryle la protéine kinase D (PKD) en parallèle de SPK. PKD phosphoryle la protéine CREB (*cAMP-response-element binding protein*) qui elle-même active la protéine de stress HSP27 (*heat shock protein 27*). Cette protéine active la polymérisation de l'actine impliquée dans la migration cellulaire (Evans, Britton et Zachary 2008). Ensuite, deux voies peu décrites dans la littérature scientifique impliquent Src dans le phénomène de migration cellulaire. D'un côté, Src lie directement le récepteur 2 à VEGF et est capable d'activer une protéine liant l'actine appelée IQGAP1 (*IQ motif-containing GTPase activating protein 1*) impliquée dans les liaisons

intercellulaires (Yamaoka-Tojo, et al. 2006). De l'autre, Src est lié à VEGFR-2 indirectement *via* la protéine adaptatrice TSAAd (*T-cell specific adapter protein*) (Matsumoto, et al. 2005). Une quatrième voie de signalisation débute par le recrutement de la protéine adaptatrice SHB (*Src homology 2 domain containing adaptor protein B*) par VEGFR-2. SHB active la kinase d'adhésion focale (FAK) qui, comme son nom l'indique, joue un rôle dans l'adhésion cellulaire (Parsons 2003). Une cinquième voie est déclenchée par la liaison du complexe protéique Nck/FYN au RTK. Nck/FYN active par phosphorylation PAK-2 (*p21-activated protein kinase-2*) qui de la même manière active MAPKAPK2 (*MAP kinase-activated protein kinase 2*). Il en résulte l'activation de HSP27 (Lamallice, Houle et Huot 2006). Enfin la dernière voie impliquée dans la migration cellulaire est une voie contenant la PI3K. Ici, la partie régulatrice p85 n'est pas liée directement à VEGFR-2 mais grâce à la protéine GAB1 (*Grb2-associated-binding protein 1*). PIP3 formé active RAC (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate*), une protéine GTPase impliquée dans la mobilité cellulaire (Cain et Ridley 2009).

De plus, comme pour les autres RTK, la voie PI3K aboutit à la survie cellulaire. La formation de Akt/PKB phosphoryle de façon inhibitrice Bad et la caspase 9 et de façon activatrice des protéines anti-apoptotiques comme BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) (Koch et Claesson-Welsh 2012).

Enfin, la voie PI3K est impliquée dans la perméabilité vasculaire. En effet, Akt/PKB permet la génération de monoxyde d'azote (NO) *via* l'activation de eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) (Fukumura, et al. 2001).

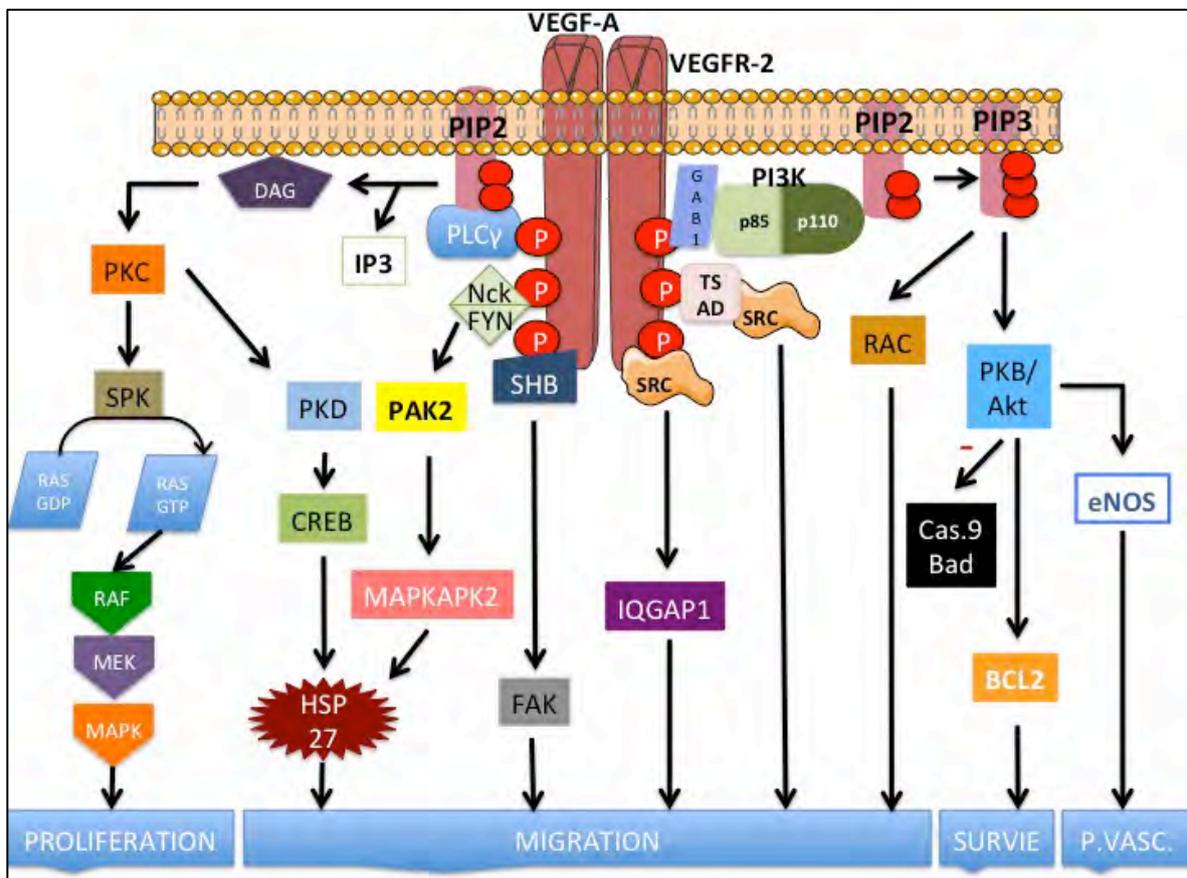


Figure 10 : Voies déclenchées par l'activation de VEGFR-2. Est représenté sur ce schéma le VEGFR-2 transphosphorylé après arrimage sur sa partie extracellulaire de VEGF-A. Rappelons que les ligands VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et VEGF-F sont aussi capable d'activer ce RTK. Néanmoins VEGF-A est le seul facteur de croissance à avoir été décrit comme activant l'ensemble des voies mises en avant ci-dessus. Dans un souci de clarté, les protéines kinases, phosphatases et autres enzymes ne sont pas différenciées et les flèches (→) décrivent par défaut une activation (le signe → accompagné d'un "-" représente une inactivation). Pour plus d'information, se référer au texte ci-dessus.

Abréviations des protéines: Bad, BCL-2 associated death promoter; BCL-2, B-cell lymphoma 2; CREB, Camp-Response-Element Binding protein; DAG, DiAcylGlycérol; eNOS, endothelial Nitric Oxide Synthase; FAK, Focal Adhesion Kinase; GAB1, Grb2-Associated-Binding protein 1; HSP27, Heat Shock Protein 27; IP3, Inositol 1,4,5-triPhosphate; IQGAP1, IQ motif-containing GTPase Activating Protein 1; MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase; MAPKAPK2, MAP Kinase-Activated Protein Kinase 2; MEK, MAPK Kinase; Nck, Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein; PAK-2, P21-Activated protein Kinase-2; PI3K, PhosphoInositide 3-Kinase; PIP2, PhosphatidyInositol-4,5-biphosphate; PIP3, PhosphatidyInositol-3,4,5-triphosphate; PKB, Protéine Kinase B; PKC, Protéine Kinase C; PKD, Protéine Kinase D; PLCγ, PhosphoLipase C gamma; Raf: rapidly accelerated fibrosarcoma SHB, Src Homology 2 domain containing adaptor protein B; SPK, SPhingosine Kinase; Src, SaRComa; TSAd, T-cell Specific Adapter protein; VEGF-A, Vascular Endothelial Growth Factor A; VEGFR-2, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

Autres abréviations: Casp. 9, Caspase 9; NO, oxyde nitrique; P, phosphate; P.VASC., perméabilité vasculaire.

(3) VEGFR-3

Les deux ligands concernés par ce dernier récepteur sont le VEGF-C et le VEGF-D. Leur expression est restreinte à de rares types de CE comme par exemple celles tapissant le système lymphatique. L'activation de VEGFR-3 régule le phénomène de lymphangiogenèse (Klein et Catargi 2007).

L'expression de VEGFR-3 dans les cellules tumorales est toujours actuellement contestée dans la communauté scientifique. Ainsi, je ne ferai pas de description des voies de signalisation induites par ce RTK (Petrova, et al. 2008).

g) Voies déclenchées par FLT3

Le récepteur FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) appelé également Flk-2 (*fetal liver kinase 2*) est exprimé par les cellules souches et les progéniteurs hématopoïétiques mais est absent chez les cellules descendantes différenciées. Le ligand de ce RTK est appelé FL pour *FTL3 ligand* (Masson et Rönnstrand 2009). Le gène de FLT3 est retrouvé muté dans diverses pathologies cancéreuses, notamment la leucémie myéloïde aiguë (LMA) (Gale, et al. 2005).

FL se fixe sur son récepteur FLT3 qui se dimérise, se transphosphoryle et déclenche deux voies de signalisation : la voie des PI3K et celle des MAPK. Elles sont respectivement impliquées dans la survie et la prolifération cellulaires. Dans la LMA, une troisième voie activée par FLT3 a été mise en évidence : la voie JAK/STAT. Elle est impliquée *via* la génération de STAT5 dans la transformation des cellules souches ou progénitrices en cellules tumorales. Physiologiquement, sans mutations, la formation de STAT5 à partir de l'activation de FLT3 n'est pas possible (Masson et Rönnstrand 2009).

h) Voies déclenchées par RET

Le récepteur RET est le seul RTK ne liant pas par lui-même un ligand libre. Plus précisément, l'activation par dimérisation de RET se fait par liaison préalable d'un ligand sur un co-récepteur. RET compte quatre co-récepteurs : GDNFR α 1 (*glial cell-derived neurotrophic factor receptor alpha 1*), GDNFR α 2, GDNFR α 3, GDNFR α 4 fixant respectivement les ligands GDNF, *neurturin* (NTRN), *artemin* (ARTN) et *persephin* (PSPN). Lorsque un ligand atteint le co-récepteur, ce dernier se complexe à RET et l'active (Plaza-Menacho, Mogni et McDonald 2014)(**Figure 11**). Ces récepteurs sont retrouvés à la surface des neurones et de certaines cellules épithéliales néoplasiques comme celles retrouvées dans la néoplasie endocrinienne multiple 2 (NEM2) (Airaksinen, Titievsky et Saarma 1999) (Niccoli-Sirre et Conte-Devolx 2005).

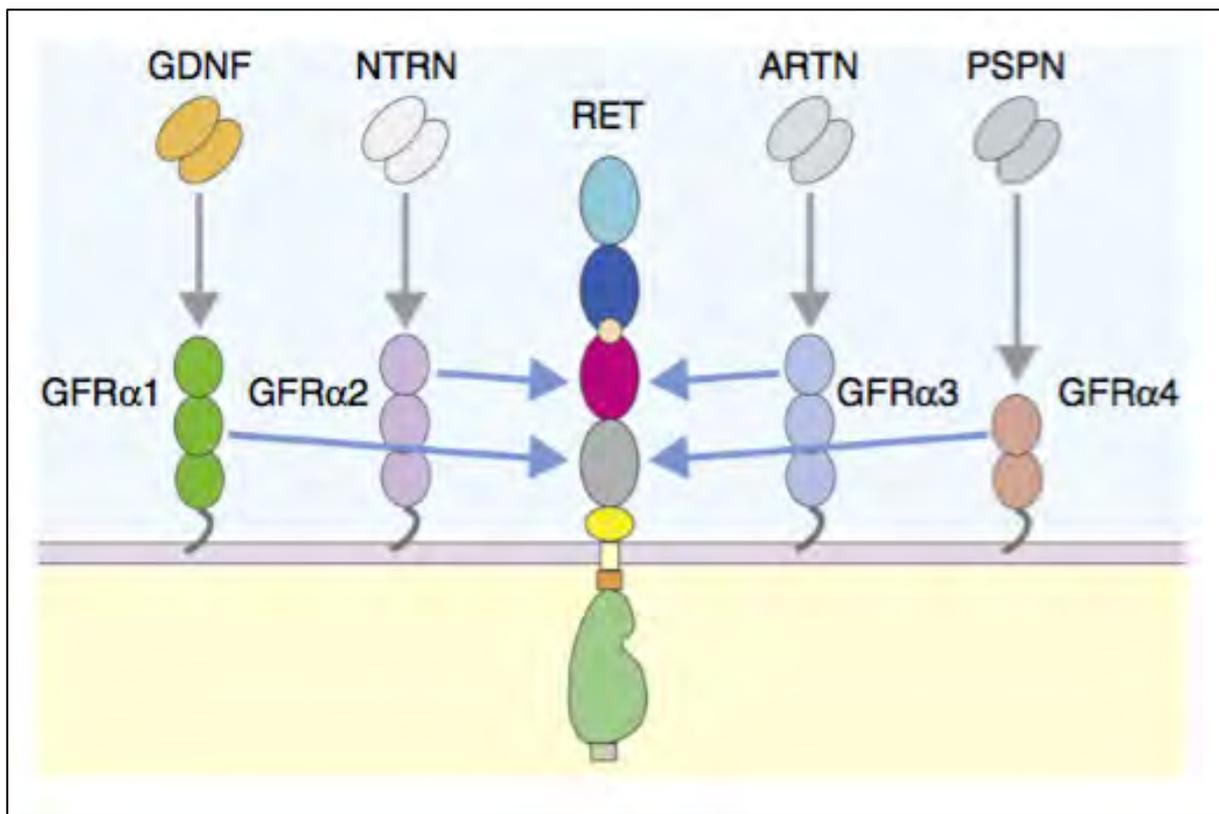


Figure 11 : Le récepteur RET et ses co-récepteurs d'après (Plaza-Menacho, Moligni et McDonald 2014). La fixation d'un des ligands sur le co-récepteur correspondant induit la complexation de ce dernier avec RET qui s'active.

Abréviations : GFR α = GDNFR α , glial cell-derived neurotrophic factor receptor alpha ; GDNF, glial cell-derived neurotrophic factor, NTRN neurturin ; ARTN, artemin ; PSPN persephin.

RET activé recrute des protéines adaptatrices possédant un domaine SH2 (tel Shc) permettant la transduction du signal. La voie MAPK est activée par activation *via* Shc de Grb2 puis SOS. Cette voie aboutit à la prolifération cellulaire et à la croissance des dendrites et des axones chez les neurones. Le recrutement de Grb2 permet également de déclencher la voie PI3K/PKB grâce GAB2 (*Grb2-Associated-Binding protein 2*) qui contient un site de fixation du domaine p85 de la PI3K. Ce dernier peut néanmoins lier directement le récepteur RET. La voie PI3K/PKB est impliquée dans la survie cellulaire. De plus, RET peut activer la GTPase RAC1 contribuant à la formation des lamellipodes, protubérances cellulaires permettant à la cellule de se mouvoir (Plaza-Menacho, Moligni et McDonald 2014).

Enfin, RET est aussi le seul RTK possédant la faculté physiologique de recruter une protéine cytoplasmique sans avoir été activé au préalable. En effet, FAK se lie au domaine intracellulaire de RET non phosphorylé et déclenche un processus de phosphorylation réciproque (**figure 12**). Ce mécanisme d'activation de RET a également

été observé dans les NEM2, notamment dans le carcinome médullaire de la thyroïde, ce qui fait de FAK une cible potentielle des traitements anticancéreux (Plaza-Menacho, Morandi, et al. 2011).

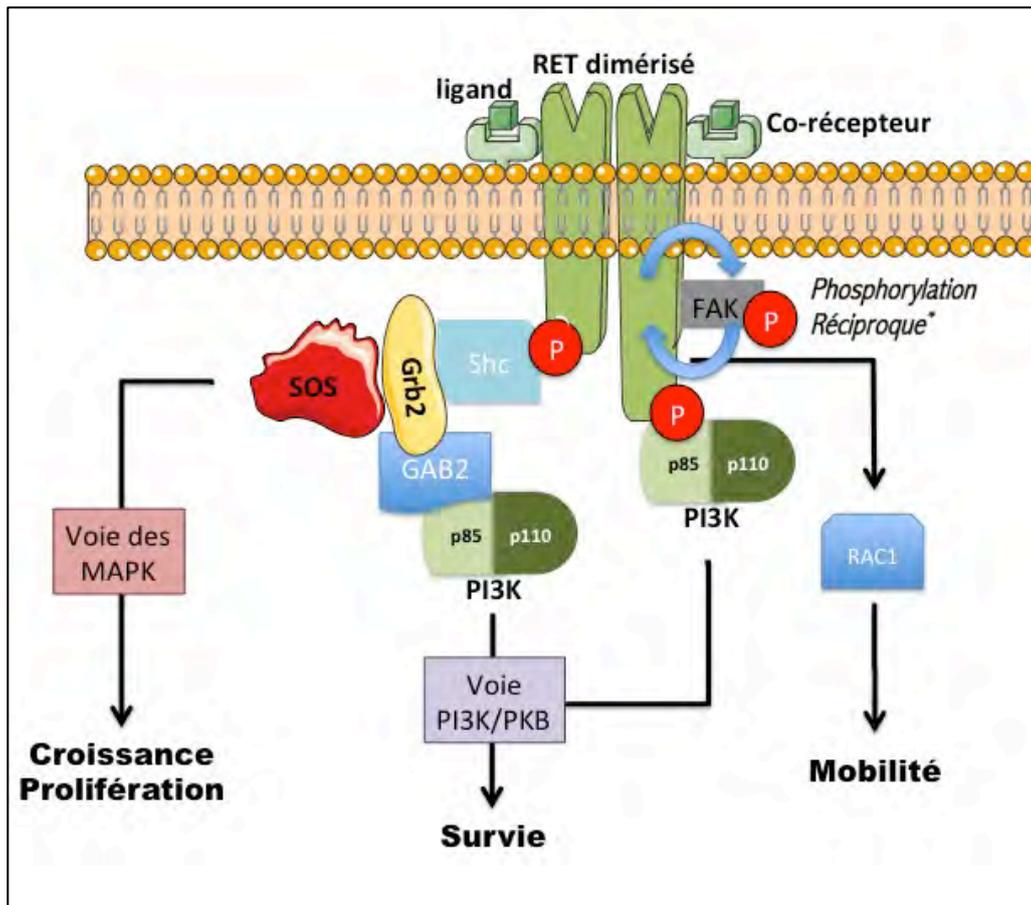


Figure 12 : Voies déclenchées par l'activation de RET. La fixation d'un des ligands sur le co-récepteur correspondant induit la complexation de ce dernier avec RET qui s'active, se dimérise et s'autophosphoryle. Par le biais de protéines Shc, il recrute Grb2. Ce dernier est au début de deux voies. En se liant à SOS, il déclenche la voie des MAPK qui aboutit à la croissance des dendrites et des axones et à la prolifération cellulaire. Par recrutement de GAB2, la PI3K s'active et permet l'entrée dans la voie PI3K/PKB(Akt) inhérente au phénomène de survie. PI3K peut aussi lier directement RET. RET va activer RAC1 qui est une protéine impliquée dans la formation des lamellipodes.

* Est représenté sur ce schéma le mécanisme de phosphorylation réciproque. Il faut bien garder à l'esprit que celui-ci n'a lieu que lorsque RET est non phosphorylé et donc sous forme monomère. Ce processus résulte du recrutement de FAK sur RET.

i) Voies déclenchées par EPH

Le récepteur EPH est retrouvé dans les cellules du système nerveux sous deux types : EPHA et EPHB. Chacun de ces récepteurs lie respectivement l'ephrin (*Eph receptor-interacting*) A et l'ephrin B. Ces ligands sont ancrés à la membrane cellulaire *via* un glycosylphosphatidyl-inositol (GPI). L'activation physiologique du RTK EPH se produit donc lorsqu'au moins deux cellules sont en contact. En plus d'être des ligands, les ephrins A et B sont capables de transduire un signal. La signalisation bidirectionnelle

des EPH et des ephrins est impliquée dans la prolifération, la différenciation, l'adhésion, la répulsion et la tension cellulaires (Cayuso, Xu et Wilkinson 2015). L'EPH est retrouvé muté dans certaines formes de glioblastomes.

(1) Voies déclenchées par EPHA/ephrin A

La liaison de l'ephrin A sur EPHA active des voies dans les deux cellules concernées (**figure 13a**).

Tout d'abord, dans la cellule portant l'ephrin A, la protéine FYN va activer CBL (*Casitas B-lineage lymphoma*). Le rôle de CBL est de réguler de façon négative l'expression d'EGFR.

Ensuite, l'EPH dimérisé va enclencher plusieurs voies. Premièrement, EPH active TSC2 (*tuberous sclerosis complex 2*) qui maintient RHEB (*Ras homolog enriched in brain*) inactif : RHEB actif inhibe le phénomène de répulsion cellulaire. De plus, EPH active *via* Src la protéine GTPase RHOA (*Ras homolog gene family, member A*) qui permet ce phénomène de répulsion. D'autre part, RHOA inhibe la migration cellulaire. En outre, EPH inactive PKB (ou Akt) impliqué dans les phénomènes de survie et de migration cellulaires. La protéine FAK, nécessaire au processus d'adhésion focale, est inhibée par l'activation de EPH *via* la phosphatase SHP2 (*Src homology protein tyrosine phosphatase 2*). SHP2 inhibe de la même manière RAC1 impliqué dans la migration cellulaire. RAC1 peut aussi être inactivée par la chimaerine, activée par Src (Pasquale 2010).

(2) Voies déclenchées par EPHB/ephrinB

La liaison de l'ephrin B sur EPHB active des voies dans les deux cellules concernées (**figure 13b**).

L'ephrin B déclenche dans sa cellule l'activation de Grb4 qui inhibe l'adhésion focale.

Du côté de l'EPHB, la voie des PI3K est activée et aboutit à la répulsion, phénomène permettant à deux cellules de s'éloigner l'une de l'autre. Egalement, EPHB active la protéine ABL qui inhibe RAC1 et donc la migration en faveur de la rétractation cellulaire. De plus EPHB active P120RASGAP (*P120 Ras GTPase activating protein*) qui inhibe HRAS. Cette dernière *via* ERK est impliquée dans la prolifération (Pasquale 2010).

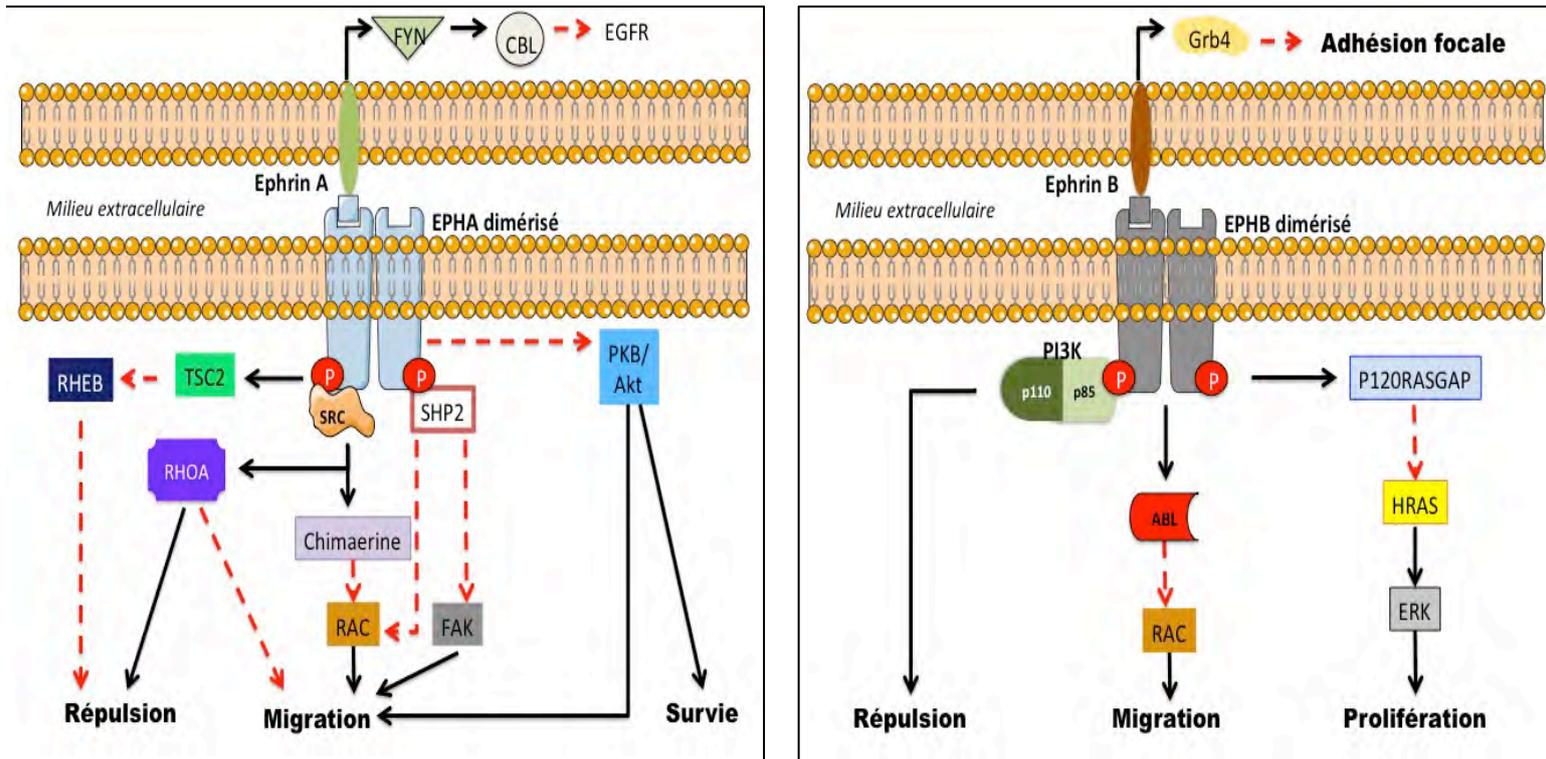


Figure 13 : Voies déclenchées par l'activation de EPHA/ephrin4 (a) et de EPHB/ephrinB (b). Les flèches rouges en pointillés représentent une inhibition. Les flèches pleines noires indiquent une activation. Pour plus de détails, se référer au texte. On remarque que l'ensemble de ces voies est anti tumoral. Une mutation sur une ou plusieurs protéines de ces voies enclencherait un probable processus néoplasique.

j) Voies déclenchées par ALK

L'expression du récepteur ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) est physiologiquement restreinte aux neurones. Néanmoins, ce RTK peut être retrouvé exprimé par certaines cellules tumorales, par exemple dans le lymphome anaplasique à grandes cellules (Tabbó, et al. 2012) ou encore dans le CBNPC (Guo, et al. 2015). Les voies de signalisation activées par fixation de son ligand sont la voie des MAPK, la voie PI3K/PKB, et la voie JAK/STAT (Crescenzo et Inghirami 2015). Les ligands déclenchant ces voies n'ont pas tous été identifiés et parmi ceux qui l'ont été, certains sont encore hypothétiques. On retrouve PTN (*pleiotrophin*), OSF-1 (*osteoblast-specific factor-1*), HARP (*heparin affinity regulatory peptide*), HBNF (*heparin-binding neurotrophic factor*), et MK (*midkine*) (Tabbó, et al. 2012)

B. Protéines à activité tyrosine-kinase non récepteurs

Nous ne verrons dans ce paragraphe que les PTK qui sont avérées être impliquées dans des pathologies et qui sont la cible de traitements antiprolifératifs existants.

1. La protéine ABL

Le gène qui code pour la PTK ABL est défini comme un proto-oncogène. Ce terme signifie qu'un défaut dans l'expression de ce gène peut potentiellement déclencher un phénomène cancéreux. L'aberration la plus étudiée est la fusion de la protéine ABL avec BCR (*breakpoint cluster region protein*) aboutissant à la leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie (LMCPh+). La surexpression d'ABL seule ne peut pas conduire à une leucémie. Cette protéine ubiquitaire est retrouvée dans diverses voies de signalisation conduisant à divers processus biocellulaires : la prolifération, la différenciation, la survie, l'apoptose et la migration ou la rétractation (cf. **Figure 13b**). En plus du domaine catalytique tyrosine-kinase, ABL contient un site de fixation à l'ADN et un site de fixation à l'actine (J. Y. Wang 2014).

ABL peut être activée par de nombreux signaux déclenchés par liaison d'un ligand sur un RTK comme l'EGFR, le PDGFR, le VEGFR ou encore EPH (Greuber, et al. 2013). Cette PTK est aussi activée par des signaux intrinsèques comme le stress oxydatif ou les lésions de l'ADN (Shaul et Ben-Yehoyada 2005) (**Figure 14**).

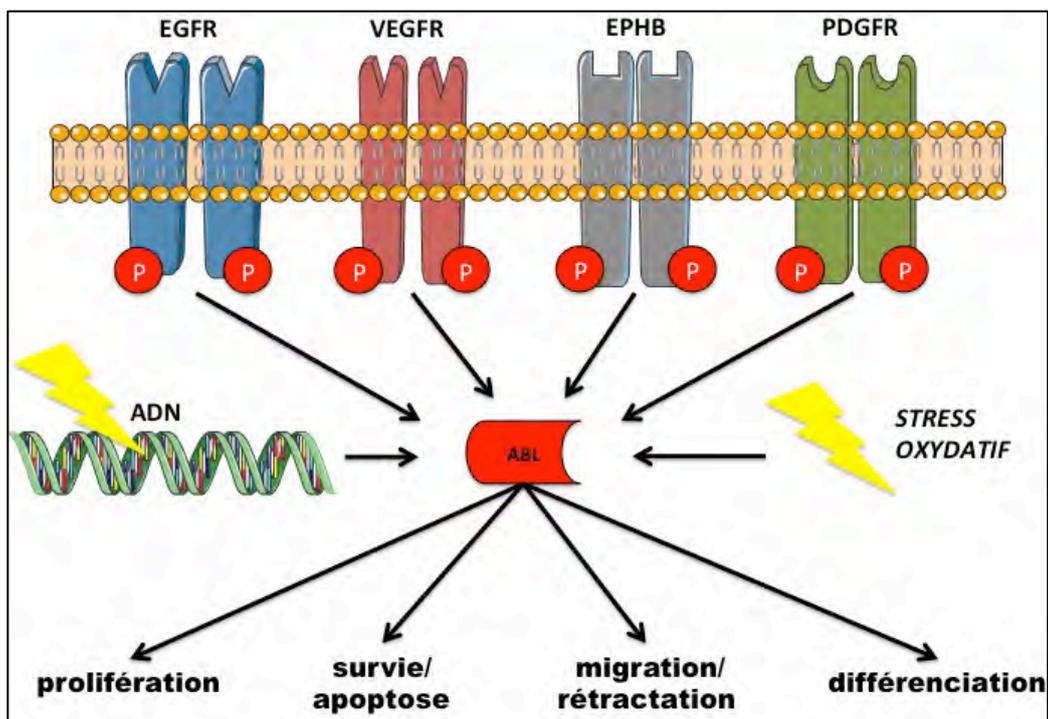


Figure 14 : Activation de la protéine tyrosine-kinase ABL. Les quatre RTK dimérisés (EGFR, VEGFR, EPHB et PDGFR) sont capables d'activer ABL par différentes voies. De plus un dégât sur l'ADN ou un stress oxydatif peut induire l'activation d'ABL. ABL est au carrefour de multiples voies qui aboutissent à la prolifération, à la survie ou la mort cellulaire, à la migration ou à la rétractation, et à la différenciation. Les ligands des RTK ne sont pas représentés sur ce schéma.

2. La protéine JAK

Comme vu précédemment, la protéine JAK est impliquée dans la voie JAK/STAT qui aboutit à la prolifération et à la survie cellulaire (cf. **figure 8**). Cette voie est majoritairement enclenchée par l'activation des récepteurs aux cytokines (RC). On peut retenir comme ligand l'interféron (IFN). La liaison de l'EFG sur son récepteur permet également l'entrée dans la voie JAK/STAT. Lorsque l'IFN interfère sur le RC, JAK acquiert la faculté de phosphoryler STAT. Il faut noter qu'ici JAK est lié de façon permanente au récepteur, même lorsque celui-ci est inactif. Une activation constitutive de la voie JAK/STAT a été clairement identifiée dans le phénomène d'oncogenèse. Ce dysfonctionnement a été repéré dans différents cancers comme celui du sein, de la prostate ou encore du pancréas (Arumuggam, Bhowmick et Rupasinghe 2015). La mutation JAK2V617F est retrouvée dans la myélofibrose et est la cible d'un traitement anti-protéine JAK. (Quintás-Cardama, et al. 2010).

3. La protéine BTK

BTK (pour *Bruton's Tyrosine Kinase*) est une PTK retrouvée en aval de la voie enclenchée par le récepteur des lymphocytes B (RLB). Cette voie aboutit à la régulation de la prolifération des lymphocytes B, leur différenciation, leur survie et leur migration.

BTK est retrouvée surexprimée dans une forme de cancer du système lymphatique, le lymphome à cellules du manteau (LCM) (Stephens et Spurgeon 2015).

RLB est composé d'une immunoglobuline (Ig) membranaire couplée à un hétérodimère $Ig\alpha/Ig\beta$ (**Figure 15**). Lors de la reconnaissance d'un antigène, RLB se dimérise et active la protéine kinase Lyn. Celle-ci va phosphoryler des résidus tyrosine du couple $Ig\alpha/Ig\beta$ permettant la transduction intracellulaire du signal. La kinase Syk (*spleen tyrosine kinase*) est alors recrutée et activée. Elle recrute à son tour BTK. Cette dernière active la $PLC\gamma_2$ qui génère le DAG et l'IP3 à partir de PIP2. En résulte une augmentation cytoplasmique de calcium et la génération du facteur de transcription NF- κ B *via* le déclenchement par DAG d'une voie impliquant la PKC (Cell Signaling Technology 2014).

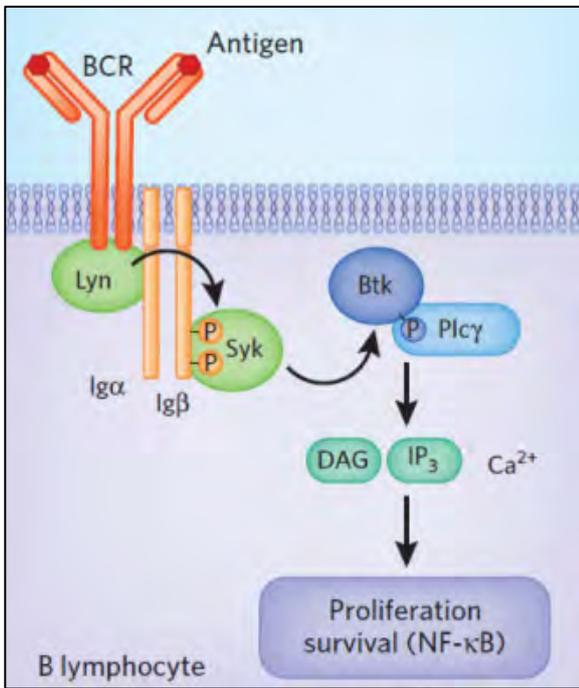


Figure 15 : Activation de BTK par le récepteur des lymphocytes B – d'après (Hendriks 2011). L'antigène active le récepteur qui transduit le signal via les kinases Lyn, et Syk. Cette dernière active BTK et permet la formation d'IP₃ et de DAG. Il en résulte un phénomène de prolifération et de survie par translocation nucléaire de NF-κB.

Abréviations : BCR (= RLB), B-cell receptor ; BTK, Bruton's tyrosine kinase ; Ca²⁺, calcium libre ; DAG, diacylglycérol ; Ig, immunoglobuline ; IP₃, inositol triphosphate ; NF-κB, nuclear factor kappa B ; P, résidu phosphate ; PLCγ, phospholipase C gamma ; Syk, spleen tyrosine kinase.

N'est pas représentée sur ce schéma la dimérisation de RLB.

C. Protéines à activité sérine/thréonine-kinase

De la même manière que pour les protéines non récepteurs à activité tyrosine kinase, nous ne verrons dans ce paragraphe que les PSTK dont l'implication dans des maladies est avérée et dont une thérapie ciblée est actuellement utilisée.

1. La famille des Raf

On dénombre trois protéines de la famille Raf : A-Raf, B-Raf et C-Raf (ou RAF1). Toutes les trois sont impliquées dans la voie des MAPK. Leur rôle dans celle-ci est d'activer par phosphorylation la protéine kinase MEK. Nous ne parlerons dans cette partie que des deux dernières citées, les mutations de A-Raf étant peu responsables de pathologies sévères.

a) B-Raf

La protéine B-Raf, codée par le proto-oncogène BRAF, est la protéine Raf la plus retrouvée au départ de la voie des MAPK. De ce fait, lorsqu'elle est mutée, elle engendre plus de phénomènes d'oncogénèse que les autres protéines Raf et ceci par sur activation de la voie des MAP kinases. Sur les 30% de cancer imputés aux protéines de la voie MAPK, environ 8% concerneraient une mutation de la protéine B-Raf. Parmi plus de 65 mutations de B-Raf découvertes à ce jour, la plus documentée est la mutation génétique BRAF-V600E rencontrée dans divers cancers, notamment dans une forme de mélanome. En plus d'être responsables de la sur-activation de la voie des MAPK, qui aboutit à la prolifération des cellules tumorales, les mutations BRAF-V600 génèrent également une

surexpression des protéines anti-apoptotiques NF- κ B et BCL-2 *via* l'activation de C-Raf (Figure 16) (Rahman, et al. 2013).

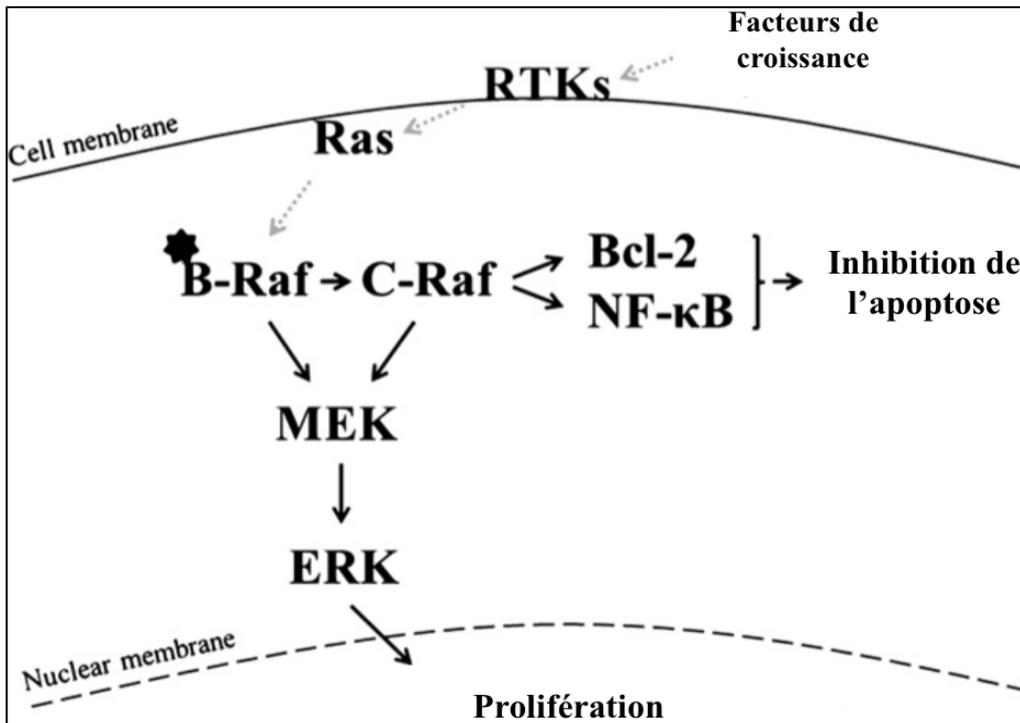


Figure 16 : Voies activées par B-Raf muté (ex. : BRAFV600E). Ci-contre a été pris l'exemple de la voie MAPK activée physiologiquement par un RTK. Précisons que cette voie peut être activée par d'autres types de récepteurs. Lorsque B-Raf est muté (*) Il active de façon démesurée et indépendamment de RAS (flèches pleines \rightarrow) la voie des MAPK (MEK-ERK) et C-Raf aboutissant respectivement à la prolifération cellulaire et à la production de protéines anti-apoptotiques (BCL-2 et NF- κ B).

b) C-Raf

Tout comme B-Raf, C-Raf (ou RAF-1) active physiologiquement de manière RAS-dépendante la voie des MAPK contribuant ainsi à la prolifération cellulaire. Mais RAF-1 est impliquée dans d'autres processus biologiques (Figure 17).

Tout d'abord, comme vu plus haut, RAF-1 participe à la survie cellulaire et à l'inhibition de l'apoptose par génération des protéines NF- κ B et BCL-2. Cette aptitude est dépendante de l'activation préalable de RAF-1 par RAS. Néanmoins, B-Raf mutée peut également engendrer cette activation dans certaines pathologies cancéreuses (cf. Figure 16)

Aussi, C-Raf régule la migration des kératinocytes et participe à la stabilité des jonctions intercellulaires des cellules endothéliales. Ces phénomènes sont le résultat de l'activation par RAF-1 d'une autre kinase, ROK α (*Rho-associated kinase alpha*).

Enfin, RAF-1 contribue encore une fois à la survie cellulaire par inhibition de deux autres protéines pro-apoptotiques ASK1 (*Apoptosis signal-regulating kinase 1*) et MST2 (*Mammalian STE20-like kinase 2*).

Les mutations du gène codant RAF-1, CRAF, sont plutôt rares comparées à BRAF (moins de 1% des cancers globaux sont imputés à une mutation de CRAF). C-Raf est retrouvée mutée dans des formes d'adénocarcinomes pulmonaires et de cancers colorectaux. Par contre, la surexpression de RAF-1 est plus répandue et représente une cible des anticancéreux, notamment dans le carcinome hépatocellulaire (Desideri, Cavallo et Baccharini 2015).

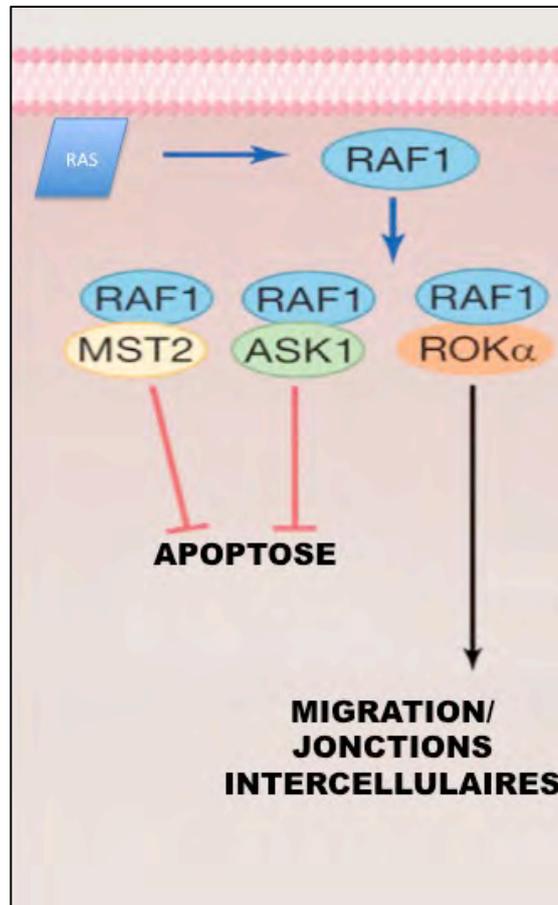


Figure 17 : Autres voies activées par C-Raf - d'après (Desideri, Cavallo et Baccharini 2015)

2. La protéine mTOR

mTOR (*mammalian target of rapamycin*) est une protéine sérine/thréonine kinase retrouvée en aval de la voie des PI3K. mTOR peut former deux complexes fonctionnels selon les protéines auxquelles il est associé. Dans le premier, mTORC1 (*mTOR complex 1*), on retrouve avec mTOR RAPTOR (*regulatory-associated protein of mTOR*), mLST8 (*mammalian lethal with sec-13 protein-8*) et DEPTOR (*DEP domain-containing mTOR-interacting protein*). Le second complexe, mTORC2, est composé de mTOR, RICTOR (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*), mSin1, DEPTOR, mLST8 et protor (Duzgun,

Eroglu et Avci 2015). mTORC1 est impliqué dans les processus de prolifération et croissance cellulaires, de synthèse protéique, d'angiogenèse et de migration. mTORC2 conduit à la survie et au remodelage de l'actine. A la différence de mTORC2, mTORC1 est sensible à la rapamycine, molécule naturelle utilisée en thérapeutique pour inhiber l'action de mTOR, notamment dans la prévention du rejet de greffe.

Lors de l'activation de la voie des PI3K, *via* un RTK par exemple, AKT est activé et engendre la formation et l'activation du complexe mTORC1. EN parallèle la PI3K active la formation de mTORC2. Ce dernier déclenche une activation totale de Akt (**Figure 18**) (Houghton 2010). D'autres *stimuli* peuvent activer ces complexes : les acides aminés, le stress, le statut énergétique et l'oxygène.

mTORC1 va phosphoryler deux protéines : S6K1 (S6 kinase 1) de façon positive et 4EBP1 (*eIF4E-binding protein 1*) de façon négative. S6K1 active S6 et 4EBP1 une fois inhibée, ne peut plus lier eIF4E (*eukaryotic initiation factor 4E*) et le relâche. La génération de S6 et eIF4E actifs amène aux phénomènes impliquant mTORC1.

mTORC2 va également avoir une action sur deux protéines : PKC α et SGK1 (*Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1*). Ces protéines vont être activées et conduire notamment au phénomène de survie cellulaire (Gao, et al. 2012).

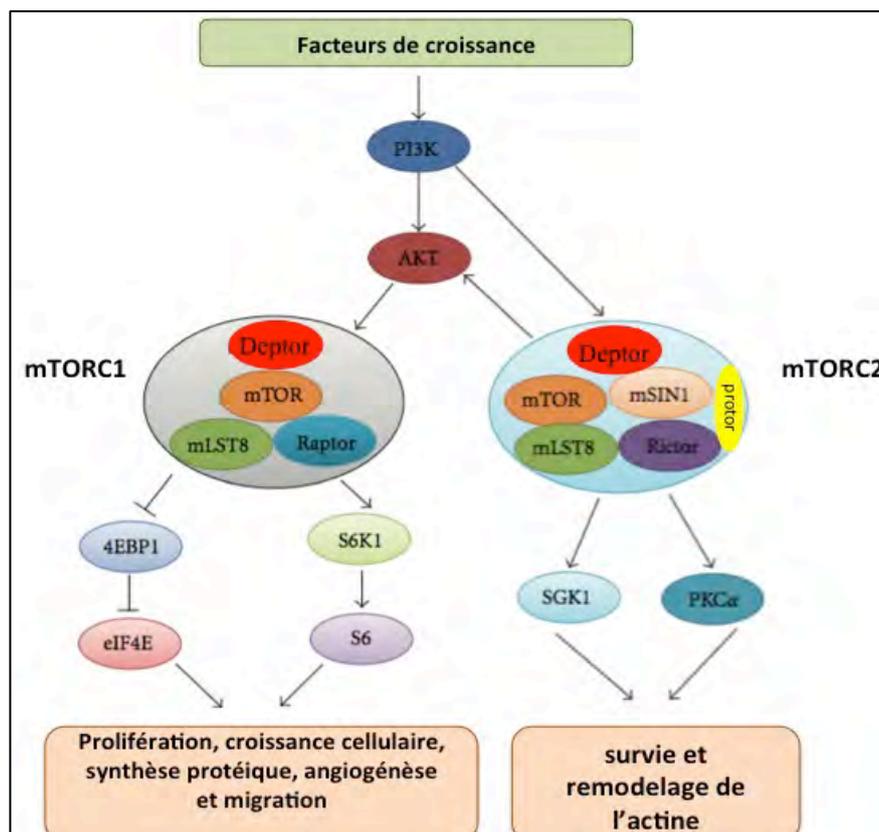


Figure 18 : Activation des complexes mTOR par la voie PI3K/Akt - d'après (Gao, et al. 2012)

L'implication de mTOR dans les processus cancéreux est liée à la sur-activation de la voie des PI3K/PKB. Cette sur-activation peut-être due à une mutation génétique d'une protéine physiologiquement inhibitrice de cette voie, comme PTEN, ou d'une protéine activatrice comme p110 α PI3K. PTEN est retrouvée mutée dans certains carcinomes rénaux et p110 α dans certaines formes de cancers colorectaux (Wan, et al. 2015) (Chiarini, et al. 2015).

II. Les inhibiteurs de protéine kinase :

A. Introduction

La majorité des inhibiteurs de protéine kinase (IPK) font partie des molécules anticancéreuses. On distingue dans cet ensemble les médicaments de chimiothérapie d'une part, et les médicaments de thérapie ciblée d'autre part. Le terme thérapie ciblée fait référence à des médicaments ciblant spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqués dans l'oncogenèse. Cette spécificité permet de réduire les effets toxiques sur les cellules saines, contrairement à la chimiothérapie. En effet, cette dernière agit sur toutes les cellules en division, qu'elles soient saines ou tumorales, créant ainsi de nombreux effets indésirables (perte de cheveux, mucites). De la même façon que les anticorps monoclonaux, les IPK s'inscrivent dans cette logique de thérapie ciblée. Pour autant, le terme thérapie ciblée reste controversé. Comme le souligne le professeur André, la résection chirurgicale cible une tumeur, la radiothérapie l'ADN tumoral et de même les taxanes, molécules de chimiothérapies conventionnelles, ciblent les microtubules. En fait, le développement des IPK s'est fait autour de l'imatinib, une molécule révolutionnaire qui a été spécifiquement élaborée pour cibler la protéine de fusion BCR-ABL de la LMCPH+. BCR-ABL n'étant retrouvée que dans les cellules mutées, l'imatinib a été décrit comme ciblant les cellules tumorales. Désormais, parmi les nouveaux IPK, nombreux sont ceux qui ont de multiples protéines kinases pour cibles (André 2009).

Un dernier avantage des IPK, et non des moindres, est leur mode d'administration. En effet, à l'inverse de la plupart des médicaments anticancéreux, la majorité des IPK s'administrent par voie orale (Stahel et Peters 2014).

Les IPK sont des antinéoplasiques, c'est-à-dire des molécules ayant pour but de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Leur classement ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) les désigne sous le code L01EX. Ce groupe englobe les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (ISTK), aussi appelés inhibiteurs de mTOR. Par leur structure et leur composition, les IPK sont capables de traverser les membranes cellulaires et atteindre leurs cibles intracellulaires

B. Structure générale et mécanisme d'action

Presque tous les IPK sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP (**Figure 19a**). Ce sont donc des molécules dont la structure se rapproche de celle de l'adénine, notamment comprenant des cycles azotés (**Figure 20a**) (Bourotte 2004). La dénomination commune internationale (DCI) de ce type de médicament a pour suffixe « -nib ».

D'autres IPK se lient à une protéine cytoplasmique. Ce complexe formé recrute la protéine kinase cible et l'empêche de fonctionner. Ils inhibent la protéine kinase de façon indirecte (**Figure 19b**). On compte deux IPK fonctionnant de la sorte : l'everolimus et le temsirolimus. Ce sont des analogues structuraux de la rapamycine, antibiotique naturel, également appelée sirolimus (**Figure 20b**). Ils ont en théorie moins d'effets indésirables car leur cible est moins fréquemment retrouvée que ne l'est le site de fixation à l'ATP.

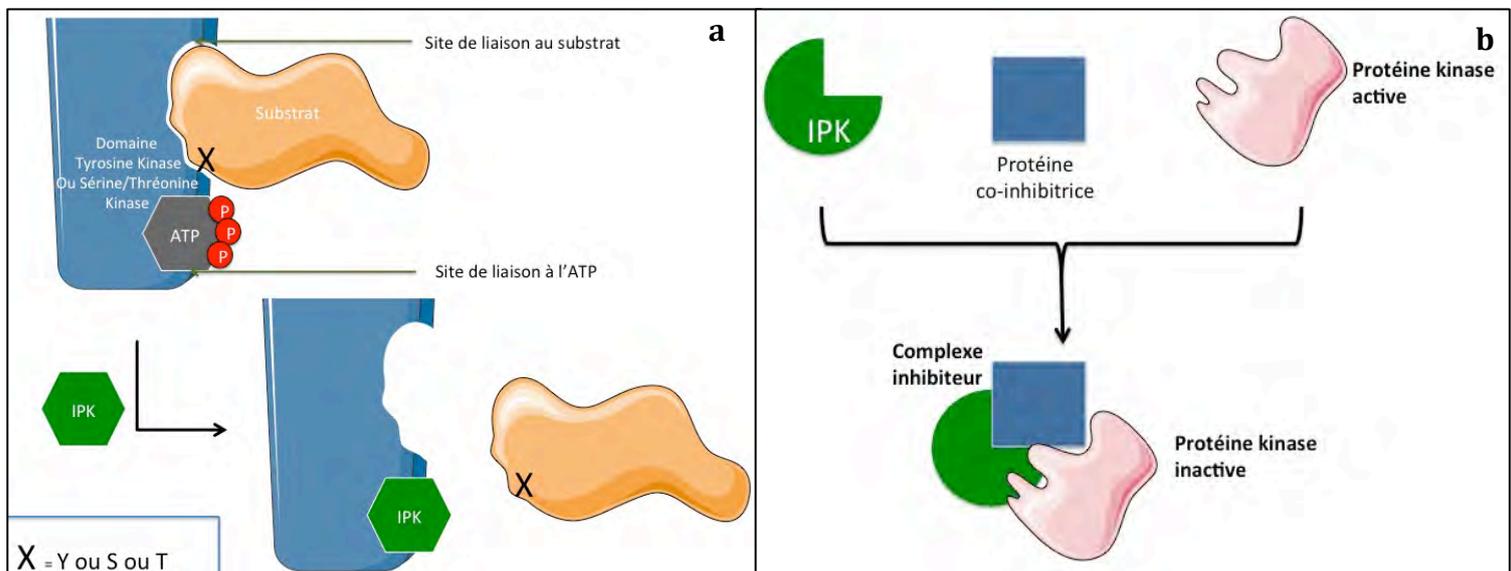
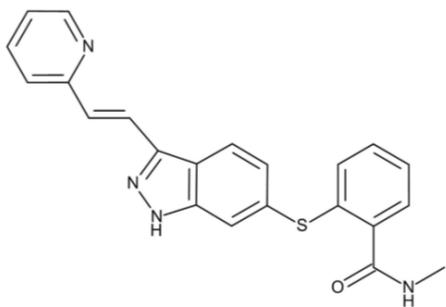


Figure 19 : Mécanisme d'action des principaux IPK. Est représenté en bleu une protéine kinase (membranaire ou cytosolique) à activité tyrosine ou sérine/thréonine kinase.

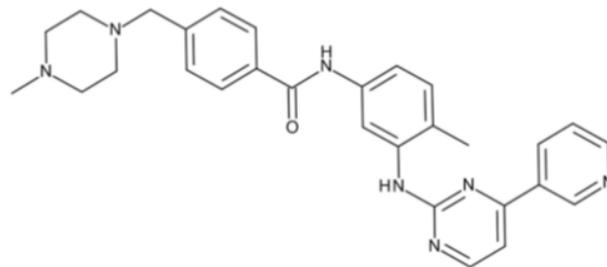
a) L'IPK (en vert) entre en compétition avec l'ATP sur son site de fixation. La protéine substrat ne peut pas être phosphorylée et donc activée.

b) L'IPK (en vert) recrute une protéine cytoplasmique (en bleu) formant un complexe inhibiteur. La protéine kinase cible (en rose) est inhibée par ce complexe.

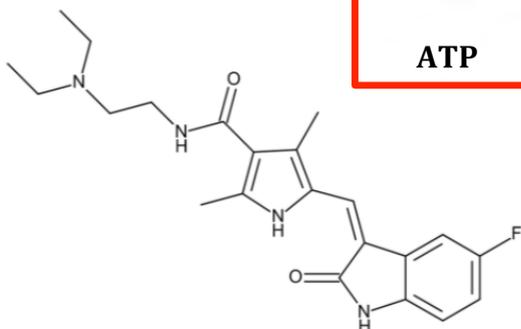
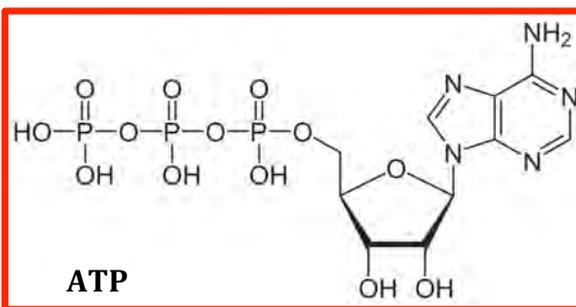
Abréviation : ATP, adénosine triphosphate.



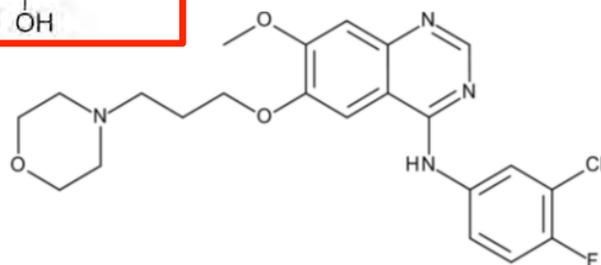
Axitinib (Inlyta, Pfizer); $C_{22}H_{18}N_4OS$; MW = 386



Imatinib (Gleevec, Novartis); $C_{29}H_{31}N_7O$; MW = 494



Sunitinib (Sutent, Pfizer); $C_{22}H_{27}FN_4O_2$; MW = 398

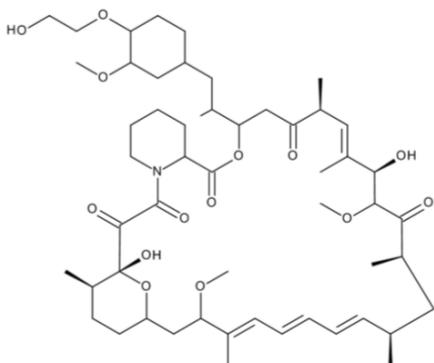


Gefitinib (Iressa, AstraZeneca); $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$; MW = 447

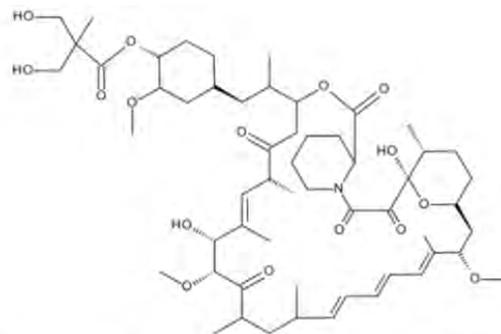
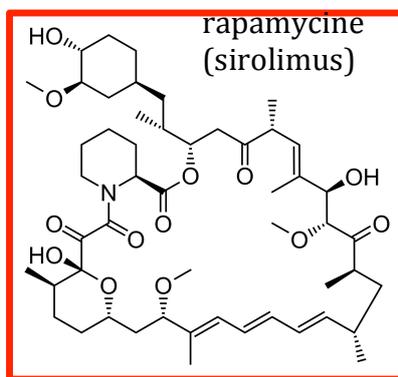
Figure 10a : Structures chimiques de quelques IPK compétitifs de l'ATP. Ces IPK ont de petites structures mimant celle de l'ATP (encadré rouge) notamment par la présence d'hétérocycles azotés.

Est indiqué sous chaque molécule : la DCI, le nom commercial, le laboratoire détenant le brevet, la formule chimique brute et la masse moléculaire arrondie.

Abréviations : C, carbone ; Cl, chlore ; F, fluor ; H, hydrogène ; MW, molecular weight ; N, azote ; O, oxygène ; S, soufre.



Everolimus (Afinitor, Novartis); $C_{53}H_{83}NO_{14}$; MW = 958



Temsirolimus (Torisel, Wyeth); $C_{56}H_{67}NO_{10}$; MW = 1030

Figure 20b : Structures chimiques des IPK formant un complexe inhibiteur. Ces IPK ont des structures analogues à la rapamycine (ou sirolimus, encadré rouge).

Est indiqué sous chaque molécule : la DCI, le nom commercial, le laboratoire détenant le brevet, la formule chimique brute et la masse moléculaire arrondie.

Abréviations : C, carbone ; H, hydrogène ; MW, molecular weight ; N, azote ; O, oxygène.

C. Les inhibiteurs de protéines kinase compétitifs de l'ATP

1. Introduction

Les inhibiteurs de protéines kinase compétitifs de l'ATP (IPKCA) représentent le plus grand ensemble d'IPK. Ils sont administrés par voie orale. Le premier IPKCA avec une indication cancérologique mis sur le marché aux Etats-Unis fut l'imatinib. Leur mécanisme d'action est la compétition avec l'ATP sur son site de fixation. Un IPKCA peut avoir plusieurs cibles et une cible peut avoir plusieurs IPKCA. Aussi, ces inhibiteurs possèdent une activité tyrosine kinase et/ou sérine/thréonine kinase. Nous allons décrire brièvement dans ce chapitre quelques-uns de ces médicaments utilisés en thérapeutique. Ces IPKCA sont classés dans l'ordre chronologique d'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

2. L'imatinib

a) Introduction

L'imatinib mesilate a obtenu son AMM européenne en 2001 sous le nom commercial de Glivec®. Son brevet est exploité par le laboratoire NOVARTIS EUROPHARM.

Bien avant cela, en 1960, une équipe met en évidence dans la leucémie myéloïde chronique un chromosome atypique nommé chromosome de Philadelphie (Nowell et Hungerford 1960). Une autre équipe a alors montré que ce chromosome était le résultat de la translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22 (Rowley 1973). Cette aberration a pour conséquence la création d'un gène codant pour la protéine de fusion BCR-ABL. Cette protéine mutée a une activité tyrosine kinase constitutive. ABL étant retrouvée dans de nombreuses voies de signalisation (cf. **Figure 14**), sa sur-activation mène inévitablement à un phénomène oncologique. Ce fut la première fois qu'une cible était décrite clairement et dont l'activité était différente entre des cellules saines et des cellules tumorales dans une leucémie. A partir de cette cible, les chercheurs criblèrent de nombreux composés dans le but d'inhiber BCR-ABL. En 1996, le composé STI571 (premier nom de l'imatinib) fut la molécule la plus prometteuse pour un futur développement clinique. Les essais cliniques débutèrent en 1998 pour se terminer en 2001 avec l'AMM aux Etats-Unis puis en Europe et au Japon (Capdeville, et al. 2002). La

décennie qui suit a vu l'émergence de nouvelles cibles et donc de nouvelles indications pour l'imatinib.

L'arrivée de l'imatinib sur le marché fut une véritable révolution et a été bien reçue par les instances et les journaux spécialisés. Cette molécule, de par son efficacité et de par son apport au niveau de la stratégie thérapeutique, s'est vue obtenir de la part de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) un « service médical rendu » (SMR) important et une « amélioration du SMR » (ASMR) majeure ou importante pour l'ensemble de ses indications (Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 2014). L'HAS est l'instance nationale qui, par la CT, fixe le taux de la prise en charge par la sécurité sociale du prix du médicament au regard du niveau du SMR (si important → 100%). Elle attribue également un niveau d'ASMR qui servira à une autre instance à la fixation du prix du médicament (si majeure → plus cher que les médicaments commercialisés dans la même indication). La revue indépendante Prescrire a inscrit plusieurs fois à son tableau d'honneur l'imatinib : 2007 pour la LMC, 2010 pour le GIST et 2014 pour la LAL chez l'enfant. Sont cités dans ce tableau d'honneur, les médicaments apportant un progrès véritable pour les patients dans la pathologie indiquée par rapport à l'arsenal thérapeutique préexistant (La Revue Prescrire 2014).

De nos jours, en France et dans les pays de l'Union Européenne, l'imatinib compte 9 indications.

b) Pharmacodynamie

L'imatinib mésilate (code ATC : L01XE1) inhibe l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL, de Kit et de PDGFR en entrant en compétition avec l'ATP sur son site de fixation. Cette action permet d'inhiber de façon sélective la prolifération des cellules tumorales et de déclencher leur apoptose (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

En plus de la protéine de fusion BCR-ABL, deux autres cibles de l'imatinib ont été mises en évidence et suivies par d'autres indications : les récepteurs à activité tyrosine kinase Kit et PDGFR (Roskoski 2015).

(1) Leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne faisant partie des syndromes myéloprolifératifs (SMP). Elle est caractérisée par la croissance et l'expansion anarchiques des lignées leucocytaires, majoritairement des granulocytes, dans et en dehors de la moelle osseuse. Son incidence est évaluée entre 0,6 et 2 cas pour 100 000 habitants. Son apparition peut se faire à tout âge de la vie même si l'âge médian se situe autour de 65 ans. Il semblerait que les hommes soient plus concernés que les femmes.

La cause de cette leucémie est l'expression de la protéine de fusion BCR-ABL ayant une activité tyrosine kinase constitutive. Sans traitement, la LMCPh+ évolue vers une leucémie aiguë très souvent fatale (Rea et Cayuela 2014).

La LMCPh+ est la première indication pour laquelle l'imatinib a obtenu une AMM. Grâce à ce médicament, le pronostic de la LMC s'est radicalement transformé, passant d'une pathologie avec pronostic vital engagé à une maladie curable. En France, l'imatinib est préconisé dans cette pathologie chez l'enfant et l'adulte lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut pas être mise en œuvre en première intention. De plus chez ces mêmes individus, l'imatinib est indiqué lorsqu'ils sont en échec du traitement par IFN α à n'importe quelle phase de la maladie (European Medicines Agency 2015).

(2) Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Certaines GIST sont imputables à une mutation activatrice du récepteur Kit (Roskoski 2015). Ces tumeurs sont issues de la transformation de cellules mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal, principalement les cellules de Cajal. Ces cellules présentent à leur surface des récepteurs Kit activés constitutionnellement. L'AMM pour cette indication a été délivrée en 2002. Elle concerne les patients adultes atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques. Depuis 2009, l'imatinib peut aussi être utilisé comme adjuvant post-ablation tumorale quand le risque de récurrence chez le patient adulte est grand (European Medicines Agency 2015) (Comandone et Boggione 2015).

(3) Leucémie aiguë lymphoïde à chromosome de Philadelphie

La leucémie aiguë lymphoïde ou lymphoblastique (LAL) est un syndrome myélodysplasique (SMD) affectant les précurseurs médullaires des lymphocytes T et B.

Les clones anormaux de ces précurseurs se multiplient dans la moelle osseuse et étouffent les autres lignées, à l'origine d'une pancytopenie (baisse de l'ensemble des cellules hématologiques dans le sang). Contrairement à la LMC, ces clones ne se différencieront jamais. C'est une pathologie retrouvée plus fréquemment chez l'enfant et dont le pronostic vital est meilleur que l'adulte. Certaines LAL présentent le chromosome de Philadelphie (LALPh+). Ces dernières ont le plus mauvais pronostic et affectent pour la plupart des précurseurs de lymphocytes (Thomas, Saad et Fièvre 2000). L'imatinib est préconisé depuis 2006 dans cette pathologie chez les patients adultes et enfants nouvellement diagnostiqués, associé à la chimiothérapie. De plus, il peut être utilisé en monothérapie chez les adultes ou en rechute ou atteints d'un LALPh+ réfractaire (European Medicines Agency 2015).

(4) Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur au PDGF

Certaines hémopathies malignes amenant à un SMD ou à un SMP ont pour cause l'activation constitutive du PDGFR. Ce phénomène est la conséquence d'un réarrangement chromosomique créant un gène mutant pour le PDGFR. On peut citer comme pathologie le syndrome hyperéosinophilique (SHE). L'imatinib a comme indication ces pathologies depuis 2006 (European Medicines Agency 2015) (Galimberti, et al. 2009) (Morais Silva, Costa et Pereira-Barbosa 2015).

(5) Dermatofibrosarcome protuberans

Une dernière indication de l'imatinib chez l'adulte est le dermatofibrosarcome *protuberans* (DFP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable. Il est également indiqué chez les patients en rechute pour cette pathologie et/ou possédant des métastases non résecables. La DFP est une tumeur cutanée locale rare à évolution lente. On retrouve un PDGFR suractivé dans ce type de tumeur (European Medicines Agency 2015) (Joucdar, et al. 1997) (Wang, et al. 2015).

d) Pharmacocinétique

L'imatinib a une très bonne biodisponibilité par voie orale (près des 100%), même si ce paramètre a une certaine variabilité interindividuelle. La prise au cours d'un repas ne

constitue pas une précaution d'emploi, les études n'ayant pas montré une réelle différence de la concentration sanguine de l'imatinib par rapport à une prise à jeun.

Dans la circulation générale, l'imatinib lie fortement les protéines circulantes, principalement l'albumine et les alpha-glycoprotéines acides. Cette propriété est à prendre en compte lorsque l'on utilise d'autres molécules fixant fortement ces mêmes protéines car cela peut être le siège d'une interaction médicamenteuse.

L'imatinib est transformé principalement au niveau du foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Une augmentation de la concentration en imatinib est attendue en présence de molécules inhibant le CYP3A4 (ex : l'itraconazole). De façon inverse, une baisse de la concentration en imatinib résultera de la co-administration de médicaments inducteurs de ce même cytochrome (ex. la carbamazépine). Une attention particulière est requise pour ces deux types de médicaments.

En outre, l'imatinib inhibe de façon compétitive les CYP2D6 et CYP3A4 et CYP3A5. Une co-administration de médicaments métabolisés par ces enzymes doit être mise en œuvre avec précaution (ex. les statines pour le CYP3A4).

L'imatinib est éliminé à hauteur de 70% dans les selles. Il n'y a donc pas de contre-indication concernant les personnes présentant une insuffisance rénale.

Enfin, une analyse de pharmacocinétique populationnelle n'a pas montré la nécessité d'une adaptation de posologie selon l'âge (European Medicines Agency 2015).

Des résistances à l'imatinib ont été rencontrées chez certains patients. Ce phénomène additionné à la découverte de nouvelles cibles identifiées comme des protéines kinases clés dans le développement de tumeur ou d'autres pathologies, ont amené les scientifiques à produire de nouvelles molécules inhibitrices de ces enzymes.

3. L'erlotinib

a) Introduction

Le chlorhydrate d'erlotinib a obtenu son AMM européenne en 2005 sous le nom commercial de Tarceva®. Son brevet est exploité par le laboratoire ROCHE.

Cette molécule fut le second IPK se voyant octroyé une AMM dans l'Union Européenne. En France, l'erlotinib a deux indications.

b) Pharmacodynamie

Le chlorhydrate d'erlotinib (code ATC : L01XE03) empêche l'ATP de se fixer sur le domaine tyrosine kinase intracellulaire du récepteur à l'EGF. Ce dernier ne peut pas être autophosphorylé. Cette action permet d'inhiber les voies physiologiquement enclenchées par EGFR (MAPK, PI3K/PKB, JAK/STAT). Les cellules traitées par l'erlotinib bloquent leur prolifération et/ou enclenchent l'apoptose (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer bronchique est la pathologie tumorale comptabilisant le plus de décès dans le monde. Parmi ces cancers, 80 à 85% sont des CBNPC. Souvent diagnostiqués tardivement, la résection de ce type de tumeurs n'est pas envisageable. De ce fait, le traitement de première ligne reste la chimiothérapie concomitante, c'est-à-dire l'utilisation de sels de platine et de la radiothérapie. L'analyse des marqueurs cellulaires a révélé qu'un certain nombre des CBNPC était composé de cellules tumorales surexprimant l'EGFR ou ayant un EGFR muté activé de manière constitutive (Smith 2005). L'erlotinib est un anti-EGFR. Il est indiqué en première ligne des CBNPC avancés ou métastatiques présentant des mutations de l'EGFR. Il peut être aussi utilisé chez les patients atteints de CBNPC avec EGFR négatif. Dans ce cas, il faut que le CBNPC avancé ou métastatique soit stable après 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine ou qu'il y ait eu échec d'une première ligne de chimiothérapie. Pour ces patients EGFR négatifs, il n'a pas été démontré de réel bénéfice par rapport aux traitements de référence (European Medicines Agency 2015).

(2) Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est l'un des cancers avec le plus mauvais pronostic, après diagnostic les patients ne survivant pas plus d'un an. La gemcitabine reste le traitement de référence. Certaines tumeurs pancréatiques présentent une surexpression de l'EGFR (Renouf, et al. 2014). La firme ROCHE a demandé en 2006 une extension pour le traitement du cancer du pancréas métastatique en association avec la gemcitabine (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité par voie orale de l'erlotinib a été évaluée autour de 60%. Il semblerait qu'une prise au cours des repas augmente cette biodisponibilité. Il sera donc préconisé aux patients de prendre ce médicament avec des aliments.

De la même façon que l'imatinib, l'erlotinib fixe à hauteur de 95% les protéines circulantes du sang (albumine et alpha-1 glycoprotéine acide), ce qui est une source d'interactions médicamenteuses.

L'erlotinib est majoritairement métabolisé dans le foie par le CYP3A4 et de façon moindre par le CYP1A2. En dehors d'une hyperbilirubinémie pouvant diminuer l'élimination de l'erlotinib, il n'existe pas de pathologie hépatique responsable de la modification des autres paramètres pharmacocinétiques.

Cet IPK est éliminé à plus de 90% dans les fèces. Son utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale est donc possible.

On compte beaucoup de fumeurs atteints de CBNPC, le tabac étant un des facteurs impliqués dans l'apparition de cette maladie. Il a été montré une diminution des concentrations sanguines d'erlotinib chez les personnes fumeuses. Ces dernières doivent d'autant plus être encouragées à arrêter de fumer (European Medicines Agency 2015).

4. Le sunitinib

a) Introduction

Le sunitinib a obtenu son AMM européenne en 2006 sous le nom commercial de Sutent®. Son brevet est exploité par le laboratoire PFIZER.

Le sunitinib est un inhibiteur de plusieurs RTK (cf. **Tableau 1**). En France, cette molécule présente 3 indications.

b) Pharmacodynamie

Le malate de sunitinib (code ATC : L01XE04) a pour cibles différents récepteurs à activité tyrosine kinase qui sont PDGFR, VEGFR, Kit, Flt3, CSF1R et RET. Il empêche la liaison de l'ATP sur son site de fixation. Une surexpression de VEGFR est retrouvée dans

les carcinomes rénaux et les tumeurs neuroendocrines du pancréas. De la même façon, les GIST sont la conséquence d'une surexpression de Kit (Roskoski 2015) (European Medicines Agency 2015) (Vaysse, et al. 2013).

c) Indications

(1) Carcinome rénal

Les carcinomes rénaux sont classés au neuvième rang des cancers les plus retrouvés à travers le monde. Le sunitinib fut le premier IPK à améliorer la survie chez les patients atteints de carcinome rénal métastatique. Il est indiqué en première ligne pour cette pathologie (Jonasch, Gao et Rathmell 2014) (Thiery-Vuillemin, et al. 2014).

(2) GIST

Le sunitinib est indiqué dans le traitement des GIST malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte après échec de l'imatinib en première ligne. (European Medicines Agency 2015).

(3) Tumeur neuroendocrine du pancréas

Les tumeurs neuroendocrines sont rares et affectent différents organes tels le poumon, le rectum et le pancréas. Ce dernier représente seulement 1 à 5% de l'ensemble des localisations possibles de ce type de tumeur. Malheureusement, le diagnostic de tumeurs neuroendocrines du pancréas est très souvent tardif : les patients se retrouvent atteints d'un cancer avancé dont 90% ont une extension au niveau hépatique. L'âge moyen des patients au moment de la découverte de la maladie est d'environ 60 ans. Un des marqueurs retrouvé au niveau des cellules tumorales est le VEGFR connu pour être une des cibles du sunitinib. Ainsi, le sunitinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas bien différenciées, métastatiques et non résécables (European Medicines Agency 2015) (Vaysse, et al. 2013).

d) Pharmacocinétique

L'absorption de sunitinib n'est pas altérée par la prise de nourriture. L'affinité de cette molécule pour les protéines plasmatiques est de l'ordre de 90-95%, ceci pouvant conduire à la survenue d'interactions médicamenteuses.

Le sunitinib est métabolisé principalement par le CYP3A4. Une induction ou une inhibition de cet isoenzyme peut provoquer des perturbations au niveau de la concentration sanguine en sunitinib. Il faut donc prendre en compte la co-administration éventuelle de molécules active sur le CYP3A4.

L'élimination hépatique atteint les 61% de l'élimination totale alors que celle rénale ne représente que 16%. Pour autant, les patients atteints d'insuffisance hépatique ne présentaient pas de différence significative en terme de concentration sanguine par rapport aux témoins. Le sunitinib peut être utilisé chez les patients insuffisants rénaux et hémodialysés (European Medicines Agency 2015).

5. Le sorafenib

a) Introduction

Le sorafenib a obtenu son AMM européenne en 2006 sous le nom commercial de Nexavar®. Son brevet est exploité par le laboratoire BAYER PHARMA.

Le sorafenib est un inhibiteur multikinase (cf. **Tableau 1**). En France, il est indiqué dans 3 pathologies tumorales.

b) Pharmacodynamie

Le tosylate de sorafenib (code ATC : L01XE05) inhibe les PTK Kit, Flt3, VEGFR et PDGFR ainsi que les PSTK C-Raf, B-Raf physiologique et muté BRAFV600E. L'action de cet ITK/ISTK agit en diminuant l'angiogenèse tumorale et en bloquant l'action de protéines pro-oncogènes, notamment C-Raf dans certains carcinomes hépatocellulaires (Desideri, Cavallo et Baccarini 2015) (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire est la première cause de décès chez les patients atteints de cirrhose. Pour une minorité de patients les moins touchés (10 à 20%), une greffe hépatique ou une résection tumorale sera le traitement curatif de première ligne. Pour les autres présentant un carcinome plus avancé, outre le traitement par radiofréquence, la prise en charge médicamenteuse sera nécessaire. En effet, le traitement palliatif par

sorafenib est préconisé pour les carcinomes hépatocellulaires avec atteintes extra-hépatiques (European Medicines Agency 2015) (Merle et Mornex 2010).

(2) Carcinome rénal

Le sorafenib est indiqué en seconde intention dans le carcinome rénal métastatique (European Medicines Agency 2015) (Grellety, et al. 2014).

(3) Carcinome thyroïdien différencié

Les cancers thyroïdiens représentent seulement 1% des tumeurs malignes. Ils peuvent survenir à tout âge mais il semble qu'ils soient plus agressifs chez le sujet âgé. On distingue parmi ces cancers les carcinomes thyroïdiens différenciés qui sont les cancers papillaires et les cancers vésiculaires. Le sorafenib est indiqué dans le traitement de ces derniers lorsqu'ils sont insensibles à l'iode radioactif (European Medicines Agency 2015) (Leenhardt, Ménégaux et Franc 2005).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue orale n'est pas connue. Néanmoins, il semble que la prise doive se faire en dehors des repas afin de l'optimiser.

Dans la circulation générale, la fixation aux protéines plasmatiques est proche de 100%, il y a donc un risque d'interactions médicamenteuses à ce niveau.

La biotransformation du sorafenib se fait majoritairement par le CYP3A4 et l'UDP-glycosyltransférase 1A9 (UGT1A9). La prise d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ces deux types d'enzymes devra être prise en compte lors de l'utilisation du sorafenib. L'UGT1A9 fixe de l'acide glucuronique sur la molécule mère. Le pool de sorafenib ainsi conjugué est éliminé au niveau de l'intestin où une partie est scindée par des bactéries résidentes. Le sorafenib libre est alors réabsorbé et rejoint à nouveau la circulation générale. Ce mécanisme peut être inhibé lors d'une utilisation concomitante de néomycine, un antibiotique fréquemment utilisé, baissant la biodisponibilité du sorafenib de moitié. La co-administration de néomycine est donc à éviter.

La plus grande partie du sorafenib est éliminée par le foie, rendant son utilisation possible chez les personnes présentant une insuffisance rénale. Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, un risque d'élévation des concentrations n'a pas été démontré. (European Medicines Agency 2015).

6. Le nilotinib

a) Introduction

Le nilotinib a obtenu son AMM européenne en 2007 sous le nom commercial de Tassigna®. Son brevet est exploité par le laboratoire NOVARTIS PHARMA.

b) Pharmacodynamie

Le chlorhydrate monohydraté de nilotinib (code ATC L01XE08) est un inhibiteur puissant de la protéine TK de fusion BCR-ABL. Il est également efficace sur la majorité des formes de BCR-ABL résistantes à l'imatinib. Son action stoppe la prolifération et induit l'apoptose chez les cellules leucémiques (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

Le nilotinib n'a qu'une seule indication. Il est préconisé chez l'adulte dans le traitement de la LMCPH+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique. De la même façon que l'imatinib, le nilotinib est un traitement de première ligne. Néanmoins, rien ne permet d'affirmer l'intérêt de sa substitution à l'imatinib (European Medicines Agency 2015) (Vidal 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale absolue du nilotinib n'a pas été évaluée. Un bol alimentaire semble augmenter l'absorption de ce produit. Il est donc conseillé aux patients une prise médicamenteuse pendant les repas.

Comme les autres IPKCA, la liaison sur les protéines circulantes est très forte.

Le nilotinib est majoritairement métabolisé par le CYP3A4 et de façon moindre par le CYP2C8. La prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de ces deux enzymes est à éviter.

L'élimination de cette molécule se fait principalement *via* les selles (à hauteur de 94%). L'utilisation chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale est donc possible. Par contre, les patients ayant une insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence (European Medicines Agency 2015).

7. Le dasatinib

a) Introduction

Le dasatinib a obtenu son AMM européenne en 2009 sous le nom commercial de Sprycel®. Son brevet est exploité par le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA.

b) Pharmacodynamie

Le monohydrate de dasatinib (code ATC L01XE06) inhibe diverses TK, notamment la protéine de fusion BCR-ABL, certaines kinases de la famille Src, le récepteur EPH et celui du PDGF. Il agit sur BCR-ABL de façon puissante et contribue de ce fait à stopper la prolifération des cellules leucémiques résistantes ou non à l'imatinib (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

- (1) Leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie

Tout comme l'imatinib et le nilotinib, le dasatinib est indiqué dans la LMCPH+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique. De plus, il est préconisé à n'importe quelle phase de cette pathologie chez les patients antérieurement pris en charge par d'autres traitements, incluant l'imatinib, et dont leur utilisation s'est vue arrêtée pour cause d'effets indésirables ou de résistance (European Medicines Agency 2015).

- (2) Leucémie aiguë lymphoïde à chromosome de Philadelphie :

Le dasatinib est également indiqué dans la LALPh+, en phase blastique, lorsque les traitements précédents ont échoué pour cause d'intolérance ou de résistance (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale du dasatinib n'a pas été clairement identifiée. Par contre, il a été mis en évidence que cette molécule pouvait être administrée à n'importe quel moment de journée, le bol alimentaire ne favorisant ou n'altérant pas sa biodisponibilité. La liaison du dasatinib aux protéines plasmatiques avoisine les 96%. Il faut donc être prudent lors de la co-administration de médicaments liant ces mêmes molécules.

En terme de biotransformation, le dastinib est métabolisé majoritairement par le CYP3A4. De ce fait, les inducteurs et les inhibiteurs de cette enzyme sont à prendre en compte.

85% de l'élimination du dasatinib se fait par les selles. Ceci indique qu'il n'est pas contre indiqué chez le patient présentant une insuffisance rénale. Par contre, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, des ajustements de doses peuvent être nécessaires (European Medecines Agency 2015).

8. Le gefitinib

a) Introduction

Le gefitinib a obtenu son AMM européenne en 2009 sous le nom commercial de Iressa®. Son brevet est exploité par le laboratoire ASTRAZENECA AB.

b) Pharmacodynamie

Le gefitinib (ATC : L01XE02) est un inhibiteur sélectif du récepteur à l'EGF muté. La mutation la plus répandue, L858R, est celle qui semble être la plus sensible à cette molécule.

c) Indications

Le gefitinib est sur le marché européen pour une seule indication, le CBNPC au stade avancé présentant une mutation activatrice de l'EGFR (European Medecines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du gefitinib est relativement faible (59%). Une diminution de ce facteur a été reportée lors de l'utilisation concomitante de médicaments anti-acides telle que la ranitidine. Il est donc préconisé d'administrer le gefitinib à distance de ce type de médicaments. Aucune donnée ne montre de variations de la biodisponibilité lors de la prise alimentaire.

Tout comme les IPKCA vus précédemment, le gefitinib lie très fortement les protéines circulantes (environ 90%).

Le gefitinib est fortement métabolisé et ce principalement par les CYP3A4 et CYP2D6. Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques de ces deux types de cytochromes p450

sont à utiliser avec précaution. De plus, le gefitinib a un léger pouvoir inhibiteur sur le CYP2D6. De ce fait, la précaution est de vigueur lors de la prise concomitante de médicaments métabolisés par cette enzyme, comme la codéine.

Un des principaux métabolites est le O-desméthyl gefitinib, obtenu après action du CYP2D6. Ce métabolite est 14 fois moins puissant que la molécule mère. Un polymorphisme touchant CYP2D6, certaines personnes sont susceptibles d'être surexposées au gefitinib. En conséquence, la survenue d'effets indésirables est à attendre chez ces patients.

L'élimination du gefitinib s'effectue presque exclusivement dans les fèces (96%). Les patients atteints par une insuffisance hépatique sont à risque de présenter une exposition au gefitinib supérieure à celle des personnes saines. Il faut donc être vigilant à ce type de personne car le risque d'apparition d'effets indésirables est augmenté. Il n'y a pas de dispositions particulières à prendre pour ceux atteints d'insuffisance rénale. (European Medicines Agency 2015).

9. Le vemurafenib

a) Introduction

Le vemurafenib a obtenu son AMM européenne en 2012 sous le nom commercial de Zelboraf®. Son brevet est exploité par le laboratoire ROCHE.

b) Pharmacodynamie

Le vemurafenib (code ATC : L01XE15) est un inhibiteur de la sérine/thréonine kinase BRAF sauvage et mutée V600. Les mutations BRAF-V600 cibles de cette molécule sont V600E, V600K, V600R, V600D, V600G, V600M et V600A (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

Le vemurafenib est indiqué chez les personnes atteintes d'un mélanome présentant une mutation génétique BRAF-V600 ne pouvant pas être retiré chirurgicalement ou ayant atteint le stade métastatique (European Medicines Agency 2015).

Les mélanomes cutanés se développent aux dépens des mélanocytes, cellules ayant pour rôles de colorer les téguments et de les protéger du soleil. Ces tumeurs malignes présentent une grande capacité à métastaser. Elles ne représentent que 2 à 3% de

l'ensemble des cancers dans le monde mais l'augmentation de leur fréquence est la plus forte. Une des principales causes d'apparition de ces mélanomes est l'exposition excessive et sans protection au soleil. Néanmoins, un mélanome peut aussi se développer sur des zones du corps non classiquement exposées. Ce type de cancer est à l'origine d'environ 1500 décès par an en France. Le traitement de référence reste l'exérèse chirurgicale du mélanome lorsque cela est possible. A défaut ou devant un mélanome métastatique, une mutation BRAF-V600 est recherchée afin de discuter de l'intérêt de l'utilisation d'un IPKCA. En effet, la mutation V600E est retrouvée dans un peu plus de 8 mélanomes sur 10 portant une mutation BRAF-V600. (Vidal 2015) (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du vemurafenib n'est pas connue car elle présente une variabilité interindividuelle élevée. L'administration de ce médicament peut être faite pendant ou en dehors des repas, cela dit il faut éviter de prendre les deux doses quotidiennes systématiquement à jeun, les études ayant montré une concentration sanguine en vemurafenib plus basse avec cette pratique.

Dans le sang, le vemurafenib lie très fortement les protéines circulantes (>99%). Cette molécule est retrouvée à 95% sous sa forme originelle dans le plasma, ce qui traduit une faible biotransformation. Cette dernière est majoritairement effectuée par le CYP3A4.

L'élimination hépatique est prépondérante. L'utilisation chez les patients insuffisants rénaux légers à modérés ne nécessite donc pas une attention particulière (aucune donnée n'a été reportée pour les patients insuffisants rénaux sévères). Les données ne permettent pas d'affirmer qu'un risque de surdosage chez les insuffisants hépatiques n'est pas envisageable : il faut donc mettre en place une surveillance étroite chez cette population (European Medicines Agency 2015).

10. Le ruxolitinib

a) Introduction

Le ruxolitinib a obtenu son AMM européenne en 2012 sous le nom commercial de Jakavi®. Son brevet est exploité par le laboratoire NOVARTIS EUROPHARM.

b) Pharmacodynamie

Le ruxolitinib (code ATC : L01XE18) est un inhibiteur sélectif des protéines kinases JAK1 et JAK2. Ce médicament bloque la signalisation JAK/STAT induite par l'action des cytokines, quel que soit le statut mutationnel des JAK. La protéine STAT3 ne peut plus être phosphorylée de façon positive et n'est plus capable d'induire une prolifération chez les cellules cibles (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Myélofibrose

La myélofibrose est une pathologie rare (fréquence estimée entre 0,5-15 cas pour 100 000 habitants) caractérisée par une prolifération anormale des progéniteurs hématopoïétiques. Ce syndrome myéloprolifératif génère des cytokines fibrogéniques responsables d'une fibrose de la moelle osseuse. Les conséquences de cette fibrose sont une splénomégalie, une numération de la formule sanguine anormale (en particulier des cytopénies) et une propension pour la transformation en leucémie aiguë. Cette maladie peut être primitive de façon idiopathique ou secondaire soit à une polycythémie vraie (ou maladie de Vaquez), soit à une thrombocytémie essentielle. Une forte proportion des syndromes myéloprolifératifs impliqués dans l'apparition d'une fibrose médullaire est composée de clones exprimant la protéine JAK mutée. Le ruxolitinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la myélofibrose idiopathique, à la myélofibrose post-Maladie de Vaquez ou à la myélofibrose post-thrombocytémie vraie (Ben Said, et al. 2015) (El Fakih et Popat 2015) (European Medicines Agency 2015).

(2) Maladie de Vaquez

La maladie de Vaquez ou polycythémie vraie ou encore *polycythemia vera* est un syndrome myéloprolifératif touchant principalement la lignée érythroblastique. Cette prolifération clonale aboutit à une polyglobulie. Les conséquences sont des risques thrombotiques élevés, une splénomégalie et un prurit. De plus, la maladie de Vaquez peut évoluer en myélofibrose secondaire et en leucémie aiguë. Des mutations activatrices de JAK2 sont retrouvées dans 95% des polycythémies vraies. Le ruxolitinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Vaquez dont les patients sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. (Stein, Moliterno et Tiu 2014) (Ben Said, et al. 2015) (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

L'absorption orale du ruxolitinib est proche de 95%. Ce facteur n'est pas modifié de façon significative avec la prise alimentaire. Les patients peuvent prendre ce traitement à n'importe quel moment de la journée.

Dans le sang, la fixation aux protéines circulantes se fait presque exclusivement sur l'albumine à hauteur de 97%.

Le ruxolitinib est fortement métabolisé, majoritairement par le CYP3A4 et de façon minoritaire par le CYP2C9. Les inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes doivent être pris en compte en cas de co-administration.

La part de l'élimination hépatique est plus faible que celle de l'élimination rénale (respectivement 22% et 74%). Une adaptation posologique est préconisée chez les personnes présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. De la même façon, il doit être mis en place une réduction de posologie de 50% chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique (European Medicines Agency 2015).

11. L'axitinib

a) Introduction

L'axitinib a obtenu son AMM européenne en 2012 sous le nom commercial de Inlyta®. Son brevet est exploité par le laboratoire PFIZER.

b) Pharmacodynamie

L'axitinib (code ATC : L01XE17) est un inhibiteur sélectif puissant des récepteurs tyrosine kinase au VEGF. L'action de l'axitinib sur ces RTK bloque de façon puissante la prolifération et la survie des cellules endothéliales impliquées dans l'angiogenèse tumorale (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

L'axitinib est indiqué dans le carcinome rénal avancé chez les patients adultes qui sont en échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokines (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue orale de l'axitinib est relativement faible (58%). La demi-vie courte de cette molécule nécessite une prise biquotidienne. Cette administration peut être faite pendant ou en dehors des repas.

La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (>99%). L'axitinib est par la suite métabolisé par les enzymes hépatiques CYP3A4 et CYP3A5 et de façon moindre par les CYP1A2, CYP2C19 et l'UGT1A1.

L'élimination de l'axitinib se fait entre 30 à 60% dans les fèces et à 23% dans les urines. L'utilisation chez les insuffisants rénaux n'exige pas d'attention particulière. Un ajustement de dose est recommandé pour les insuffisants hépatiques modérés. Aucune étude ne mentionne l'impact de cette molécule chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation dans cette population est donc déconseillée (European Medicines Agency 2015).

12. Le crizotinib

a) Introduction

Le crizotinib a obtenu son AMM européenne en 2012 sous le nom commercial de Xalkori®. Son brevet est exploité par le laboratoire PFIZER.

b) Pharmacodynamie

Le crizotinib (code ATC : L01XE16) est un IPKCA inhibant le RTK ALK et ses multiples variants oncogéniques. Il induit un arrêt de la croissance cellulaire et une apoptose chez les cellules tumorales dépendantes d'un variant ALK (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

On estime autour de 4 à 5% le nombre de cancers bronchiques non à petites cellules présentant un réarrangement du gène de la protéine ALK. Le crizotinib est indiqué en première ligne pour le traitement du CBNPC avancé et exprimant la protéine réceptrice à activité tyrosine kinase ALK (Iacono, et al. 2015) (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du crizotinib est plutôt faible par voie orale (43% de la dose administrée). La prise alimentaire ne semble pas augmenter ou diminuer ce facteur, l'administration orale peut dès lors être faite pendant ou en dehors des repas.

Dans la circulation générale, la liaison aux protéines circulantes est forte (91%). Les CYP3A4 et 3A5 sont les principales enzymes métabolisant le crizotinib. De plus, le crizotinib est un inhibiteur enzymatique, ce qui en fait une molécule à surveiller lors de son utilisation chez une personne polymédicamentée.

L'élimination du crizotinib est majoritairement faite dans les selles (63%) et de façon moindre dans les urines (22%). Chez les personnes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le crizotinib doit être utilisé avec précaution. Pour celles avec une insuffisance sévère, ce médicament ne devrait pas être utilisé par manque de données. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les insuffisants rénaux, excepté pour ceux avec une insuffisance rénale sévère (European Medicines Agency 2015).

13. Le bosutinib

a) Introduction

Le bosutinib a obtenu son AMM européenne en 2013 sous le nom commercial de Bosulif®. Son brevet est exploité par le laboratoire PFIZER.

b) Pharmacodynamie

Le monohydrate de bosutinib (code ATC : L01XE14) est un inhibiteur de l'oncoprotéine BCR-ABL. Il bloque la prolifération et la survie des cellules leucémiques Ph+ (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

L'utilisation du bosutinib est restreinte à la LMCPH+ chez les patients adultes traités précédemment par d'autres ITK, tels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib, et pour lesquels ces derniers se sont avérés non appropriés de par la présence de résistances (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du bosutinib n'est pas connue. Il semblerait que la prise alimentaire ne l'affecte pas. Par contre, la prise concomitante d'antiacides diminue l'absorption gastro-intestinale du bosutinib par augmentation du pH. Il est donc préconisé de prendre ces deux types de médicaments à distance.

Le bosutinib lie fortement les protéines circulantes (à hauteur de 96%).

La biotransformation est assurée principalement par le foie, notamment *via* le CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques de cette iso-enzyme, tels respectivement le kétoconazole et la rifampicine, sont donc en prendre en compte lors d'une co-administration. L'élimination du bosutinib est majoritairement fécale (91,3%). Chez les personnes insuffisantes rénales et hépatiques, la dose de bosutinib doit être adaptée selon la gravité de l'atteinte (European Medicines Agency 2015).

14. Le ponatinib

a) Introduction

Le ponatinib a obtenu son AMM européenne en 2013 sous le nom commercial de Iclusig®. Son brevet est exploité par le laboratoire ARIAD PHARMA.

b) Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de ponatinib (code ATC : L01XE24) est un puissant inhibiteur de l'oncoprotéine BCR-ABL et de ses variants mutants, incluant la mutation T315I. Les données issues de modèles cellulaires ont montré que le ponatinib surmontait les résistances à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib. Le ponatinib est capable d'inhiber d'autres kinases tels VGFR, EGFR et Kit (**cf. Tableau 1**) (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie

Le ponatinib est indiqué dans toutes les phases de la LMCPH+ chez les patients adultes présentant une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et dont un traitement antérieur par imatinib n'était pas approprié. Egalement, cette molécule est préconisée lorsque la LMCPH+ exprime la mutation T315I (European Medicines Agency 2015).

(2) Leucémie aiguë lymphoïde à chromosome de Philadelphie

Le ponatinib est indiqué pour le traitement de la LALPh+ dans les mêmes conditions que la LMCPH+ (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

Les données de biodisponibilité orale du ponatinib ne sont pas connues. L'administration de cette molécule peut se faire pendant ou en dehors des repas.

Dans la circulation sanguine, la liaison aux protéines plasmatiques est très forte (>99%). Pour autant, le ponatinib ne semble pas être déplacé lors de la co-administration de médicaments liant ces mêmes protéines (ex. : ibuprofène, acide salicylique, warfarine ou propranolol).

Le ponatinib est métabolisé de façon majoritaire par le CYP3A4 et est éliminé à hauteur de 87% dans les fèces. Une adaptation de posologie n'est pas nécessaire pour les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Néanmoins, la prudence s'impose lorsque ces affections sont sévères (European Medicines Agency 2015).

15. Le regorafenib

a) Introduction

Le regorafenib a obtenu son AMM européenne en 2013 sous le nom commercial de Stivarga®. Son brevet est exploité par le laboratoire BAYER PHARMA.

b) Pharmacodynamie

Le regorafenib (code ATC : L01XE21) est un inhibiteur multi-kinase inhibant entre autres VEGFR, PDGFR, Kit, RET, BRAF natif et muté V600E. Dans le cancer colorectal avancé, l'effet prédominant du regorafenib est anti-angiogénique par ciblage notamment des récepteurs au VEGF. Pour les GIST, la cible est le récepteur Kit muté dont l'inhibition bloque la prolifération tumorale (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Cancer colorectal

En France, le cancer colorectal (CCR) représente, en terme de fréquence, le second pour l'homme et le troisième pour la femme. On dénombre 17 000 décès par an. 60 à 80% des CCR se développent sur des polypes adénomateux et 10% sont de nature héréditaire. Les traitements de référence sont l'exérèse tumorale, lorsqu'elle est possible, la radiothérapie et la chimiothérapie. En cas de présence de métastases, résécables ou non, l'emploi d'un médicament de thérapie ciblée sera discuté.

Le regorafenib est indiqué dans les CCR métastatiques traités antérieurement ou non éligibles soit à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, soit aux anticorps monoclonaux tels les anti-VEGF et les anti-EGFR (Vidal 2015) (European Medicines Agency 2015).

(2) Tumeur stromale gastro-intestinale

Le regorafenib est également indiqué chez les adultes présentant un GIST non résécable ou métastatique qui a progressé sous imatinib ou sunitinib, ou dont les patients ont été intolérants à ces traitements (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La valeur de la biodisponibilité absolue n'est pas connue. Cependant, la biodisponibilité relative d'une dose orale varie entre 69 et 83%. L'augmentation de l'exposition au regorafenib suit celle du taux de lipides lors de la prise alimentaire. Il est préconisé de prendre cette molécule après un repas léger pour ne pas subir une surexposition médicamenteuse.

Dans le plasma, la liaison protéique du regorafenib est de 99,5%. Il est métabolisé dans le foie par le CYP3A4 et l'UGTA19. L'exposition à l'effet du regorafenib est longue du fait de métabolites actifs et de la participation du cycle entéro-hépatique.

71% de la dose administrée est éliminée dans les selles et 21% dans les urines.

L'exposition au regorafenib des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée est la même que chez les personnes ayant une fonction rénale normale. De la même façon, il n'y a pas de différence entre des personnes insuffisantes hépatiques légères à modérées et des personnes avec une fonction hépatique normale. Par contre, pour les deux fonctions, les stades sévères n'ont pas été étudiés. De ce fait, une adaptation de posologie pourrait être nécessaire (European Medicines Agency 2015).

16. L'ibrutinib

a) Introduction

L'ibrutinib a obtenu son AMM européenne en 2014 sous le nom commercial de Imbruvica®. Son brevet est exploité par le laboratoire JANSSEN-CILAG.

b) Pharmacodynamie

L'ibrutinib (code ATC : L01XE27) est un inhibiteur puissant de la *Bruton's tyrosine kinase*. La BTK est une protéine importante de la voie déclenchée par le récepteur des lymphocytes B. Une anomalie de l'activité de BTK est retrouvée dans plusieurs hémopathies malignes à LB (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Lymphome à cellules du manteau

Le LCM est une pathologie rare touchant les lymphocytes B classée parmi les lymphomes non-hodgkinien. C'est une maladie présentant souvent un mauvais pronostic. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans. Pour les patients jeunes, le traitement repose sur une association de chimiothérapie et d'immunothérapie (chimio-immunothérapie) habituellement suivie par une greffe de cellules souches autologues. Pour ceux plus âgés, présentant souvent des comorbidités, cette stratégie n'est pas applicable et une autre chimio-immunothérapie plus appropriée leur est alors proposée. Cependant, une forte proportion de patients est sujette à des rechutes ou présente une LCM réfractaire à la thérapie de première ligne. C'est dans ces conditions que l'ibrutinib est indiqué (Stephens et Spurgeon 2015) (European Medicines Agency 2015).

(2) Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La LLC est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par une lymphocytose monoclonale à lymphocytes B. En Europe, cette pathologie représente 12,5% des hémopathies malignes soit 1% de l'ensemble des cancers. Comparativement à d'autres hémopathies malignes, sous traitement la LLC a un bon pronostic vital avec un taux de survie relative de 80%. Néanmoins, la présence d'une délétion 17p et/ou de mutations de TP53 diminue ce pronostic vital.

Les traitements de la LLC sont proches de ceux du LCM : greffe et/ou chimio-immunothérapie. L'ibrutinib se place dans la stratégie thérapeutique lorsque ces traitements ont échoué et en première ligne devant une délétion 17p ou d'une mutation de TP53 (Cazin, et al. 2013) (European Medicines Agency 2015).

(3) Macroglobulinémie de Waldenström (MW)

La MW est un lymphome lymphoplasmocytaire caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse et une hypergammaglobulinémie de type IgM. Cette pathologie représente 1 à 2% des hémopathies malignes. Comme pour la plupart des syndromes lymphoprolifératifs, la greffe et/ou l'immuno-chimiothérapie restent les traitements de référence. Lorsque ceux-ci ont échoué (rechute) ou ne sont pas envisageables (présence de comorbidités), la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib (Leblond 2013) (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue orale de l'ibrutinib est très faible à jeun (2,9%). Elle double lors de la prise alimentaire. Il est donc préconisé aux patients de prendre les gélules au cours des repas.

La liaison aux protéines circulantes est de 97,3%. Par la suite, l'ibrutinib est essentiellement métabolisé par les enzymes hépatiques CYP3A4. 80% de la dose ingérée est éliminée par les selles et moins de 10% dans les urines. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux légers et modérés. Pour les stades sévères, la vigilance doit être accrue lors de l'administration de l'ibrutinib. Concernant l'insuffisance hépatique, une adaptation de posologie est nécessaire selon la sévérité de l'atteinte (European Medicines Agency 2015).

D. Les inhibiteurs de protéine kinase formant un complexe inhibiteur

1. Introduction

Les inhibiteurs de protéine kinase formant un complexe inhibiteur ou inhibiteurs de mTOR (ImT) sont au nombre de deux : l'everolimus et le temsirolimus. Ils inhibent la protéine sérine/thréonine kinase mTOR dans la voie des PI3K/Akt.

L'everolimus et le temsirolimus sont des analogues (rapalogs) synthétiques de la rapamycine (également appelée sirolimus par les anglo-saxons). Cette molécule est naturellement produite par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*. Dans un premier temps, la rapamycine fut décrite comme un antibiotique de la classe des macrolides (Sehgal, Baker et Vézina 1975). Par la suite, l'activité immunosuppressive du sirolimus et de ses analogues synthétiques est mise en évidence et exploitée dans les greffes d'organes (Morris 1991). Enfin, au début des années 2000, la recherche clinique se

pencha vers l'utilisation des ImT dans le traitement de certaines formes de cancer (Peralba, et al. 2003).

Dans les cellules cancéreuses ou nos propres cellules de l'immunité, la rapamycine et ses rapalogs se lient à une protéine intracellulaire, la *FK506/rapamycin-binding protein 12* (FKBP-12). Cette liaison rapalog/FKBP-12 interagit avec le complexe mTOR 1, inhibant ainsi sa fonction kinase. Les activités biologiques qui en dépendent, telles que la croissance et la prolifération cellulaires, sont bloquées (Huang, Bjornsti et Houghton 2003)(**Figure 21**). mTORC2 est dit insensible à la rapamycine. Les futures perspectives de recherches thérapeutiques vont dans le sens de son inhibition (Sun 2013).

L'everolimus est administré oralement alors que le temsirolimus l'est de façon parentérale.

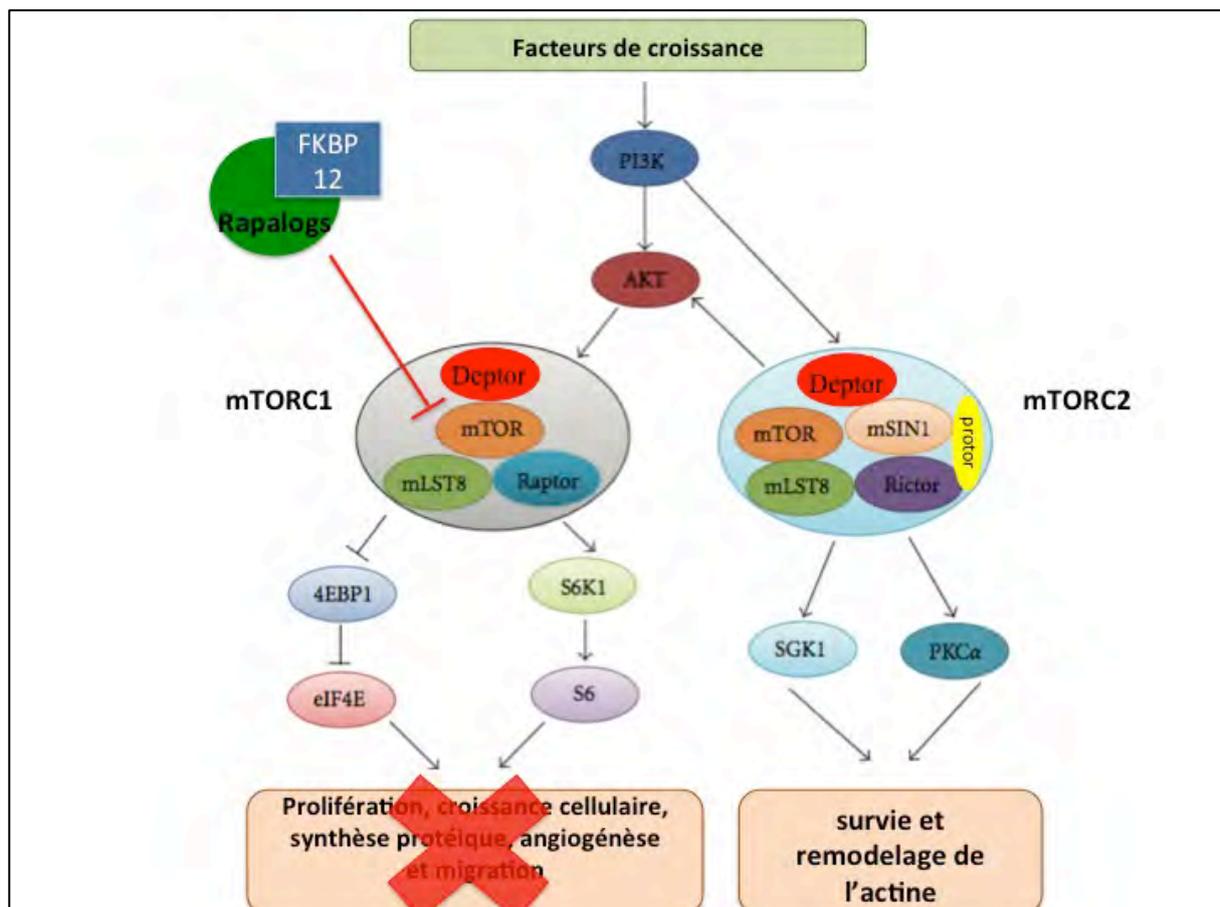


Figure 11 : Mécanisme d'action de la rapamycine et de ses analogues- d'après (Gao, et al. 2012). Les rapalogs lient la protéine intracellulaire FKBP-12. Ce complexe inhibe l'activité sérine/thréonine kinase mTOR de mTORC1. Il en résulte un blocage des processus cellulaires dépendant de l'activité kinase de mTORC1. mTOR de mTORC2 n'est pas sensible à cette inhibition.

2. Everolimus

a) Introduction

L'everolimus est retrouvé sous trois dénominations commerciales différentes selon les indications : Certican® (AMM en 2004), Afinitor® (AMM en 2009), et Votubia® (AMM en 2011). Le titulaire de ces AMM est le groupe pharmaceutique NOVARTIS EUROPHARM (Vidal 2015).

b) Pharmacodynamie

Le code ATC de l'everolimus indiqué dans la prévention du rejet de greffons (Certican®) est L04AA18. Celui de l'everolimus utilisé comme antinéoplasique (Afinitor® et Votubia®) est L01XE10.

De façon évidente, la pharmacodynamie des trois spécialités reste la même : la cible de l'everolimus est la protéine sérine/thréonine kinase mTOR. La différence se situe dans le type de cellule ciblé. Pour l'Afinitor® et le Votubia® c'est la cellule tumorale alors que pour le Certican® c'est le lymphocyte T de la personne greffée (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Transplantation rénale, cardiaque et hépatique

L'everolimus, sous la dénomination Certican®, est indiqué, en association, dans la prévention du rejet chez les patients ayant reçu une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (Vidal 2015).

(2) Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

L'everolimus sous la dénomination Afinitor®, est préconisé en association avec l'exémestane, dans le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs sans atteinte viscérale lors d'une rechute ou d'une progression de la maladie précédemment traitée par un inhibiteur de l'aromatase (European Medicines Agency 2015).

(3) Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique

L'everolimus sous la dénomination Afinitor®, est indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs endocrines pancréatiques non résécables ou métastatiques avec progression de la maladie.

(4) Cancer du rein

L'everolimus sous la dénomination Afinitor®, est indiqué après échec d'une thérapie à base d'anticorps monoclonaux anti-VEGF dans le cancer du rein avancé.

(5) Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

L'angiomyolipome rénal est une tumeur bénigne mésenchymateuse du rein à tissu adipeux prédominant. Cette tumeur peut être retrouvée dans différentes pathologies dont la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). La STB est une maladie génétique dominante responsable de mutations sur les gènes suppresseurs de tumeurs. Elle concerne environ 1 naissance sur 10 000. Les premiers signes cliniques, tels que les angiomyolipomes, apparaissent autour de 6 ans. L'angiomyolipome rénal se révèle plutôt à l'âge adulte. Cette tumeur peut causer une hématurie, une protéinurie et une masse lombaire importante. De plus, une progression vers la malignité est possible (De Fromont et Coulangue 2004) (Wolkenstein 2005). Le traitement des angiomyolipomes de grosse taille consiste en une exérèse conservatrice. Pour les tumeurs les plus petites, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses (Pfister, Thoumas et Fauquet 2002).

L'everolimus, sous la dénomination Votubia®, en est l'une d'elle. Cette molécule est indiquée chez l'adulte atteint de la STB et possédant un angiomyolipome rénal à risque de complications mais ne nécessitant pas une chirurgie immédiate (European Medicines Agency 2015).

(6) Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville

Les patients ayant une STB peuvent également présenter des troubles neurologiques tels que de l'épilepsie, des spasmes ou encore un retard mental. Ces signes sont la conséquence de la présence au niveau cérébral de lésions comme les nodules, les

gliomes et les astrocytomes (tumeurs bénignes ayant pour origine des astrocytes) (Wolkenstein 2005).

L'everolimus (Votubia®) est également indiqué chez les patients adultes présentant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes non résécable associé à une STB. L'EMA rappelle que l'efficacité de cette molécule dans cette indication repose malheureusement uniquement sur la diminution du volume des lésions et non sur l'amélioration des troubles neurologiques associés (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

De la même façon que la pharmacodynamie, le profil pharmacocinétique des trois spécialités est le même.

La biodisponibilité orale n'a pas été déterminée. La prise alimentaire ne semble que peu affecter cette dernière. Pour éviter de trop grandes variations de concentrations, il est préconisé aux patients de prendre l'everolimus soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas. La liaison plasmatique aux protéines circulantes est de 74%, ce qui ne fait pas de ce facteur une grande source d'interactions médicamenteuses.

L'everolimus est métabolisé principalement par le CYP3A4. L'élimination de cette molécule se fait majoritairement *via* les fèces (80%). L'utilisation chez les patients insuffisants rénaux se fera plus aisément que chez ceux présentant une insuffisance hépatique (European Medicines Agency 2015).

3. Temsirolimus :

a) Introduction

Le temsirolimus a obtenu son AMM européenne en 2007 sous le nom commercial de Torisel®. Son brevet est exploité par le laboratoire PFIZER.

b) Pharmacodynamie

Le temsirolimus (code ATC : L01XE09) peut inhiber la protéine mTOR de façon indirecte, *via* FKBP-12, ou de façon directe. Il en résulte une forte inhibition de la croissance et de la prolifération des cellules cancéreuses (European Medicines Agency 2015).

c) Indications

(1) Carcinome rénal

Le temsirolimus est indiqué en première ligne chez les patients adultes présentant un carcinome rénal avancé avec au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (European Medicines Agency 2015).

(2) Lymphome à cellules du manteau

Le temsirolimus est indiqué chez les patients adultes porteurs d'un LCM en rechute et/ou réfractaire à des traitements précédents (European Medicines Agency 2015).

d) Pharmacocinétique

Du fait d'une très faible biodisponibilité par voie orale, le temsirolimus est administré par voie intraveineuse.

Le principal métabolite est le sirolimus (ou rapamycine). Ce métabolite est actif et présente une demi-vie plus longue que le temsirolimus (73,3h *versus* 17,7h). Une attention particulière sera portée aux patients métaboliseurs rapides, transformant de façon importante le temsirolimus en rapamycine.

L'élimination de la molécule et de ses métabolites est principalement fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère une adaptation de doses est nécessaire (European Medicines Agency 2015).

PK BCR Kit¹ DDR¹ CSF-1R¹ PDGFR¹ VEGFR¹ EGFR¹ (HER1) FLT3¹ RET¹ B-Raf³ C-Raf³ (RAF1) EPH¹ mTOR³ JAK² ALK¹ BTK²

IPK

Axitinib						X											
Bosutinib	X											X					
Crizotinib																	X
Dasatinib	X	X				X						X					
Erlotinib							X										
Everolimus																	X
Gefitinib							X										
Ibrutinib																	X
Imatinib	X	X	X	X	X												
Nilotinib	X																
Ponatinib	X	X				X	X										
Regorafenib		X				X	X			X	X						
Ruxolitinib																	X
Sorafenib		X				X	X		X		X	X					
Sunitinib		X		X	X	X	X		X	X							
Temsirolimus																	X
Vemurafenib											X						

Tableau 1 : Récapitulatif des cibles des inhibiteurs de protéine kinase.

1 : Récepteur à activité tyrosine kinase ; 2 : Protéine intracellulaire à activité tyrosine kinase ; 3 : Protéine intracellulaire à activité sérine-thréonine-kinase

E. Principaux effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase

Une des particularités mise en avant avec l'utilisation des thérapies ciblées est le fait que l'on ne retrouve pas systématiquement les effets indésirables (EIs) attendus et redoutés par les patients lors des chimiothérapies conventionnelles (pertes et altérations des phanères, mucites, nausées et vomissements chimio-induits, etc.). Ces dernières sont des traitements agressifs, lourds et ayant un impact retentissant sur la vie quotidienne. Pour un soignant, cette différence est intéressante à prendre en compte lorsqu'il se retrouve face à des patients fragiles, comme souvent les personnes âgées. Pouvoir utiliser un traitement moins agressif dans cette population, tels que les IPK, permet de faire pencher la balance bénéfice-risque vers le bénéfice. Pour autant, l'utilisation des IPK n'est pas dénuée de risque.

Dans ce chapitre, nous allons dresser, sous forme de tableau (**Tableau 2**), les principaux EIs retrouvés lors de l'utilisation des IPK décrits plus haut. Ces données ont été recueillies à partir du site en ligne du Vidal® et des résumés des caractéristiques de chacun des produits disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (Vidal 2015) (European Medicines Agency 2015). La liste des EIs présentés n'est pas exhaustive.

Effets indésirables

IPK (dci)	<i>Fréquence indéterminée</i>	<i>Très fréquents¹</i>	<i>Fréquents²</i>	<i>Peu Fréquents³</i>
Axitinib		Perte de poids, asthénie, mucite, sécheresse cutanée, rash, syndrome mains-pieds , constipation, nausées, vomissements, diarrhées, dysphonie, hypertension , hémorragie, céphalées, baisse de l'appétit, hypothyroïdie	Anémie, thrombopénie , déshydratation, vertiges, acouphènes, thromboses veineuses et embolies, évènements artériels emboliques et thrombotiques , dyspnée, toux, douleurs oro-pharyngées, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, hémorroïdes, prurit , alopecie, myalgies, arthralgies, douleurs des membres, insuffisance rénale, élévation de la TSH, lipase, transaminases, phosphatases alcalines, amylase	
Bosutinib		Diarrhées, nausées et vomissements, thrombopénie , douleurs abdominales, rash, infections des voies respiratoires , anémie, fièvre, hypertransaminasémie, neutropénie , anorexie, céphalée, toux, asthénie	Nasopharyngite, syndrome grippal, pneumonie , déshydratation, sensation vertigineuse, dysgueusie, dyspnée, gastrite, prurit, urticaire, acné , arthromyalgies, oedèmes, épanchement pleural, hypophosphatémie, hyperkaliémie, élévation de la lipase, de la créatinine, de l'amylase, de la bilirubine, des CPK	Choc anaphylactique, péricardite, HTAP , hémorragies gastro-intestinales, insuffisance rénale aiguë, allongement de l'intervalle QT
Crizotinib		Troubles de la vision, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, oedèmes, neuropathie périphérique, étourdissements, dysgueusie, asthénie, anorexie, hypertransaminasémie (cas d'hépatites mortelles), neutropénie	Troubles oesophagiens, éruption cutanée , dyspepsie, pneumopathie interstitielle, bradycardie , allongement du QT, leucopénie, lymphopénie, anémie , hypophosphatémie	Hépatite, perforation gastro-intestinale
Dasatinib			Cytopénies (thrombopénie notamment) , rétention hydrique (oedèmes, épanchements pleuraux), toxidermie, HTAP précapillaire (fatigue, dyspnée), Insuffisance cardiaque	Allongement de l'espace QT
Erlotinib		Eruptions cutanées maculo-papuleuses , diarrhées, asthénie, anorexie, dyspnée, toux, vomissements, infections, stomatite, prurit, kérato-conjonctivite sèche, sécheresse cutanée , douleurs abdominales, élévation des transaminases,		Pneumopathies interstitielles , fibroses pulmonaires, syndrome mains-pieds .

Everolimus		Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, leucopénie	Infections fongiques, virales et bactériennes , anémie, thrombopénie , purpura thrombotique thrombocytopénique, troubles de la coagulation, syndrome hémolytique et urémique, accident thrombo-embolique veineux, hypertension , oedème, acné, retard de cicatrisation post-opératoire , douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, douleurs, infections urinaires, lymphocèle	Pneumopathie, infections des plaies , hémolyse, hémorragie digestive, myalgies, élévation des enzymes hépatiques, hépatite, éruptions cutanées , nécrose tubulaire rénale, hypogonadisme masculin, lymphomes, tumeurs malignes cutanées
Gefitinib		Anorexie, diarrhée, vomissements, stomatite, augmentation de l'ALAT, réactions cutanées acnéiformes, prurit avec sécheresse , asthénie	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire , épistaxis et hématurie, affections pulmonaires interstitielles , déshydratation, fièvre, affections unguéales, alopecie, augmentation de la créatininémie ou de la bilirubine, protéinurie	Erosion de la cornée réversible et parfois associée à une poussée aberrante des cils, pancréatite, réactions allergiques (angioedèmes et urticaires)
Ibrutinib		Fièvre, pneumonie , sinusite, céphalées, vertiges, vomissements, stomatite, diarrhée, rash cutané , arthralgies, douleurs musculo-squelettiques, oedèmes périphériques, ecchymoses, pétéchies	Infections , constipation, sécheresse cutanée, neutropénie, fibrillation auriculaire , vision trouble	
Imatinib		Nausées, vomissements, crampes musculaires, oedèmes péri-orbitaires, rashs cutanés , diarrhée, oedème des membres inférieurs, myalgies, neutropénie, thrombopénie, anémie , céphalées, dyspepsie, eczéma , gonflement articulaire	Neutropénie fébrile, pancytopénie , alopecie, angioedème, prurit, érythème , sueurs nocturnes, anorexie, sensations vertigineuses, paresthésies, dysgueusie, insomnie, conjonctivite, hypersécrétion lacrymale, épistaxis, épanchement pleural, douleurs abdominales, flatulences, constipation, bouche sèche, fièvre, fatigue, raideur, prise de poids	Septicémie, infection respiratoire , herpès, zona, toxidermie , troubles hydro-électrolytiques, insuffisance rénale, dépression, accident vasculaire , syncope, neuropathie périphérique, somnolence, migraine, irritation oculaire, hémorragies conjonctivales, insuffisance cardiaque, tachycardie , ulcère gastrique, hypertension ou hypotension, bouffées vasomotrices , élévation des transaminases, ictère, ascite, pétéchies, photosensibilité, gynécomastie, oedème du scrotum, risque de cancers secondaires (tumeurs uro-génitales notamment)

Nilotinib			Cytopénie (neutropénie et thrombopénie notamment),	Eruptions, toxidermie , nausées, céphalées, allongement du QT, rétention hydrique, risque accru d'athérome
Ponatinib		Anémie, thrombopénie, neutropénie , anorexie, céphalées, hypertension , dyspnée, toux, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, élévation des lipases, des ALAT, éruption cutanée , douleurs musculo-squelettiques, arthalgies, asthénie, fièvre, oedèmes périphériques	Pneumonie , septicémie, déshydratation et troubles hydro-électrolytiques, insomnie, neuropathie périphérique, troubles de la vue, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde , troubles rythmiques, épanchement pleural, dysphonie, perturbation de la biologie hépatique, prurit, alopecie, hyperhydrose,	Pancréatite, thrombose artérielle ou veineuse
Regorafenib		Asthénie, céphalées, syndrome mains-pieds, éruption cutanée , fièvre, infection, anémie, thrombopénie , hémorragie, diarrhée, stomatite, hyperbilirubinémie, hypertension artérielle , dysphonie	Elévation des transaminases, amylases, lipases, hypothyroïdie, hypocalcémie, hyponatrémie, protéinurie	Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, syndrome DRESS, syndromes de Lyell et Stevens-Johnson , perforation digestive
Ruxolitinib		Anémie, thrombopénie, neutropénie , saignements, étourdissements, céphalées, prise de poids, hypertransaminasémie, hypercholestérolémie		
Sorafenib		Diarrhée, nausées, vomissements, rash , alopecie, syndrome mains-pieds avec érythrodysesthésies, prurit, érythème , fatigue, hypertension artérielle , hémorragie, douleurs, lymphopénie , hypophosphatémie, élévation de la lipasémie	Stomatite, dyspepsie, dysphagie, constipation, anorexie, acné, sécheresse et desquamation cutanées , asthénie, syndrome pseudo-grippal, acouphènes, neuropathie sensitive, dépression, leucopénie, anémie, thrombopénie , élévation des transaminases, de l'amylasémie	Réactions d'hypersensibilité, crise hypertensive, ischémie myocardique , hypothyroïdie, gynécomastie, dysfonction érectile, gastrite, pancréatite, élévation de la bilirubine et des phosphatases alcalines

Sunitinib		Fatigue, hypertension , diarrhée, nausées, stomatite, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, affections cutanées telles que modification de la couleur de la peau, syndrome mains-pieds , érythrodysesthésie palmo-plantaire , rash , inflammation des muqueuses, anémie, neutropénie, thrombocytopenie	Hypothyroïdie, épistaxis, chromaturie, constipation, insuffisance cardiaque , glossodynie, reflux gastro-oesophagien, douleurs des extrémités, arthralgies, myalgies, modification de la couleur des cheveux, sécheresse de la peau	Embolie pulmonaire , hémorragie intratumorale, hépatite, insuffisance hépatique, allongement du QT, ostéonécrose de la mâchoire, infections graves, fasciite nécrosante, réactions cutanées sévères (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
Temsirolimus	Hyperglycémie, pneumopathies interstitielles , hyperlipidémie, altération de la cicatrisation	Anémie , nausées, rash , anorexie, œdème, asthénie, élévation de la créatinine, thrombopénie , dysgueusie, dyspnée, épistaxis, toux, douleurs abdominales, stomatite, diarrhées, prurit, acné , affections de l'ongle, sécheresse cutanée , arthralgies, hypokaliémie, infections	Elévations des transaminases, neutropénie, leucopénie, lymphopénie , conjonctivite, insuffisance rénale, dermatite exfoliative, hypophosphatémie, accident thromboembolique veineux, hypertension, réaction allergique/d'hypersensibilité	Saignements intracérébraux, perforation de l'intestin
Vemurafenib		Fatigue, pyrexie, oedèmes périphériques, arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités et/ou musculo-squelettiques, photosensibilité, kératose actinique, éruption cutanée , alopecie, sécheresse cutanée , diarrhée, nausées, vomissements, constipation, toux, céphalées, dysgueusie, baisse de l'appétit, papillome cutané, carcinome épidermoïde cutané , élévation des gamma-glutamyltranspeptidases	Arthrite, syndrome mains-pieds, érythème noueux , kératose pileaire, uvéite, paralysie du nerf facial, folliculite, carcinome baso-cellulaire , élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine	

Tableau 2 : Récapitulatif des effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase.

1 : > 10% ; 2 : 1 à 10% ; 3 : < 1%

Abréviations : ALAT, alanine amino transférase ; CPK, créatine phosphokinase ; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; TSH, thyroid stimulating hormone.

A partir de ce tableau, nous pouvons mettre en évidence (surligné en gras) quatre grands groupes d'EI retrouvés dans la majorité des IPK. Tout d'abord, des effets indésirables communs à l'ensemble des agents antinéoplasiques qui sont les cytopénies, c'est-à-dire des baisses au niveau sanguin d'un, de plusieurs ou de l'ensemble (pancytopénie) des cellules circulantes d'origine médullaire (plaquettes, granulocytes, hématocytes, et lymphocytes). Ensuite, les IPK semblent être responsables de nombreuses formes de toxicités dermatologiques plus ou moins graves (acné, syndromes de Lyell et Stevens-Johnson, rashes). Encore, les affections cardiovasculaires comme l'hypertension semblent fréquentes. Enfin, de la même manière que les anticorps monoclonaux, les IPK ont tendance à augmenter le risque d'infections, notamment les pneumopathies (Zaza, et al. 2014).

1. Effets indésirables cutanés

Concernant les EIs cutanés, une étude a montré que les inhibiteurs de l'EGFR (comme le gefitinib et l'erlotinib) induisaient chez plus de la moitié des sujets des désordres cutanés. Les plus fréquents étaient des rashes papulo-pustuleux, une sécheresse cutanée, des stomatites et des oesophagites, des périonyxis et des transformations de la chevelure (Lynch, et al. 2007). Dans d'autres publications, on note plus de 10% de patients victimes de réactions cutanées : rashes papulo-pustuleux, stomatites, syndrome main-pied, hypopigmentation (Amitay-Laish, Stemmer et Lacouture 2011). Ces atteintes peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie des personnes atteintes. Par exemple, le syndrome main-pied peut rendre la marche et des gestes de la vie quotidienne très difficiles comme l'ouverture d'une bouteille plastique.

Les inhibiteurs de BRAF, tel que le vemurafenib, sont impliqués dans des EIs cutanés les plus spectaculaires comme les carcinomes épidermoïdes. Selon les études, l'incidence de ce type d'affection sur l'ensemble des patients traités se situe entre 12 et 26%. Ces lésions, très souvent multiples, se développent en 6 et 18 semaines après le début du traitement et en général sur les zones découvertes du corps. Le carcinome épidermoïde induit toucherait plus les personnes âgées. Une hypothèse sur la survenue de ces lésions serait l'inhibition par le vemurafenib de BRAF non muté dans des kératinocytes. Cette inhibition induirait une activation de la voie des MAPK et donc une prolifération cellulaire. Le traitement de ces lésions passe par une exérèse chirurgicale associée ou non à de la photothérapie et des rétinoïdes oraux. L'adaptation de posologie du

vemurafenib n'est pas nécessaire (Sibaut, et al. 2013).

Différents ITK peuvent être la cause d'un syndrome main-pied (erlotinib, vemurafenib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, axitinib) à des fréquences plus ou moins élevées. Cette affection se traduit par un érythème douloureux d'apparition rapide et touchant la paume des mains et la plante des pieds. Elle est associée à un dérèglement de la sensibilité. Ce syndrome peut évoluer vers une réaction oedémateuse, bulleuse, érosive et, à l'extrême, vers des ulcérations. Le traitement de cet EI repose sur la prise de corticoïdes et d'antalgiques associés à une réduction de la posologie de l'ITK voire à son arrêt pour les formes les plus sévères (Rouxel, et al. 2008).

L'éruption papulo-pustuleuse ou encore l'éruption acnéiforme, concerne divers IPK. Elle apparaît le plus souvent sur la face, le cuir chevelu, le torse et le dos. Dans le cas des inhibiteurs de l'EGFR, son incidence varie de 60 à 80%. L'apparition de cette éruption est rapide (8 à 21 jours), dose dépendante et est souvent associée à un prurit invalidant. A l'arrêt du traitement, les lésions sont réversibles et peuvent même se résoudre spontanément malgré la poursuite du traitement. Il n'y a pas de protocole-type de prise en charge de cet EI, les molécules souvent utilisées proviennent des thérapies anti-acné (antibiotiques locaux, dermocorticoïdes, anti-histaminiques ou encore isotrétinoïne oral).

L'imatinib induit différents types de rashes cutanés de façon fréquente : selon les études, 10 à 67% des patients en sont victimes. On y retrouve l'éruption maculopapuleuse, érythémateuse, scarlatiniforme, lichénoïde cutanée ou muqueuse mais aussi des toxidermies graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell. Ces derniers sont des réactions rares mais violentes avec un taux de mortalité élevé. Le regorafenib ou le sunitinib ont aussi été impliqués dans de ce type de syndrome.

Enfin, la sécheresse cutanée ou xérose est un EI retrouvé fréquemment avec les IPKs, notamment les inhibiteurs du récepteur à l'EGFR. Elle peut être isolée ou accompagner d'autres affections comme décrites ci-dessus (Deslandres, et al. 2008).

Concernant les inhibiteurs de mTOR, une étude menée sur 18 patients rapporte des altérations cutanéomuqueuses chez 15 d'entre eux. Il s'agissait notamment de lésions aphtoïdes, d'éruptions acnéiformes, de prurits et d'onycholyses (Voilliot-Trotot, et al. 2013).

2. Effets indésirables cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque (IC) est un EI retrouvé avec divers IPK. L'imatinib est responsable d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche pouvant persévérer ou non après l'arrêt du traitement. Ceci serait dû à l'inhibition de c-ABL non muté dans les cardiomyocytes, induisant ainsi une apoptose. Pour le dasatinib, l'incidence de l'IC varie entre 2 et 4%. Cette incidence est voisine de celle du sunitinib (2,7%). Avec cette dernière, l'IC a tendance à survenir relativement rapidement, en début de traitement (22 jours). Le mécanisme à l'origine de cet EI avec le sunitinib n'est pas clairement identifié. Il semblerait que l'activité d'une protéine pro-apoptotique au sein des cardiomyocytes, la caspase 9, soit impliquée dans ce phénomène. Pour toutes ces molécules, l'initiation chez les personnes à risques, c'est-à-dire ayant des antécédents de maladies cardiaques, doit être faite avec prudence.

Divers cas d'ischémies myocardiques ont été décrits dans la littérature sous sorafénib. Lors de la survenue ce type d'EI, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Le sorafénib est aussi impliqué dans l'apparition fréquente d'hypertension artérielle, tout comme le sunitinib, regorafenib, l'axitinib et le ponatinib. Ils peuvent tous être considérés comme des molécules anti-angiogéniques, notamment par leur action inhibitrice sur VEGFR (**Tableau 1**). Selon la molécule, l'hypertension a une incidence de 5 à 43%. Très souvent, un traitement antihypertenseur doit être prescrit. Plusieurs hypothèses ont vu le jour pour essayer d'expliquer la survenue de cet EI. La plus crédible semble être celle de l'inhibition de VEGFR. Cette action engendrerait une diminution de la production du monoxyde d'azote, molécule impliquée dans la vasodilatation périphérique. L'excès de phénomènes de vasoconstriction ne serait dès lors plus contrebalancé, les résistances périphériques augmenteraient ainsi que la pression artérielle (Castel, et al. 2013) (Lenihan et Kowey 2013).

Enfin, des évènements vasculaires ont été répertoriés, notamment avec le ponatinib. Dans une étude portant sur 449 patients, 16% des sujets (72) ont été victimes d'évènements vasculaires occlusifs artériels ou veineux. Les évènements artériels et veineux les plus représentés étaient respectivement l'infarctus du myocarde et la thrombose veineuse (European Medicines Agency 2015).

Tous ces effets indésirables peuvent impacter sur la vie des patients. Tout d'abord, de par leur gravité. Le médicament initialement pris pour traiter une pathologie, s'avère

toxique et engendre une nouvelle maladie qui devra à son tour être prise en charge. En parallèle, l'IPK incriminé pourra être interrompu. C'est le cas de l'hypertension. Certains EIs encore plus graves, comme l'accident vasculaire cérébral ou le syndrome de Lyell, peuvent engager le pronostic vital du patient et dans le pire des cas, avoir une évolution fatale. Lorsqu'ils en réchappent, les patients victimes de ce type d'EIs ont souvent des séquelles.

Ensuite, pour les EIs les moins sévères comme les réactions cutanées, même si la santé globale du patient n'en est pas plus altérée, leur qualité de vie et leur autonomie peuvent être diminuées. Certains syndromes mains-pieds peuvent rendre quasi impossible la marche. Le prurit souvent associé aux réactions cutanées est source de nervosité et de fatigue mentale. De plus, d'autres symptômes plus légers tels que l'acné, peuvent influencer de façon négative l'observance du traitement. Le risque à terme de ce type de pratique est l'échec thérapeutique et l'évolution de la maladie.

En France, les IPK, notamment les ITK, sont sous surveillance renforcée. Celle-ci se fait de manière plus étroite du fait d'un manque de recul sur leurs effets à long terme. En effet, pour la plupart, ils ont obtenu une AMM il y a un peu moins d'une vingtaine d'années. Les autorités sanitaires, telle l'ANSM, souhaitent dès lors obtenir des informations complémentaires sur chacun de ces médicaments. Pour cela, ils exhortent les professionnels de santé à porter une attention particulière à ces produits, notamment par la déclaration systématique d'effets indésirables.

Les données sont d'autant plus faibles selon la population étudiée. Certaines populations de par leur sensibilité, comme les personnes âgées, sont très souvent exclues des essais cliniques médicamenteux. Or, c'est au cours de ces phases que les premières données de sécurité sur le médicament sont récoltées. Pour le sujet âgé, la sécurité et l'efficacité sont souvent étudiées *a posteriori* soit par des études complémentaires, soit par l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché.

Dans le chapitre suivant, nous allons nous pencher sur les particularités qui font que la personne âgée peut avoir un profil de sécurité différent de l'adulte plus jeune.

III. Le sujet âgé :

A. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le terme de « personne âgée » définit un adulte dont l'âge est égal ou supérieur à 65 ans. En France, la proportion de personnes répondant à cette définition est en constante augmentation. Néanmoins, cette limite arbitraire dite du « troisième âge » ne représente pas la réalité. Deux strates peuvent être établies au sein de ce groupe : les « jeunes-vieux » de 65 à 74 ans, qui sont relativement en bonne santé et souvent autonomes, et les « vieux-vieux » de 75 ans et plus, qui voient leur santé et leur autonomie se dégrader progressivement. D'après l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), en 2016, 9,1% de la population française a plus de 75 ans. Les tranches « 85-89 ans » et « 90 et plus » sont celles qui augmentent le plus depuis 1991 (respectivement 2,4 et 1,6% *versus* 1,6 et 0,7%). De plus, plus une personne vieillit, plus elle devient fragile et donc plus elle est susceptible de développer des pathologies, notamment les cancers. On estime que la moitié des cancers survient chez les plus de 65 ans. De ce constat a émergé une nouvelle spécialité : l'oncogériatrie. (Retornaz et Braud 2003).

Les professionnels de santé sont donc confrontés à des sujets de plus en plus âgés et ont pour but de les accompagner le plus loin possible dans le meilleur état de santé possible (Dupâquier 2002) (INSEE 2015).

Les essais cliniques pré-commercialisation des médicaments comparent la balance bénéfique/risque sur deux ou plusieurs groupes de personnes. Dans les phases les plus proches de la mise sur le marché, ces groupes sont homogènes et doivent être représentatifs de la population cible, c'est-à-dire les personnes pour lesquelles le médicament est développé. Pour autant, les populations spécifiques comme les enfants ou les personnes âgées sont souvent mises à l'écart. Les premiers par souci d'éthique, il paraît évidemment intolérable de faire d'un enfant un sujet de recherche clinique. En plus de la contrainte éthique, chez les personnes âgées les équipes de recherche clinique se retrouvent face à des personnes fragiles, plus ou moins dépendantes, souvent polypathologiques et donc sujettes à la polymédication. La prévalence de cette polymédication varie entre 14 et 49% selon l'indicateur de mesure utilisé. La sensibilité de ce groupe et les éventuelles interactions médicamenteuses font que les personnes âgées sont souvent exclues des essais cliniques. Les données inhérentes au médicament

sur ce type de population sont acquises soit lors d'essais cliniques spécifiques, soit après la mise sur le marché du médicament, notamment *via* la notification spontanée d'effets indésirables et leur évaluation (études pharmacoépidémiologiques et de pharmacovigilance). Cela dit, le nombre d'essais cliniques consacrés à ce type de population reste faible : en 1997, une méta-analyse sur 490 études cliniques a montré que seulement 3,7% d'entre elles étaient dédiées aux personnes de 75 ans et plus. (Le Quintrec, Piette et Hervé 2005) (Dumery 2015).

Dans cette partie, nous allons décrire les principales particularités qui font que le sujet âgé peut réagir d'une façon différente à un médicament par rapport à une personne plus jeune.

B. Fonction rénale de la personne âgée

1. Généralités sur le rein

a) Physiologie et fonctions générales du rein

Chaque individu dispose de deux reins dont l'unité fonctionnelle est le néphron. On dénombre au total pas moins de 2 millions de néphrons (**Figure 22**). Chacun de ces néphrons comporte un glomérule permettant la filtration du sérum, un tubule rénal impliqué dans l'excrétion et la réabsorption de l'eau et des électrolytes et un tube collecteur (**Figure 23**).

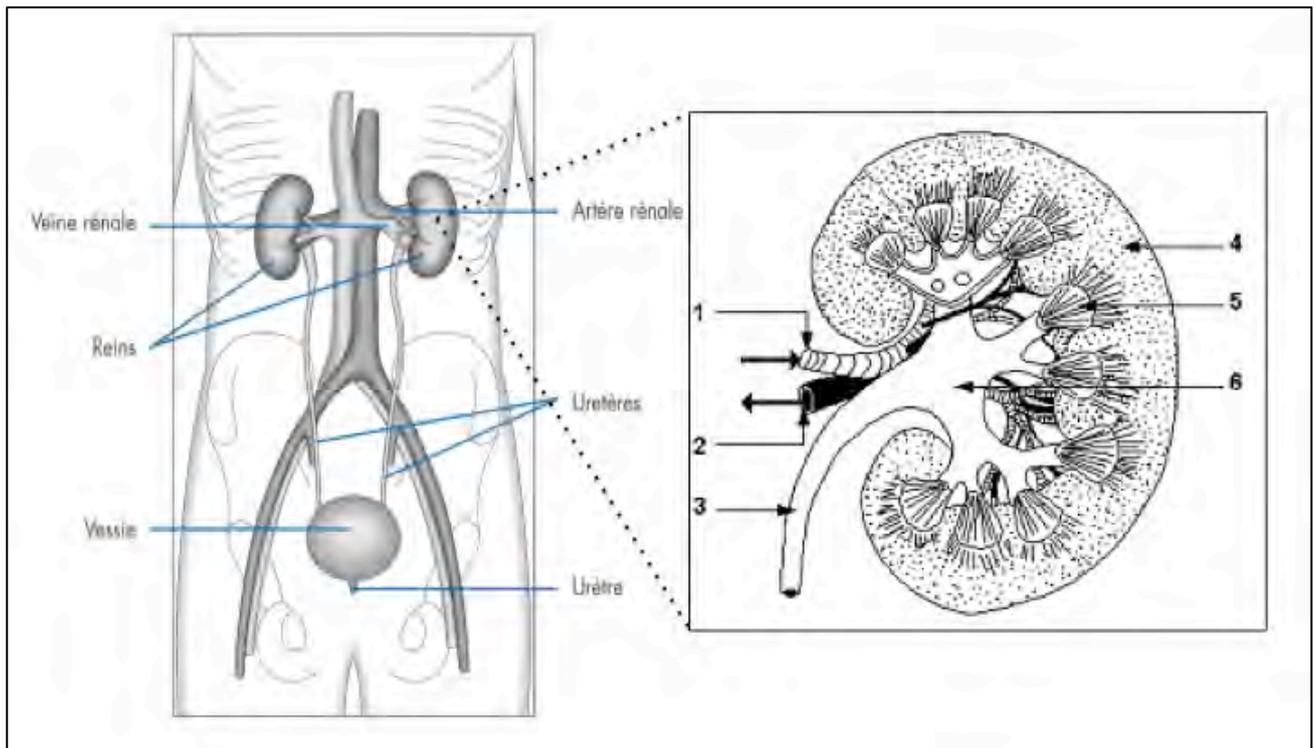


Figure 12 : Localisation et schéma simplifié du rein. 1 : Artère rénale ; 2 : Veine rénale ; 3 : Urètre ; 4 : Capsule (enveloppe externe du rein) ; 5 : Zone médullaire (contenant les néphrons) ; 6 : Bassinet

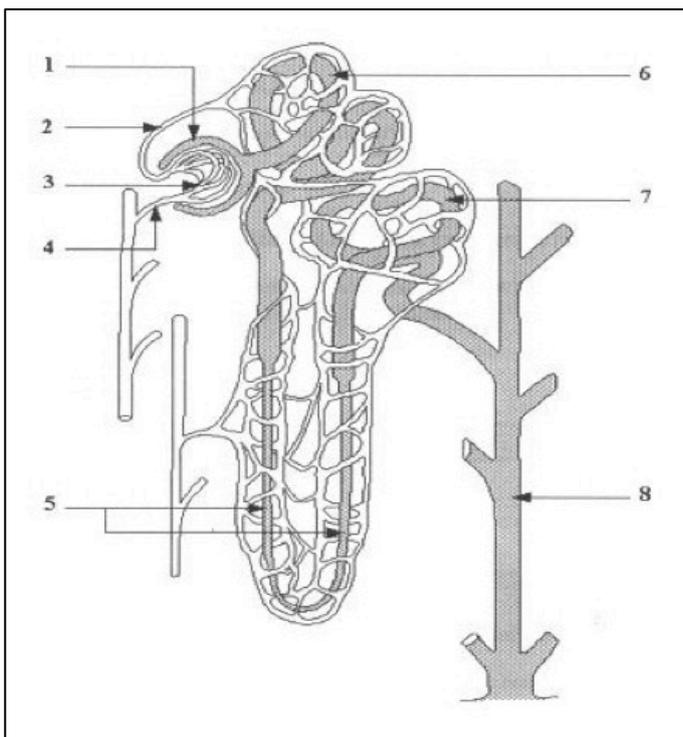


Figure 23 : Schéma simplifié d'un néphron. 1 : Capsule de Bowman; 2 : Artériole efférente ; 3 : Glomérule; 4 : Artériole afférente; 5 : Anse de Henlé; 6 : Tubule contourné proximal; 7 : Tubule contourné distal; 8 : Tube collecteur. 5+6+7 = Tubule rénal

On distingue différentes fonctions du rein. Tout d'abord, le rôle d'épuration sélective du sang au niveau du glomérule, notamment par élimination dans les urines des déchets azotés endogènes sous forme d'urée et le maintien au niveau sanguin de certaines molécules comme l'albumine et le glucose. Les médicaments et leurs métabolites hydrophiles, non liés aux protéines circulantes, sont éliminés dans les urines par passage libre du glomérule. La capacité de filtration dépend du nombre de néphrons et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ensuite, le rein assure l'homéostasie de l'eau et des électrolytes (principalement sodium, potassium et calcium) ainsi que l'équilibre acido-basique. Ces fonctions sont garanties par l'action du tubule rénal. Le rein participe également à la régulation de la pression artérielle par la production de la rénine, notamment dans le but de garder une pression de filtration optimale. De plus, il produit l'érythropoïétine (EPO), hormone fondamentale dans la biogénèse des hématies. Enfin, le rein est l'organe où se termine la formation de la vitamine D active (Housset, Levy et Estournet 2010).

b) Evaluation de la fonction rénale

Le débit de filtration glomérulaire est estimé grâce la clairance rénale de la créatinine. La créatinine est le produit de la dégradation du phosphate de créatine et sa concentration est relativement stable dans le sang. Cette molécule étant totalement éliminée par le rein, la créatininémie est un bon marqueur de la filtration glomérulaire. L'estimation du DFG est obtenue après intégration de la valeur de la créatininémie dans une formule (**Tableau 3**). Les formules les plus utilisées sont Cockcroft et Gault, MDRD (*modification of diet in renal disease*) et CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology*). Pour autant, il est recommandé de ne plus utiliser Cockcroft et Gault et de préférer CKD-EPI pour les stades où l'insuffisance rénale est la plus légère (Vidal 2015).

Pour une personne adulte d'âge moyen, l'augmentation de la créatinine peut être un indicateur d'une atteinte de la fonction rénale. Par contre chez le sujet âgé, la créatininémie seule n'est pas un marqueur adapté car, contrairement au DFG, elle reste longtemps normale en raison d'une diminution de sa production qui est liée à la baisse de la masse musculaire (Maillard, Delanaye et Mariat 2015).

Valeurs usuelles de la créatinine plasmatique	Etat de la fonction rénale par rapport à la valeur du DFG
Femme : 50-100 µmol/L Homme : 60-120 µmol/L Enfant : 20-90 µmol/L	Normale : > 90 mL/min IR légère : entre 60 et 89 mL/min IR modérée : entre 30 et 59 mL/min IR sévère : entre 15 et 29 mL/min IR terminale : < 15 mL/min

Tableau 3 : Valeurs normales de créatininémie et état de la fonction rénale par rapport au DFG. Lors d'une insuffisance rénale (IR), la valeur de la créatinine augmente alors que celle du DFG diminue.

Abréviations : DFG, débit de filtration glomérulaire ; IR, insuffisance rénale ; µmol/L, micromoles par litre ; mL/min, millilitres par minute. Sources : eVidal 2016

2. Elimination rénale chez la personne âgée

Les composés hydrosolubles sont éliminés par les urines. On considère qu'une diminution des capacités d'élimination rénale peut impacter la pharmacocinétique d'une molécule lorsque celle-ci (et ses métabolites) est éliminée *via* cette voie à plus de 60%. Ce n'est pas le cas de la majorité des IPK qui sont en très forte proportion éliminés par les selles. Néanmoins, le ruxolitinib est éliminé de façon prépondérante par le rein (74%). Pour d'autres molécules, comme le sunitinib, la fraction éliminée par les reins n'est pas négligeable (16%). Dès lors, une augmentation de l'exposition au médicament peut-être attendue chez un patient présentant une insuffisance rénale de grade modéré à sévère. Cette surexposition peut être responsable d'évènements toxiques.

Il existe un vieillissement physiologique du rein. Ce dernier est la conséquence d'altérations structurelles et fonctionnelles du rein.

Tout d'abord, entre 50 et 80 ans, on observe une diminution de 30% de la masse du parenchyme rénal, touchant aussi bien le glomérule que le tubule rénal. De plus, le glomérule est affecté par une hyalinose oblitérante des artères afférentes et par une sclérose corticale. Ces deux phénomènes réduisent la surface de filtration des glomérules. De leur côté, les tubules rénaux sont réduits en nombre mais aussi en longueur. On note au niveau médullaire, une diminution du nombre de néphrons et une apparition d'une fibrose interstitielle. Enfin, le flux sanguin est diminué au niveau rénal d'1% tous les ans à partir de 50 ans (600mL/min à 25 ans *versus* 300mL/min à 80 ans). Toutes ces transformations structurelles ont pour conséquence une diminution du DFG. D'un point de vue fonctionnel, les capacités des tubules sont altérées avec le vieillissement. En effet, ces derniers deviennent de moins en moins sensibles à la vasopressine, une hormone antidiurétique, ce qui a pour conséquence une diminution des facultés de concentration et de dilution des urines. De plus, ceci associé à un défaut

de réabsorption du sodium, implique un risque d'hyponatrémie. Une diminution de la production de la rénine est retrouvée chez le sujet âgé. Cet hyporéninisme entraîne une altération de la capacité d'autorégulation de la pression vasculaire par le rein. Ce phénomène est généralement enclenché lors d'une hypoperfusion glomérulaire. Le DFG se voit dès lors réduit chez la personne âgée (Lautrette, et al. 2012).

Un DFG diminué a un impact sur certains paramètres pharmacocinétiques du médicament, notamment la demi-vie d'élimination et la concentration à l'équilibre qui augmentent en parallèle. D'un point de vue clinique, l'exposition à la molécule est supérieure à celle attendue et des diminutions de posologie sont nécessaires afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables (Péhourcq et Molimard 2004).

C. Fonction hépatique de la personne âgée

1. Généralités sur le foie

Le foie est un organe important de notre organisme du fait de son implication dans de nombreux mécanismes métaboliques. Il assure, entre autres, la transformation des nutriments et des molécules exogènes.

Il a la capacité de stocker ou d'utiliser les sucres et les acides gras. Il peut tout aussi créer les uns à partir des autres. De plus, il synthétise la majorité des protéines plasmatiques (dont l'albumine) et participe à l'élimination des aminoacides. Il contribue à l'élaboration de l'hémoglobine et à sa dégradation en bilirubine. Egalement, il synthétise et transforme le cholestérol en diverses molécules essentielles telles que les hormones sexuelles et les acides biliaires. Enfin, il concourt à la détoxification des xénobiotiques, de l'éthanol et des médicaments. Pour ces derniers, l'oxydation ou l'hydroxylation par les enzymes de famille des CYP est la première étape de leur transformation par les hépatocytes. La seconde étape correspond à une glucuro-conjugaison, une sulfatation, une acétylation ou une méthylation, toujours effectuées par les CYP. Les métabolites obtenus sont éliminés soit dans les selles *via* la bile, soit dans l'urine *via* les reins. On dénombre 12 familles de CYP. La famille la plus impliquée dans le métabolisme des médicaments est celle du CYP3A4. Ce dernier, comme les autres CYP, peut être le sujet d'une induction ou d'une inhibition enzymatique par certaines molécules. De plus, il existe un polymorphisme génétique pour les cytochromes P450. La capacité du foie à métaboliser une molécule dépendra en outre du statut génétique de la personne recevant le traitement (Maitre et Klein 2016).

2. Capacités métaboliques chez le sujet âgé

Avec l'âge, la masse hépatique, le flux sanguin hépatique et la capacité métabolique du foie diminuent. Intuitivement, ces paramètres nous amènent à penser que les fonctions métaboliques s'en retrouvent affaiblies. En effet, il s'avère qu'après 70 ans, nous perdons 30% de nos facultés métaboliques hépatiques.

Après 25 ans, le flux sanguin hépatique diminue d'environ 1% tous les ans. La clairance hépatique des médicaments très sensibles à l'effet de premier passage hépatique, telle que la morphine, évolue dans le même sens que le flux sanguin. Ce paramètre ne touche pas les IPK qui ont, de manière générale, une absorption orale relativement bonne, ce qui indique un effet de premier passage hépatique négligeable.

L'activité des voies de métabolisation de phase I, telles que l'oxydation et la déméthylation, diminue avec le vieillissement. Un des métabolites du bosutinib (M5) est obtenu après déméthylation de ce dernier. M5 a un effet pharmacodynamique moindre que la molécule mère. Chez une personne âgée, l'activité des enzymes du métabolisme hépatique étant réduite, la quantité de M5 sera plus faible que chez une personne adulte plus jeune. A l'inverse, la concentration en bosutinib sera plus importante ce qui peut avoir comme conséquence un surdosage à risque d'effets toxiques. Pour éviter cela, le médecin prescripteur pourra envisager une dose de médicament moindre pour ce type de patients.

Concernant les voies de métabolisation de phase II, il ne semble pas y avoir de différences significatives chez le sujet âgé.

Enfin, il semblerait que les enzymes du métabolisme hépatique de la personne âgée soient moins sensibles à l'induction enzymatique pour la plupart des molécules. Par contre, l'effet de l'inhibition enzymatique est indépendant de l'âge (Péhourcq et Molimard 2004) (European Medicines Agency 2015).

D. Polymédication

1. Introduction

Selon l'OMS, la polymédication correspond à l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments (Vidal 2015). Ce phénomène peut concerner toute personne atteinte par plusieurs pathologies. C'est le cas des personnes âgées. Il n'y a pas de bornes pour

estimer si une personne est polymédicamentée. Néanmoins, certains auteurs fixent la limite à 5 médicaments (Belmin 2003) (Guthrie, et al. 2015). La polymédication de la personne âgée est souvent normale au regard de la dégradation physiologique de certaines fonctions. Selon une étude du Centre d'étude et de documentation en économie de la santé (Credes) réalisée sur un peu moins de 21 000 personnes, 85,6% des personnes de plus de 65 ans consommaient des médicaments contre 56,8% avant 65 ans. Les femmes sont celles qui en utilisent le plus (**figure 24**). Cela dit, un nombre non négligeable de patients âgés détiendraient des ordonnances présentant des médicaments dont la prescription semble superflue. D'après une étude, ce nombre pourrait atteindre les 40% des patients âgés admis à l'hôpital (Steinman, et al. 2006). Une association de l'altération de la pharmacocinétique/pharmacodynamie et de la polymédication chez le sujet âgé entraîne des risques accrus de iatrogénie. Celle-ci se traduit par des effets indésirables plus ou moins graves pouvant être la conséquence d'interactions médicamenteuses. (Sokol, Knudsen et Li 2007).

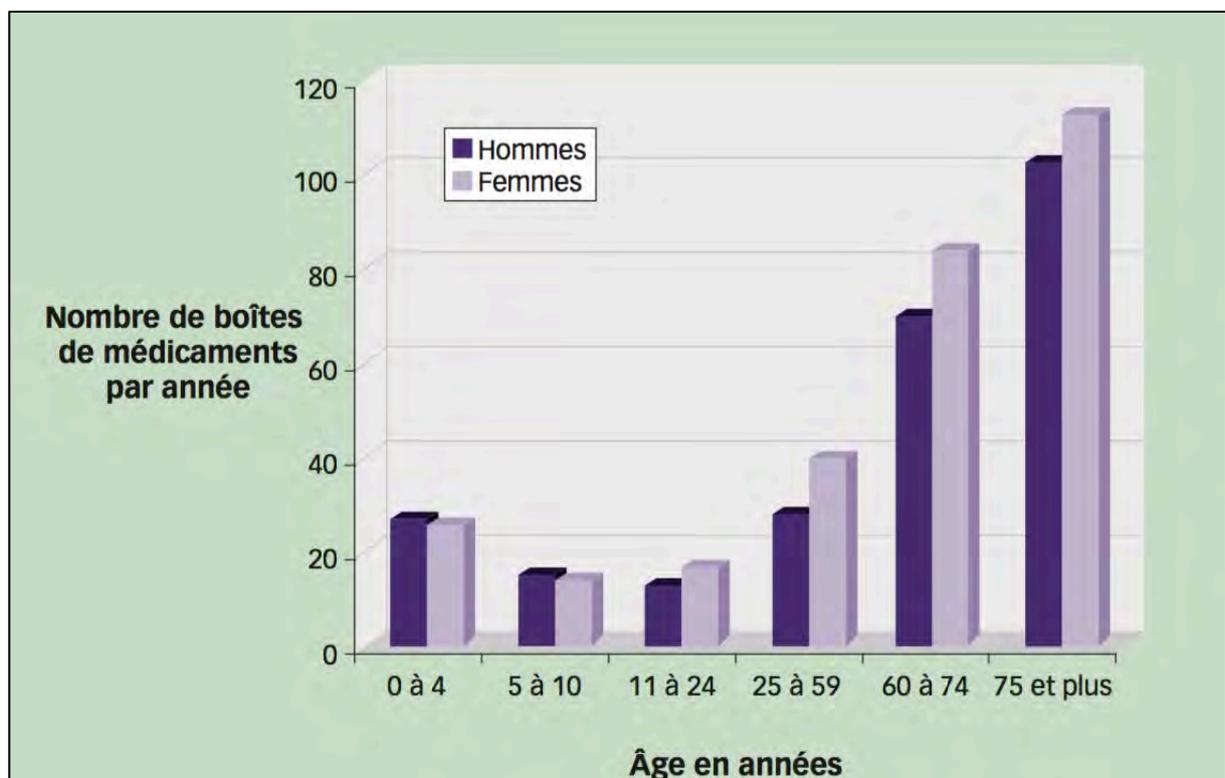


Figure 24 : Nombre de boîtes consommées par an selon la tranche d'âge et le sexe - d'après (Curatolo et Cudennec 2013)

2. Polymédication et risque d'interactions médicamenteuses

La proportion d'effets indésirables impliquant les médicaments, et plus généralement les soins, semble augmenter avec l'âge. Ceci se justifie par le fait qu'une personne âgée consomme plus de médicaments qu'une personne plus jeune. De plus, les EI ont tendance à être plus sévères chez le sujet âgé, et sont souvent la cause d'hospitalisation. En France, le nombre annuel pour ce type d'hospitalisation, tout âge confondu, avoisine les 145 000.

Tout d'abord, il existe des EI inévitables, conséquence de l'état physiologique et des capacités métaboliques et d'élimination de la personne âgée associés au nombre de médicaments utilisés. En général, ce sont des événements attendus dont l'apparition ne peut pas être prédite. Face à ce type d'EI et selon la sévérité, les équipes médicales adaptent la posologie ou stoppent les médicaments soupçonnés. D'autre part, on dénombre des EI dit évitables, dus par exemple à des interactions entre les différents médicaments prescrits et administrés au patient. La probabilité de leur apparition peut être diminuée en révisant fréquemment l'ordonnance du patient afin de réévaluer sa pertinence. On évalue à près d'un tiers les effets indésirables dus à des interactions médicamenteuses (Abbara, Lelièvre et Bourneau-Martin 2013) (Lafuente-Lafuente, Paillaud et Belmin, Prescription des médicaments chez les personnes âgées : des améliorations sont nécessaires 2012).

On sépare les interactions pharmacodynamiques des interactions pharmacocinétiques.

a) Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont le reflet d'interactions entre médicaments vis-à-vis d'une même cible. Il n'y a pas de modification du profil des concentrations. On peut citer trois mécanismes impliqués dans ce type d'interaction :

- l'antagonisme : les effets de deux médicaments sont opposés. L'effet du premier peut être diminué ou totalement annihilé. Ici, les effets indésirables sont rares.
- la synergie : les effets des deux médicaments sont similaires. Lorsque l'effet total est supérieur, les risques d'apparition d'une toxicité sont augmentés.
- la potentialisation : les effets des deux médicaments sont différents. Le second médicament administré augmente l'effet du premier. La probabilité de voir apparaître des effets indésirables est augmentée.

b) Interactions pharmacocinétiques

Une substance médicamenteuse peut modifier le profil pharmacocinétique d'un autre médicament. La concentration sanguine de cette molécule peut dès lors soit diminuer, soit augmenter. Ces perturbations créent deux types de retentissements cliniques : la diminution amène à une inefficacité du traitement et l'augmentation peut être la cause d'une toxicité. Nous verrons dans la suite de ce paragraphe seulement les modifications pharmacocinétiques pouvant induire une toxicité médicamenteuse, se traduisant par des effets indésirables.

Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique peuvent avoir lieu à différentes étapes :

- **distribution/fixation sur les protéines plasmatiques** : un médicament peut déplacer un autre médicament de son site de fixation sur les protéines circulantes. La concentration libre du médicament déplacé dans le sang augmente et sa distribution dans les tissus est facilitée.
- **transport cellulaire** : certains tissus ont à leur surface des protéines d'efflux appelées P-gp (*P-glycoprotein*). Ces protéines transportent les xénobiotiques, dont certains médicaments, hors de la cellule. Lors de la co-administration de molécules inhibitrices de la P-gp (ex. amiodarone, kétoconazole, loperamide), la concentration intracellulaire et donc intratissulaire augmente. L'imatinib et l'everolimus sont des substrats de la P-gp.
- **métabolisme hépatique** : certaines molécules sont inhibitrices des CYP. Le CYP le plus impliqué dans la biotransformation des IPK est le CYP3A4. Une diminution de l'activité de cette isoenzyme implique une augmentation de la concentration plasmatique des IPK. Ce phénomène est encore plus retentissant lorsqu'une molécule est métabolisée de façon presque exclusive par le CYP3A4 (ex. imatinib). Les molécules connues pour être des inhibiteurs de CYP3A4 sont nombreuses : acide valproïque, amiodarone, doxycycline, cimétidine, verapamil... D'autres molécules sont des inducteurs enzymatiques : carbamazépine, rifampicine... Les risques d'apparition d'EIs peuvent être augmentés dans deux cas. Tout d'abord, le métabolite généré a une activité plus forte que la molécule mère : l'induction enzymatique va augmenter sa concentration plasmatique.

Ensuite, le métabolite généré peut avoir une demi-vie plus longue que la molécule mère : le patient est en contact avec l'effet de façon prolongée. Ce dernier mécanisme peut être décrit lors de l'utilisation du temsirolimus dont le métabolite principal est le sirolimus, molécule ayant une élimination plus lente.

- **élimination rénale** : certains médicaments diminuent la perfusion rénale et donc le DFG. On peut citer les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, ex. ibuprofène) ou encore les diurétiques (ex. : furosemide).

Ces interactions médicamenteuses concernent beaucoup de médicaments, qu'ils soient communément prescrits de façon chronique chez le sujet âgé (amiodarone, furosemide) ou disponibles sans ordonnance et susceptibles d'être utilisés en automédication (ibuprofène, loperamide). Pour autant, il n'y a pas que des spécialités pharmaceutiques qui peuvent altérer la pharmacocinétique d'un médicament. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), en vente libre et largement utilisé pour ses propriétés dans l'amélioration des troubles de l'humeur, est un inducteur de plusieurs CYP. D'autres produits non médicamenteux comme le tabac et l'alcool (de façon chronique) sont aussi des inducteurs enzymatiques. Enfin, le pamplemousse ou les oranges de Séville sont des inhibiteurs enzymatiques (Abbara, Lelièvre et Bourneau-Martin 2013) (Vidal 2015) (European Medicines Agency 2015).

Afin de limiter les interactions médicamenteuses, les professionnels de santé doivent être attentifs non seulement aux produits figurant sur les différentes ordonnances des patients mais aussi lutter contre l'automédication, le tabagisme et l'alcoolisme chronique. De même, ils devront leur rappeler que l'utilisation des plantes n'est pas dénuée de risque toxique. L'entretien avec le patient fait partie de l'accompagnement thérapeutique afin que ce dernier comprenne, accepte et suive de façon assidue ses différents traitements.

E. Autres facteurs physiologiques à prendre en compte

1. Absorption

Il est acquis que l'absorption de médicaments chez le sujet âgé peut être altérée. On peut citer certains facteurs pouvant être la cause de cette malabsorption :

- Augmentation de la valeur du pH gastrique : cela est dû à une sécrétion acide qui diminue avec l'âge. Certaines molécules pH dépendantes peuvent avoir une absorption diminuée lorsque le pH augmente (exemple : le gefitinib).

- Diminution de la vidange gastrique : une vidange trop rapide ne permet pas l'absorption totale de la dose médicamenteuse ingérée.
- Diminution du métabolisme lors du premier passage hépatique : ceci concerne les médicaments avec un effet de premier passage important. L'absorption de ce type de molécule s'en retrouve augmentée.
- Forme galénique : les formes solides (ex. comprimés) sont moins bien absorbées que les formes liquides (Péhourcq et Molimard 2004).

2. Distribution

Le volume apparent de distribution d'un médicament (Vd) reflète sa capacité à quitter le compartiment vasculaire afin d'atteindre ses cibles pharmacodynamiques dans les tissus. Plus Vd est grand, plus sa capacité à se distribuer au sein des tissus est grande. C'est le cas pour les IPK. On peut citer quelques modifications retrouvées chez le sujet âgé susceptibles de modifier le Vd :

- Augmentation de la masse grasseuse au détriment des muscles : cela entraîne une augmentation du Vd des molécules lipophiles (ex. les IPK) et à l'inverse une diminution de celui des molécules hydrophiles. Ces variations peuvent engendrer des modifications du temps de demi-vie d'élimination des médicaments, c'est-à-dire que selon le cas, la personne âgée sera plus ou moins longuement exposée à la molécule que l'adulte plus jeune. Pour les IPK, il y a donc un risque d'exposition prolongée.
- Diminution du débit cardiaque : cela engendre une perfusion des organes plus faible avec un temps de transport de la molécule vers le tissu cible plus long se traduisant par une augmentation du délai d'action du médicament. Dans le cas d'une redistribution vers un troisième compartiment (ex: ascite, masse grasseuse importante), de la même manière, la durée d'action peut être prolongée.
- Modification de la fixation aux protéines plasmatiques (Péhourcq et Molimard 2004).

3. Liaison aux protéines plasmatiques

Pour qu'un médicament atteigne ses cibles pharmacologiques, il faut qu'il se retrouve libre dans la circulation sanguine. En effet, la concentration libre en médicament est la

seule capable de diffuser de façon passive à travers les tissus. Pour la grande majorité des IPK compétiteurs de l'ATP, la fixation aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine) est très forte et donc la part de molécules libres est très faible. La prise en compte de la mesure de la concentration libre n'est indiquée que pour ce type de molécules qui lient très fortement les protéines plasmatiques (>90%). Concernant les rapalogs, l'everolimus est libre dans le sang à hauteur de 26%.

Chez le sujet âgé, la quantité d'albumine est diminuée de 19% par rapport à l'adulte plus jeune. Cette plus faible proportion peut être expliquée par une diminution de la fonction rénale (légère albuminurie) et de la synthèse de l'albumine par le foie. De plus, la malnutrition peut être impliquée dans ce phénomène. Cette baisse d'albumine amène à une augmentation de la part de médicament non lié. L'augmentation de cette fraction libre a pour conséquences :

- une diminution transitoire de la de la concentration plasmatique totale : le médicament libre diffuse en plus grande quantité vers les tissus.
- une augmentation des concentrations tissulaires : pour la même raison.
- une modification du Vd : qui aura pour conséquence une majoration des effets pharmacodynamiques avec comme risque une apparition d'effets toxiques (Péhourcq et Molimard 2004).

F. Effets indésirables des IPKs chez la personne âgée

1. Exposition aux effets indésirables du sujet âgé

Le risque d'apparition d'effets indésirables augmente avec l'âge du fait des modifications physiologiques et de la polymédication. Une étude britannique sur 18 820 patients reçus dans un hôpital montre que l'âge médian de ceux qui étaient admis avec au moins un effet indésirable était de 76 ans contre 66 ans pour ceux admis sans EI ($p < 0,05$). Dans une autre étude au sein d'un hôpital, les patients ayant été victimes d'un EI avaient une médiane d'âge de 72 ans alors que celle pour les patients n'ayant rien présenté était de 61 ans ($p < 0,05$). En France les études ENEIS et EMIR ont respectivement montré que 71% des effets indésirables concernaient des personnes âgées de plus de 65 ans et que la proportion des effets indésirables augmentait avec l'âge (1,35% pour les moins de 16 ans ; 3,28% ; 4,91% pour les plus de 64 ans). Tous ces résultats montrent une certaine sensibilité des sujets âgés face aux EIs (Commission Nationale de Pharmacovigilance 2008) (DREES 2010) (Davies et O'Mahony 2015).

La plupart des EIs retrouvés chez ces personnes sont des effets de type A (pour *Augmented*), c'est-à-dire des EIs attendus et prédictifs du fait de la nature de l'effet pharmacologique (ex. bouche sèche sous anticholinergiques ou hémorragie sous anti-vitamines K). Ces EIs de type A sont souvent la conséquence de l'utilisation de médicaments antiagrégants plaquettaires, de diurétiques, d'AINS et d'anticoagulants. Ces groupes de spécialités font parties des classes médicamenteuses les plus consommées par les personnes âgées (**figure 25**). Une étude française a conclu qu'avec les médicaments du système cardio-vasculaire, les psychotropes étaient une des classes les plus impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse (Cécile, Seux et Pauly 2009). Enfin, il a été démontré que les EIs étaient plus graves chez le sujet âgé pour lesquels 20% de ces EIs conduisaient à des hospitalisations (Rawlins et Thompson 1977) (Curatolo et Cudennec, Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé 2013) (Davies et O'Mahony 2015).

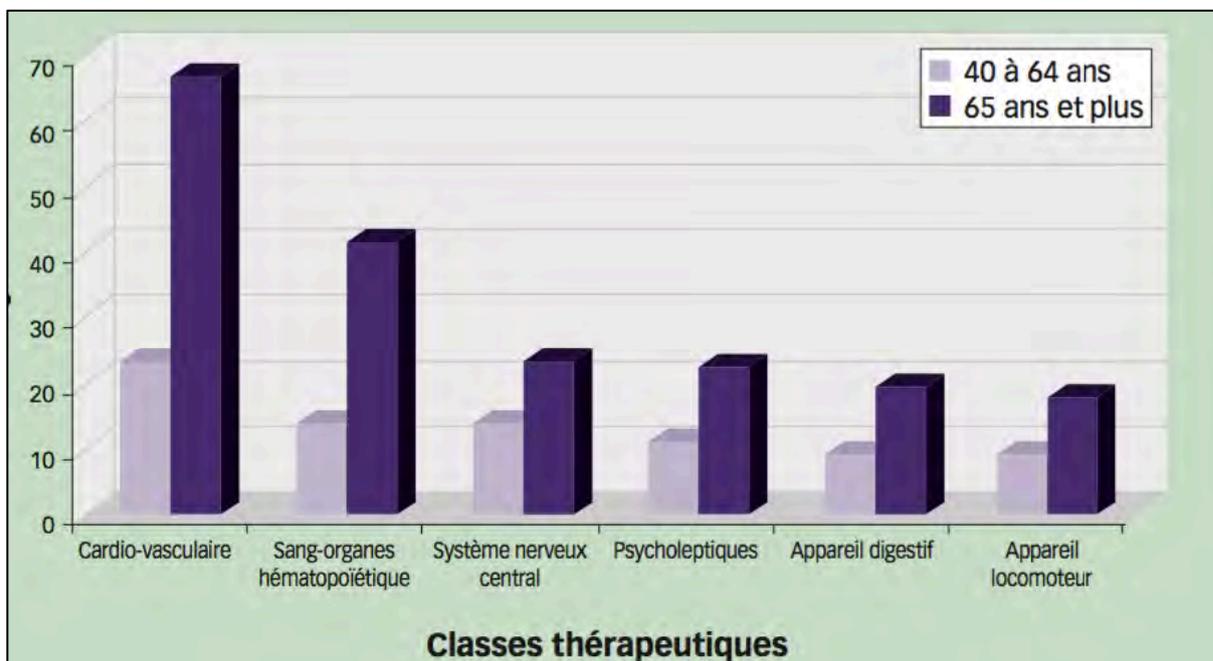


Figure 25 : Taux de consommateurs de médicaments par classes thérapeutiques selon la tranche d'âge – d'après (Curatolo et Cudennec 2013). Les diurétiques se classent dans le « cardio-vasculaire », quand certains AINS, les molécules antiplaquettaires et anticoagulantes se classent dans « sang-organes hématopoïétique »

Les effets indésirables généraux les plus observés chez la personne âgée sont les chutes (dues à des troubles cardio-vasculaires), les hémorragies, l'insuffisance rénale, les démences, et le syndrome atropinique (Davies et O'Mahony 2015) (Curatolo et Cudennec 2013).

2. Effets indésirables des IPKs chez le sujet âgé

Les données cliniques des inhibiteurs de protéine kinase chez la personne âgée sont peu étoffées du fait que premièrement, mis à part l'everolimus, ce sont des molécules « jeunes » et deuxièmement, les essais cliniques sur ce type de population sont rares. Dans le tableau suivant (**Tableau 4**) nous verrons les données actuelles que les acteurs de santé possèdent sur la sécurité d'utilisation des IPKs.

DCI IPK	Effets indésirables les plus fréquents	Référence(s)
Axitinib	<i>Pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude spécifique analysant la sécurité de cette molécule chez le sujet âgé.</i>	(European Medicines Agency 2015)
Bosutinib	<i>Pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude spécifique analysant la sécurité de cette molécule chez le sujet âgé.</i>	
^a Crizotinib	Troubles de la vision, diarrhée, oedèmes périphériques, vomissements	(Blackhall, et al. 2013)
^b Dasatinib	Rétention hydrique, dyspnée	(European Medicines Agency 2015)
^c Erlotinib	Toxicité proche de celle des adultes plus jeune.	(Yoshioka, et al. 2014) (Wheatley-Price, et al. 2008)
^d Everolimus	Pneumopathie, stomatites, fatigue, dyspnée, oedèmes périphériques, toux, rash, diarrhée,	(European Medicines Agency 2015) (Porta, et al. 2012)
^e Gefitinib	Rash, diarrhée et perturbation des marqueurs hépatiques	(Maemondo, et al. 2012)
^f Ibrutinib	Pneumonies, fibrillation auriculaire, infections des voies urinaires	(European Medicines Agency 2015)
^g Imatinib	Rash, rétention hydrique, neutropénie, anémie, diarrhée, infection, insuffisance cardiaque, nausées, vomissements, douleurs musculo-squelettiques,	(European Medicines Agency 2015) (Rousselot, et al. 2013) (Sánchez-Guijo, et al. 2011) (Latagliata, et al. 2010) (Rosti, et al. 2007)
^h Nilotinib	Toxicité proche de celle des adultes jeunes	(European Medicines Agency 2015) (Lipton, et al. 2008)
ⁱ Ponatinib	Occlusions vasculaires	(European Medicines Agency 2015)
Regorafenib	<i>Pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude spécifique analysant la sécurité de cette molécule chez le sujet âgé.</i>	(European Medicines Agency 2015)
Ruxolitinib	<i>Pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude spécifique analysant la sécurité de cette molécule chez le sujet âgé.</i>	
Sorafenib	Rash cutané, syndrome main-pied, alopecie, diarrhée, anorexie, fatigue, hypertension, malaise, mucite, neutropénie.	(Wong, et al. 2011) (Bukowski, et al. 2010) (Eisen, Oudard, et al. 2008)
Sunitinib	Asthénie (plus de grade 3 et 4), perte de poids, perte d'appétit, toux, vertiges, hypothyroïdie, déshydratation, anémie, thrombopénie, mucite, hypertension, toxicité cardiaque.	(Hutson, et al. 2014) (Brunello, et al. 2013)
Temsirolimus	Oedèmes, diarrhées, pneumonie, épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, perte de goût, sensation vertigineuse, infections de voies respiratoires supérieures, mucite, rhinite.	(European Medicines Agency 2015)
ⁱ Vemurafenib	Carcinome épidermoïde cutané, diminution de l'appétit, troubles cardiaques	(European Medicines Agency 2015)

Tableau 4 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase chez le sujet âgé.

^aA propos du crizotinib, l'équipe de Blackhall a présenté, en 2013, lors de la conférence annuelle de l'*European Society For Medical Oncology* les résultats d'une méta-analyse regroupant 3 études cliniques avec pour objectif d'acquérir des données de sécurité et d'efficacité chez le sujet âgé. Ils n'ont décelé que quelques EIs plus fréquents dans cette population (**Tableau 4**). Mais la proportion de sujets âgés était très faible (199 sur 1255) et la limite d'âge considérée un peu basse (65 ans) (Blackhall, et al. 2013).

^bConcernant le dasatinib, le profil de sécurité du sujet âgé était proche de celui de l'adulte plus jeune selon les études cliniques. On a noté une certaine différence pour la rétention hydrique et les dyspnées, dont la prévalence était plus élevée chez les personnes âgées. Néanmoins, ces études comprenaient peu de personnes dites « vieux-vieux » (5% de plus de 75 ans) (European Medicines Agency 2015).

^cDans une étude de phase II, l'erlotinib a montré moins de toxicité que les chimiothérapies conventionnelles. Pour autant, les personnes âgées (>70 ans) n'étaient qu'au nombre de 80 (Jackman, et al. 2007). Une autre étude a montré que comparée à d'autres thérapies, la toxicité de l'erlotinib aux grades les plus élevés était plus fréquente (Wheatley-Price, et al. 2008).

^dLes études cliniques portant sur les spécialités utilisées en oncologie (Votubia® et Afinitor®) ont montré que la prise d'everolimus chez le sujet âgé de plus de 65 ans avait amené à plus d'arrêt de traitement par rapport au sujet plus jeune. Ceci montre que les EIs semblent plus graves dans ce type de population.

^eL'étude de Maemondo et al. portait sur l'utilisation du gefitinib chez les personnes âgées entre 75 et 87 ans (Maemondo, et al. 2012). Pour le moment, il n'y a pas d'étude comparant le profil d'EIs entre le sujet âgé et l'adulte plus jeune.

^fLors des études cliniques qui concernaient l'ibrutinib, 420 patients ont été traités. La part des sujets de plus de 65 ans était de 59%. En plus des EIs les plus fréquents retrouvés dans cette population (**Tableau 4**), celle-ci présentait aussi les grades les plus sévères. Cela dit, des données sur les personnes ayant un âge plus avancé (>75 ans) seraient nécessaires (European Medicines Agency 2015).

^gÉtonnamment, peu de publications comparent les EIs de la personne âgée *versus* la personne plus jeune avec l'imatinib. Une de celles-ci montre que l'anémie, les rashes cutanés et les problèmes cardio-vasculaires sont les EIs significativement plus présents chez le sujet âgé. Ici encore, la limite prise est de 65 ans (Latagliata, et al. 2010).

^hLes études sur la sécurité et l'efficacité du nilotinib chez le sujet âgé sont rares. L'une d'entre elles évoque un profil d'EIs du sujet âgé identique à l'adulte plus jeune. De la même manière que la plupart de ces études, la limite d'âge a été fixée à 65 ans avec seulement 8% de « vieux-vieux » (Lipton, et al. 2008).

ⁱCette borne a été utilisée aussi pour le ponatinib pour lequel les données de la littérature chez le sujet âgé sont quasi inexistantes. Pour l'instant, le seul effet indésirable pouvant être retrouvé plus fréquemment dans cette population est l'occlusion vasculaire (European Medicines Agency 2015).

^jLes données recueillies pour le vemurafenib proviennent des essais cliniques. Le nombre de patients total était de 336 dont 28% (94) étaient des personnes de plus de 65 ans. Des études plus spécifiques et sur un plus grand nombre de personnes sont nécessaires afin de confirmer les EIs présents dans le **tableau 4** (European Medicines Agency 2015).

Grâce à ce tableau, nous pouvons nous rendre compte que les données actuelles recueillies sur le sujet âgé sont faibles. Tout d'abord, la limite de l'âge de la plupart des analyses définissant une personne âgée est souvent fixée à 65 ans. Or, de nos jours, à cet âge-là, il est tout à fait possible de vivre en bonne santé sans avoir trop de comorbidités pouvant influencer la survenue d'effets indésirables. Une comparaison avec une limite plus élevée, 75 ans serait tout à fait intéressante. Ensuite, les études entreprises concernaient pour la plupart un nombre faible de patients. La puissance de l'étude s'en retrouve abaissée et la chance de détecter une différence significative entre les groupes est mince. Enfin, pour quelques IPK, on s'aperçoit qu'il n'existe pas de données chez le sujet âgé. C'est le cas de l'axitinib ou du ruxolitinib, ce dernier étant souvent prescrit.

Ces éléments confirment la nécessité d'analyses plus spécifiques de la population « vieux-vieux » afin de donner aux professionnels de santé des moyens d'anticiper et de manager au mieux les EIs dans cette population. C'est dans le cadre de cette démarche, que nous avons mené une étude observationnelle, présentée dans le chapitre suivant.

IV. Etude observationnelle :

A. Objectif de l'étude

Comme nous l'avons vu précédemment, les données de sécurité des IPK chez le sujet âgé sont rares. De plus, les études comparant les effets indésirables des IPK entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes ne sont pas nombreuses. Ainsi, l'objectif de notre étude était de montrer s'il existait un profil d'effets indésirables des IPK différent entre les personnes âgées de moins de 75 ans et celles âgées de plus de 75 ans.

B. Méthodologie

1. Données de l'étude

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, rétrospective, à partir des données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) des cas d'effets indésirables des IPK.

a) Le système français de Pharmacovigilance et la Banque Nationale de Pharmacovigilance

- **Structures de pharmacovigilance en France :**

En 1971, est installé à Uppsala en Suède le centre de pharmacovigilance mondial géré par l'OMS. En 1995 à Londres, c'est l'Europe, *via* l'EMA, qui se dote de son propre réseau de pharmacovigilance. Ce dernier centralise l'ensemble des données des états membres. En France, le système s'organise autour de 31 centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont les compétences sont le recueil d'informations, l'alerte, la mise en place d'études pharmaco-épidémiologiques et l'information auprès des professionnels de santé et des patients. Les données inhérentes aux effets indésirables sont obtenues par la notification spontanée, qui est obligatoire pour tout professionnel de santé. Cependant, la notification par un patient ou toute autre personne est désormais possible mais est aussi encouragée.

Les 31 CRPV se situent chacun au sein d'un service de pharmacologie et/ou toxicologie clinique d'un Centre Hospitalo-Universitaire. Pour la région Midi-Pyrénées, le centre compétent se trouve à Toulouse. Les données d'effets indésirables recueillies par l'ensemble des CRPV sont centralisées dans la BNPV, exploitée par l'ANSM (Montastruc, et al. 2006).

- **Banque Nationale de Pharmacovigilance :**

Cette étude utilise des données issues de la BNPV qui regroupe tous les cas d'effets indésirables médicamenteux survenus sur le territoire français et notifiés aux CRPV. Cette base de données, créée en 1985, enregistre environ 25 000 nouvelles observations par an. Chaque notification spontanée fait l'objet d'une analyse clinique et pharmacologique minutieuse par le CRPV, avec notamment l'attribution d'un score d'imputabilité, avant d'être saisie dans la BNPV.

La notification spontanée est rédigée sur un formulaire dédié, appelé « fiche de notification » (**Annexe I**). Depuis peu, la notification au CRPV de Toulouse est possible *via* l'application pour smartphones VigiBIP®.

Après la saisie, les informations les plus importantes relatives à chaque observation peuvent être consultées dans une fiche récapitulative appelée « fiche dense » (**Annexe II**). De par leur contenu synthétique, ces fiches denses constituent l'outil de travail principal des CRPV lorsque ceux-ci doivent réaliser des enquêtes ou autres travaux de pharmacovigilance.

En ce qui concerne notre étude, nous avons recherché au sein de la BNPV les fiches denses qui ont été saisies par le CRPV de Toulouse et qui impliquaient les IPKs suivant : axitinib, bosutinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, nilotinib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus et vemurafenib. Ces derniers ont été choisis par leur appartenance commune à la classe ATC L01XE, correspondant aux inhibiteurs de protéines kinases antinéoplasiques. La recherche dans la BNPV a été effectuée sous leur dénomination commune internationale. Les IPKs devaient être considérés parmi les médicaments dits « suspects » ou être impliqués dans une interaction médicamenteuse.

b) Période de l'étude

Les notifications d'effets indésirables incluses dans notre étude ont été déclarées auprès du CRPV de Toulouse entre mars 2003 et novembre 2015.

2. Population de l'étude

Cette étude rétrospective a porté sur des cas d'effets indésirables survenus chez des personnes vivant dans la région Midi-Pyrénées, quel que soit leur âge, dont une

déclaration d'effet indésirable concernant un IPK a été établie auprès du CRPV de Toulouse.

3. Recueil des données

Les données ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance. Tous les cas survenus en Midi-Pyrénées contenant au moins un IPK suspect ont été analysés. Pour chacun des cas, la fiche dense correspondante a été éditée. A partir de cette fiche dense*, pour chaque cas, les données suivantes ont été saisies dans une base de données Excel® :

- **informations sur le cas :**
 - date de notification,
 - âge et genre du patient
 - « gravité » : un cas est considéré comme « grave » si le patient est hospitalisé, si l'hospitalisation du patient est prolongée du fait de l'effet indésirable, si le pronostic vital est mis en jeu ou si le patient conserve des séquelles dues à l'effet indésirable
 - type de gravité (le cas échéant)
 - créatininémie (en micromoles par litre)
 - clairance à la créatinine (en millilitres par minute)
 - comorbidités et antécédents du patient
 - nombre de médicaments total inscrits sur la fiche dense, englobant les médicaments « suspects » et les médicaments « concomitants » (un médicament est considéré « suspect » dans la déclaration de pharmacovigilance s'il est impliqué dans la survenue de l'effet indésirable, les autres sont décrits comme « concomitants »).
- **informations sur les effets indésirables :**
 - date de survenue de(s) l'effet(s) indésirable(s)
 - dénomination LLT (*lowest level term*) du ou des effet(s) indésirable(s) (codage MedDRA)
 - SOC (*system organ class*) d'appartenance du ou des effet(s) indésirables(s)
 - évolution du ou des effet(s) indésirables(s)
- **Informations sur les médicaments « suspects » (IPK et associés)**
 - dénomination commune internationale (DCI)

- indication thérapeutique (selon AMM ou non)
- date de début de traitement
- date de fin ou date d'arrêt du traitement (le cas échéant)
- posologie quotidienne du médicament (en milligramme)
- type de médicament : « suspect » par sa seule utilisation ou impliqué dans une interaction
- score d'imputabilité

Pour les données non présentes sur les fiches denses, il a fallu retourner dans les dossiers papiers de notification des effets indésirables. Cela a été le cas notamment pour les paramètres de la fonction rénale (créatininémie et clairance).

4. Rappel sur l'imputabilité

Lors de la réception d'une déclaration d'un cas d'effet indésirable, une des missions du CRPV est l'estimation de l'imputabilité du médicament. L'imputabilité est une démarche probabiliste. Elle repose sur l'appréciation d'un lien de causalité entre le ou les médicaments pris par le patient et le ou les effets indésirables dont il a été victime. On distingue l'imputabilité « intrinsèque » de l'imputabilité « extrinsèque ».

Tout d'abord, l'imputabilité intrinsèque se base sur des critères chronologiques et sémiologiques. Les critères chronologiques sont le délai d'apparition entre la prise du médicament et l'EI, l'évolution de cet EI à l'arrêt du médicament et l'éventuelle réapparition de cet EI lors de la reprise du médicament. Selon les éléments observés, un score chronologique est obtenu allant de C0 (chronologie paraissant exclue) à C3 (chronologie vraisemblable). Ce score sera combiné au score sémiologique. Ce dernier provient de l'évaluation des critères sémiologiques suivant : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants, autres étiologies non médicamenteuses possibles et examens complémentaires spécifiques. Il en découle un score allant de S1 (sémiologie douteuse) à S3 (sémiologie vraisemblable). La combinaison des scores C et S permet de déterminer l'imputabilité intrinsèque du médicament, allant de I0 (exclue) à I4 (très vraisemblable).

Enfin, l'imputabilité extrinsèque repose sur la recherche bibliographique d'EIs de même nature avec le ou les médicaments incriminés. Il en résulte l'obtention d'un score B allant de B0 (effet inconnu) à B3 (effet largement décrit).

Un médicament décrit comme suspect a alors un score I forcément supérieur à 0 mais peut avoir n'importe quel score B (Montastruc, et al. 2006).

5. Méthodes statistiques

Dans un premier temps, l'analyse statistique a été purement descriptive. Les caractéristiques qualitatives des cas, EIs et médicaments ont été décrits en termes d'effectifs et de pourcentages. Les caractéristiques quantitatives ont été décrites sous la forme de moyenne, écart-type et étendue (minimum-maximum).

Dans un second temps, l'analyse statistique a été comparative. Nos objectifs étant de comparer les caractéristiques des cas, EIs et médicaments entre les cas âgés de 75 ans et plus et ceux âgés de moins de 75 ans, différents tests statistiques ont été effectués :

- Pour les variables quantitatives (comparaison de moyennes dans les 2 groupes d'âge), des tests paramétriques (Test Z ou de Student) et des tests non paramétriques (Wilcoxon exact ou non) ont été choisis (selon les effectifs dans chaque groupe et la normalité des données)
- Pour les variables qualitatives (comparaison d'effectifs/pourcentages dans les 2 groupes d'âge), les tests du Chi2 et de Fisher ont été choisis (selon les effectifs théoriques).

Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5%.

Toutes les analyses statistiques ont été faites grâce au logiciel SAS® version 9.4.

C. Résultats

1. Résultats généraux

Au total, 214 cas d'effets indésirables imputables à un ou plusieurs IPKs ont été enregistrés par le CRPV de Toulouse entre mars 2003 et novembre 2015. Ce sont les années 2012 et 2014 où l'on a comptabilisé le plus de notifications, avec 30 cas (14%) (**Figure 26**). A l'inverse, les années 2003 et 2005 sont celles ayant eu le moins de notifications avec respectivement 1 (0,5%) et 2 (0,9%) cas.

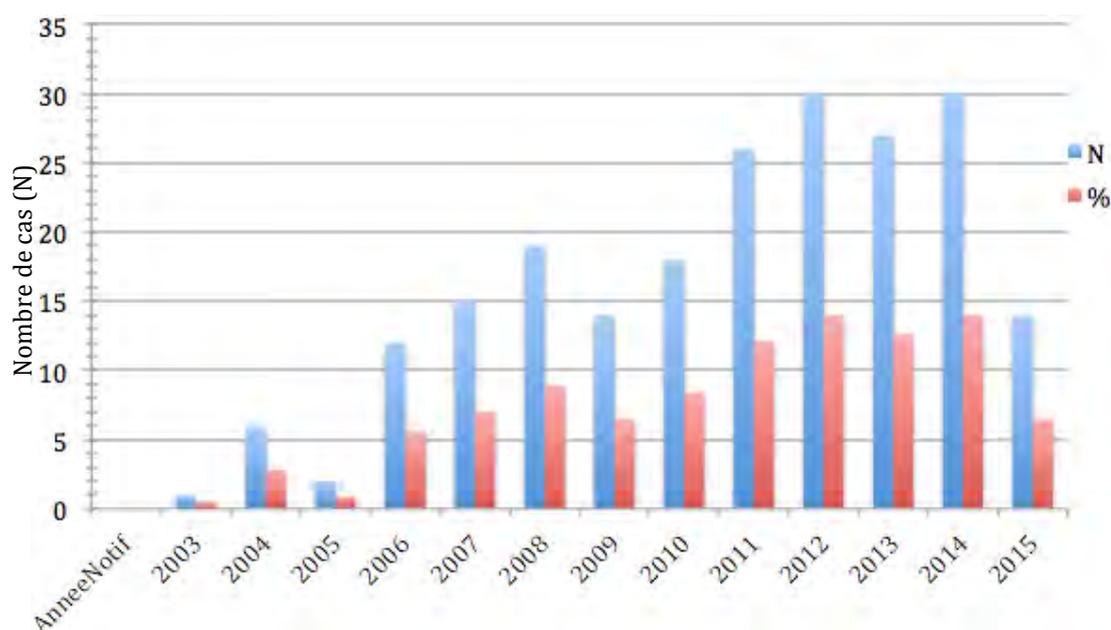


Figure 26 : Graphique représentant le nombre et le pourcentage de cas notifiés par année.

a) Caractéristiques démographiques

Sur l'ensemble de ces cas, 92 (43%) concernaient des femmes et 122 (57%) des hommes. L'âge moyen était de $64,1 \pm 13,5$ ans. Les âges extrêmes étaient de 15 et 90 ans.

Concernant la créatininémie et la clairance à la créatinine, ces données n'étaient présentes que pour respectivement 100 (46,7%) et 55 (25,7%) cas. La moyenne du taux de créatinine plasmatique a été évaluée à $114,4 \pm 83,3$ [39-720] $\mu\text{mol/L}$ et celle de la clairance à $55,3 \pm 26,6$ [4-128] mL/min .

Au moins une comorbidité était retrouvée chez 157 cas (73,4%). Cinquante cas (23,4%) avaient 2 comorbidités et 37 (17,3%) cas en avaient 3 ou plus. On a noté en premier lieu 51 (32,5%) comorbidités vasculaires (presque exclusivement une hypertension artérielle), ensuite 43 (27,4%) antécédents d'actes chirurgicaux et médicaux (principalement des ablations d'organes [hystérectomie, hépatectomie], 32 (20,4%)

comorbidités métaboliques (diabète de type 2 et dyslipidémie) (Tableau 5). L'Annexe III présente ces comorbidités en détail.

Antécédents ou comorbidités regroupés par SOC	Nombre de cas	Pourcentage de cas
Affections vasculaires	51	31.5%
Actes médicaux et chirurgicaux	43	27.4%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	32	20.4%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	22	14.0%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	22	14.0%
Affections cardiaques	20	12.7%
Infections et infestations	15	9.6%
Affections musculo-squelettiques et systémiques	14	8.9%
Affections du rein et des voies urinaires	11	7.0%
Affections gastro-intestinales	11	7.0%
Affections psychiatriques	10	6.4%
Affections endocriniennes	8	5.1%
Affections du système nerveux	8	5.1%
Affections congénitales, familiales et génétiques	6	3.8%
Affections hématologiques et du système lymphatique	4	2.5%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3	1.9%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	1.9%
Affections des organes de reproduction et du sein	2	1.3%
Affections hépatobiliaires	2	1.3%
Affections oculaires	1	0.6%
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	0.6%

Tableau 5 : Nombre et pourcentage de cas par classe-organes (SOC du dictionnaire MedDRA) regroupant les antécédents et les comorbidités.

b) Caractéristiques des cas

(1) Médicaments

Neuf cent quarante-neuf médicaments ont été recueillis grâce aux fiches denses, soit une moyenne $4,4 \pm 3,9$ [1-28] médicaments par cas. Parmi ces médicaments, 319 (33,6%) ont été suspectés d'EI dont 220 IPK.

Parmi les médicaments impliqués dans un ou plusieurs EIs, les IPKs les plus suspectés d'EI ont été l'imatinib (54 cas, 25,2%), le dasatinib (25 cas, 11,7%), le sunitinib (25 cas, 11,7%) et l'erlotinib (25 cas, 11,7%). Les moins notifiés ont été le crizotinib (1 cas, 0,5%), l'erlotinib (2 cas, 0,9%), l'axitinib (2 cas, 0,9%) et le bosutinib (2 cas, 0,9%).

Deux cent huit IPKs (94,5%) ont été prescrits selon les indications de leur AMM, 12 (5,5%) l'ont été hors AMM. Les indications les plus représentées ont été la LMC (56 cas, 26,2%), suivie du cancer rénal (31, 14,5%) et du cancer bronchique (27, 12,6%) (**Tableau 6**).

IPKs concernés	Nombre de cas (pourcentage)
DCI (1 cas peut avoir plusieurs IPK)¹	
axitinib	2 (0,9%)
bosutinib	2 (0,9%)
crizotinib	1 (0,5%)
dasatinib	25 (11,7%)
erlotinib	25 (11,7%)
everolimus	11 (5,1%)
gefitinib	3 (1,4%)
ibrutinib	5 (2,3%)
imatinib	54 (25,2%)
nilotinib	11 (5,1%)
ponatinib	2 (0,9%)
regorafenib	5 (2,3%)
ruxolitinib	4 (1,9%)
sorafenib	24 (11,2%)
sunitinib	25 (11,7%)
temsirolimus	4 (1,9%)
vemurafenib	17 (7,9%)
Indication des IPK (les plus fréquentes)²	
Cancer des bronches	27 (12,6%)
Cancer du foie	13 (6,1%)
Leucémie myéloïde chronique	56 (26,2%)
Cancer du rein	31 (14,5%)
Tumeur stromale gastro-intestinale	19 (8,9%)
Mélanome	17 (7,9%)
Leucémie lymphoïde aiguë	17 (7,9%)

Tableau 6 : Tableau des caractéristiques des IPKs.

¹N IPK (%cas)

²N cas (%cas)

Parmi les 12 cas d'utilisation hors-AMM, 2 cas concernaient l'erlotinib au cours d'un protocole d'essai clinique dans le traitement d'un cancer buccal. Deux autres cas provenaient d'essais cliniques étudiant le sunitinib dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde. Un cas décrivait l'utilisation en ATU de cohorte (autorisation temporaire d'utilisation) du ruxolitinib dans la thrombocytopénie essentielle avant sa mise sur le marché. Enfin, un cas concernait le nilotinib dans un protocole d'essai

clinique évaluant son efficacité dans la leucémie lymphoïde aiguë. Pour 6 fiches denses, il n'y avait pas les informations nécessaires pour expliquer l'utilisation hors AMM des IPKs concernés. Il s'agissait du sorafenib dans l'hémangio-endothéliome épithélioïde pour deux cas, du nilotinib dans la leucémie lymphoïde aiguë également pour deux cas, du sunitinib dans le cancer thyroïdien et enfin du sorafenib dans la leucémie myéloïde aiguë.

La durée moyenne de l'utilisation des IPKs a été de 322,9 jours \pm 576,9 [0-4455] soit une moyenne de 0,9 \pm 1,6 [0-12] an.

(2) Caractéristiques des effets indésirables

Trois cent vingt effets indésirables ont été notifiés parmi les 214 cas. En moyenne, 1 cas avait 1,5 \pm 1,1 [1-10] EIs. Les EIs les plus fréquents ont été les affections de la peau et des tissus sous cutanés (58 EIs, 18,1%), les affections gastro-intestinales (43 EIs, 13,4%), les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (34 EIs, 10,6%), et les affections hématologiques et du système lymphatique (24, 7,5%). Concernant les EIs d'ordre vasculaire et cardiaque, le nombre était respectivement de 18 (5,6%) et de 17 (5,3%) (**Tableau 7**).

Les affections cutanées et sous-cutanées les plus courantes furent les toxidermies, l'acné, les éruptions cutanées et le syndrome mains-pieds. La moitié des cas d'EI cutanés (24, 50%) étaient dues à l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR et des inhibiteurs de BRAF (**Tableau 8**). Un cas de syndrome de Stevens-Johnson est apparu sous sorafenib avec une issue non fatale mais ayant entraîné des séquelles. Les diarrhées, les vomissements et les pancréatites furent les affections gastro-intestinales les plus retrouvées. Concernant les affections respiratoires, les épanchements pleuraux et les pneumopathies étaient prépondérants. Les affections hématologiques et du système lymphatique se sont traduites majoritairement par des thrombopénies, des anémies et des neutropénies. Enfin, les EIs cardio-vasculaires correspondaient notamment à l'apparition d'hypertension artérielle et d'infarctus du myocarde (**Annexe IV**).

Effets indésirables regroupés par SOC	Nombre d'EIs	Pourcentage d'EIs	Nombre de cas	Pourcentage de cas
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	58	18.1%	50	23.4%
Affections gastro-intestinales	43	13.4%	36	16.8%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	34	10.6%	26	12.1%
Affections du système nerveux	20	6.3%	19	8.9%
Affections hématologiques et du système lymphatique	24	7.5%	19	8.9%
Affections cardiaques	17	5.3%	16	7.5%
Affections vasculaires	18	5.6%	16	7.5%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18	5.6%	16	7.5%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	15	4.7%	15	7.0%
Infections et infestations	12	3.8%	12	5.6%
Affections du rein et des voies urinaires	11	3.4%	11	5.1%
Affections musculo-squelettiques et systémiques	11	3.4%	10	4.7%
Affections oculaires	8	2.5%	8	3.7%
Investigations	7	2.2%	7	3.3%
Affections hépatobiliaires	6	1.9%	6	2.8%
Affections psychiatriques	4	1.3%	4	1.9%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4	1.3%	4	1.9%
Affections congénitales, familiales et génétiques	3	0.9%	3	1.4%
Affections endocriniennes	3	0.9%	3	1.4%
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0.3%	1	0.5%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	0.3%	1	0.5%
Affections des organes de reproduction et du sein	1	0.3%	1	0.5%
Affections du système immunitaire	1	0.3%	1	0.5%
	320	100.0%		

Tableau 7: Nombre et pourcentage des cas et d'EIs par SOC d'effets indésirables

Mécanisme IPK	Nombre de cas	Affections cutanées (N cas)
inhibiteur ALK	1	0
inhibiteur BCR-ABL	88	10
inhibiteur BRAF	22	10
inhibiteur BTK	5	1
inhibiteur EGFR	28	14
inhibiteur JAK	4	1
inhibiteur mTOR	15	3
inhibiteur VEGFR	51	9
Total	214	48

Tableau 8 : Nombre de cas d'affections cutanées par mécanisme d'action des IPKs.

Sur l'ensemble des EIs, un seul était dû à une interaction médicamenteuse. Il s'agissait d'une insuffisance rénale, conséquence de l'utilisation conjuguée du dasatinib et du Cymevan® (dci : ganciclovir), antiviral utilisé dans le traitement de l'infection à cytomégalovirus.

Concernant leur imputabilité intrinsèque, 123 (55,9%) IPKs ont eu une imputabilité douteuse (I1), 60 (27,3%) une imputabilité plausible (I2), 20 (9,1%) une imputabilité vraisemblable (I3), et 2 (0,9%) une imputabilité très vraisemblable (I4). Quinze (6,8%) IPKs n'avait pas d'imputabilité déterminée.

Lors de leur notification, 162 (75,7%) cas avaient été jugés comme « graves » et 52 (24,3%) comme « non graves ». Dans les cas d'EIs définis comme « graves » on peut noter 124 (76,5%) hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation, 18 (11,1%) mises en jeu du pronostic vital, 8 (4,9%) incapacités ou invalidités et 12 (7,4%) décès.

Au cours de l'évolution des EIs, 2 décès se sont ajoutés, portant à 14 (6,5%) le nombre total de décès. Sur ces 14 décès, 7 (50%) ont été imputés à l'EI, 6 (42,9%) sont soupçonnés d'être liés à l'EI et un seul (7,2%) n'a aucun lien avec l'EI.

Les causes des décès dus à l'EI sont :

- deux suicides sous imatinib :
 - le premier cas était un homme de 64 ans traité depuis 2004 par imatinib pour une LMC Ph+. Cette même année, une tumeur de la vessie est diagnostiquée. Fin 2006, la réponse au traitement par l'imatinib est très bonne mais le cancer vésical a métastasé au niveau de la prostate. Le patient

refusera une prostatectomie. En avril 2007, un rendez-vous est organisé afin de discuter de sa néoplasie prostatique. A cette date, il est sous imatinib depuis 2 ans et demi. Le 25 août 2007, le patient se suicide.

- le second cas est un homme de 43 ans traité depuis mai 2006. Un mois plus tard, le contexte psychologique est détérioré et le traitement a été interrompu sans avis médical à cause de troubles digestifs. Dès lors, une poursuite du traitement par dasatinib (ATU) est instaurée. Une proposition de greffe est actée début 2007. Sur le plan psychologique, le patient va mieux et est très enthousiaste concernant la procédure. Néanmoins, celle-ci est repoussée car le traitement par IPK est efficace. En mars 2007, l'imatinib est réintroduit mais à dose diminuée pour pallier aux possibles désagréments intestinaux. Les suivis des mois d'avril et de mai 2007 montrent une réponse excellente mais aussi des effets indésirables gastro-intestinaux toujours présents. Le patient se suicide en juin 2007.
- une encéphalopathie hépatique sous imatinib : une patiente âgée de 64 ans, était atteinte d'un GIST avec atteinte hépatique. Elle a été traitée par imatinib à partir de décembre 2014. En avril 2015, apparition d'une hépatite cytolytique aiguë. Devant cette survenue, la patiente est hospitalisée et l'imatinib est arrêté. La cytolyse est maximale mi-juin 2015 et régresse légèrement sous traitement par la suite avec retour à domicile en début juillet. Quelques jours plus tard, l'état général de la patiente s'altère et elle est hospitalisée. Une encéphalopathie hépatique suite à une cytolyse cholestatique sévère est diagnostiquée. Elle présente des troubles de la vigilance très fluctuants. Devant l'aggravation sévère de son état, elle est admise en soins palliatifs et y décède le 5 août 2015.
- une pneumonie par *Mycobacterium kansasii* sous sorafenib : le patient, âgé de 51 ans souffrait d'un carcinome hépatocellulaire découvert en décembre 2007. Le sorafenib est introduit en janvier 2008. En mai 2008, un bilan d'extension détecte une tuberculose pulmonaire active : un traitement est mis en place. Pour autant, l'état de santé du patient s'aggrave avec des troubles respiratoires. Il décède le 2 août 2008.
- une péritonite par perforation gastro-intestinale sous sorafenib : c'était un patient de 62 ans atteint d'un carcinome hépatocellulaire traité depuis mars 2011 par sorafenib. Il est hospitalisé le 11 avril 2011 pour une seconde

décompensation oedémato-ascitique sur cirrhose alcoolique. Le 15, il présente brutalement une péritonite par perforation digestive. Il décède le 18 avril 2011.

- un infarctus du myocarde sous dasatinib : c'était un patient âgé de 23 ans atteint d'une leucémie myéloïde aiguë. Le traitement de cette pathologie reposait depuis novembre 2006 sur le dasatinib. Le 13 juin 2006 il est victime d'un infarctus du myocarde. Il décèdera la nuit suivante.
- une hémorragie méningée sous sunitinib : le patient de 69 ans était atteint d'un carcinome rénal traité par sunitinib. Le 14 mars 2008, il est hospitalisé pour troubles digestifs importants et le sunitinib est arrêté le 17. Il est ré-hospitalisé le 19 mars 2008 pour une séance de dialyse où il évoque des chutes à domicile. Durant cette dialyse, apparaissent de façon brutale des céphalées très violentes suivies de troubles de la conscience aboutissant à un coma. Un examen montrera une hémorragie méningée et le patient décèdera le jour même.

Les causes des décès soupçonnés d'être liés à l'EI sont :

- une encéphalite sous erlotinib : le cas concernait une femme de 48 ans atteinte d'un adénocarcinome bronchique traité depuis août 2010 par l'erlotinib. Le 29 novembre 2010, la patiente est hospitalisée pour un coma, une crise comitiale et hémiparésie droites. Elle décèdera le 5 décembre 2010 avec un diagnostic évoqué d'encéphalite.
- un syndrome hémorragique sous ibrutinib : il s'agissait d'une patiente de 79 ans traitée à partir du 10 avril 2015 par ibrutinib pour une récurrence d'une maladie de Waldenström. Le 21 avril 2015, apparition d'un syndrome hémorragique (épistaxis au mouchage, hématome sur le flanc et sang dans les selles). L'arrêt de l'ibrutinib le 28 avril a été suivi d'apparitions d'autres symptômes hémorragiques. L'ibrutinib est réintroduit le 16 mai 2015. L'état de la patiente se dégradera par la suite jusqu'à son décès le 11 juin 2015.
- une détresse respiratoire associée à des métastases pulmonaires sous sorafenib : ce décès est survenu chez un patient de 47 ans atteint d'un hémangioendothéliome malin traité hors AMM par le sorafenib depuis le 18 avril 2012. Il a été hospitalisé le 27 juillet de la même année dans un contexte d'évolution de sa pathologie cancéreuse. Au cours de cette hospitalisation, ce patient a développé une pneumopathie interstitielle bilatérale. Il décèdera le 12 août 2012.

- une hémorragie sous-arachnoïdienne sous sorafenib : la patiente concernée était une femme de 73 ans atteinte d'un cancer du rein traité par sorafenib depuis novembre 2007. Elle est hospitalisée le 5 juillet 2008 pour suspicion d'une hémorragie sous-arachnoïdienne devant des céphalées et des nuchalgies. Le 6 juillet, elle présente un syndrome méningé. Le 7 juillet, la vigilance et l'état de santé de cette patiente s'aggravent. Elle meurt le 10 juillet 2008
- une péritonite par perforation gastro-intestinale sous sorafenib : le patient était un homme de 53 ans traité par sorafenib pour un carcinome rénal. La date de début de ce traitement est indéterminée. Le 14 septembre 2006, le patient est admis aux urgences pour des diarrhées incessantes. Le 18 septembre le sorafenib est arrêté ce qui semble améliorer les selles. Le 28 septembre, un scanner abdominal permet de visualiser une péritonite par perforation digestive. Le patient décèdera de cette complication le 1^{er} octobre 2006.
- une hémorragie gastro-intestinale sous temsirolimus : c'était une patiente de 51 ans atteinte d'un carcinome rénal métastatique à très mauvais pronostic. Une unique injection de temsirolimus est administrée le 19 novembre 2009. Après celle-ci, la patiente présentera des saignements digestifs avec un méléna le 25 novembre. Elle décèdera le 27 novembre 2009.

L'évolution des EIs restants consiste en une évolution favorable pour 105 (49,1%) d'entre eux, le non rétablissement pour 46 (21,5%), la résolution progressive pour 26 (12,1%), et le rétablissement avec séquelles pour 14 (6,5%). Neuf (4,2%) EIs ont une évolution inconnue à ce jour.

Concernant les délais entre la prise de l'IPK et la survenue des EIs, la moyenne était de 337,6 jours \pm 620,0 [0-4445] soit une moyenne de 0,9 année \pm 1,7 [0-12,2]. Pour plus de fiabilité, seule la moyenne des délais concernant les IPKs ayant une imputabilité supérieure à I1 (c'est-à-dire I2, I3 et I4) a été calculée. Cette moyenne était de 113,7 \pm 243 [0-1461] jours, soit en année 0,3 \pm 0,7 [0-4].

2. Comparaison des données entre les sujets les plus âgés et les sujets les plus jeunes

Les cas notifiés pour des personnes âgées de moins de 75 ans étaient majoritaires, 162 cas (75,7%) *versus* 52 (24,3%) pour les personnes les plus âgées. Dans le groupe des plus jeunes, 66 (40,7%) cas concernaient des femmes et 96 (59,3%) des hommes. Dans le groupe des sujets les plus âgés on comptait autant de femmes 26 (50%) que d'hommes 26 (50%). Il n'y a pas plus d'hommes ou de femmes chez les plus de 75 ans que chez les moins de 75 ans (Test du Chi2, $p = 0.24$) (**Tableau 9**).

Concernant l'analyse de la fonction rénale, la moyenne des créatininémies était de $119 \pm 95,9$ [39-720] $\mu\text{mol/L}$ et celle des clairances était de $55,5 \pm 28,8$ [4-128] $\mu\text{mol/L}$ pour les sujets de moins de 75 ans. Pour ceux plus âgés, la moyenne des concentrations en créatinine était de $103,1 \pm 37,0$ [49-174] $\mu\text{mol/L}$ et celle de sa clairance était de $54,7 \pm 17,7$ [27-88] mL/min . Ces résultats ne reposent que pour respectivement 71 (44,4%) et 29 (55,8%) car pour la créatininémie et respectivement 43 (26,5%) et 12 (23,1%) cas pour la clairance. Pour ces deux paramètres, il n'y a pas eu de différence significative entre les âges (Test de Wilcoxon non paramétrique, $p = 0,79$ et $p = 0,84$ respectivement).

Pour la population la plus jeune, la moyenne du nombre de médicaments était de $4,2 \pm 3,8$ [1-28]. Parmi eux, les IPK les plus utilisés ont été l'imatinib (45 cas), le sunitinib (18 cas) et le sorafenib (17 cas). Aucun cas ne mentionne l'utilisation du ponatinib ou du crizotinib. Pour les personnes âgées de plus de 75 ans, la moyenne du nombre de médicaments était de $5,3 \pm 4,0$ [1-18]. Cette valeur est plus grande que celle retrouvée chez les moins de 75 ans de façon significative (Test exact de Wilcoxon non paramétrique, $p = 0,03$). Les IPKs les plus notifiés dans cette population ont été l'imatinib (9 cas) et le dasatinib (9 cas). Aucune notification ne concerne le gefitinib, l'axitinib ou l'erlotinib. Tous les IPKs sont répartis de la même façon dans les deux groupes (toutes les $p\text{-values} > 0,05$).

Les moyennes des posologies d'IPK utilisées dans les deux groupes d'âges ne sont pas différentes. Pour l'imatinib, la moyenne des posologies pour les personnes de moins de 75 ans étaient de $438,6 \pm 128$ [200-800] milligrammes par jour et celle des personnes plus âgées était de $422,2 \pm 171,6$ [300-800] milligrammes par jour (Test de Wilcoxon, $p = 0.13$).

Par ordre de fréquence décroissante, les indications des IPKs chez la personne de moins de 75 ans et de plus de 75 ans étaient les mêmes : la leucémie myéloïde chronique (respectivement 40 et 16 cas), suivie du cancer du rein (22 et 9 cas) et du cancer des bronches (19 et 8 cas) (toutes les *p-values* > 0,05).

Chez les plus jeunes, les effets indésirables les plus fréquents furent les affections cutanées et sous-cutanées (33 cas, 23,4%), les affections gastro-intestinales (25 cas, 15,4%) et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (20 cas, 12,3%). Pour les plus de 75 ans, les EIs les plus notifiés furent les affections de la peau et du tissu sous-cutané (15 cas, 28,8%), les affections gastro-intestinales (11 cas, 21,2%) et les affections vasculaires (9, 17,3% cas). La fréquence des affections vasculaires est significativement plus grande que celle obtenue chez les personnes < 75 ans ($p = 0,005$). Concernant l'évolution chez les sujets jeunes, 86 (53%) EIs ont été résolus, dont 11 entraînant des séquelles, 35 (22%) n'étaient pas encore rétablis et 20 (12%) étaient en cours de résolution. Huit cas (5%) comportaient des évolutions inconnues. On dénombre 13 (8%) décès dans ce groupe dont 8 liés à l'EI, 3 ayant pu être dus à l'EI, et 1 sans rapport avec l'EI (**Figure 27a**). Chez la population âgée, 30 (62%) EIs ont été rétablis complètement, 3 se sont résolus avec des séquelles, 11 (23%) restaient non rétablis et 6 (13%) étaient en cours de résolution. Dans ce groupe, un seul décès (2%) a été notifié et il a été décrit comme ayant pu être entraîné par l'EI. Il n'y a pas de différence significative en terme de survenue de décès entre les deux populations (Test de Fisher, $p = 0,20$) (**Figure 27b**).

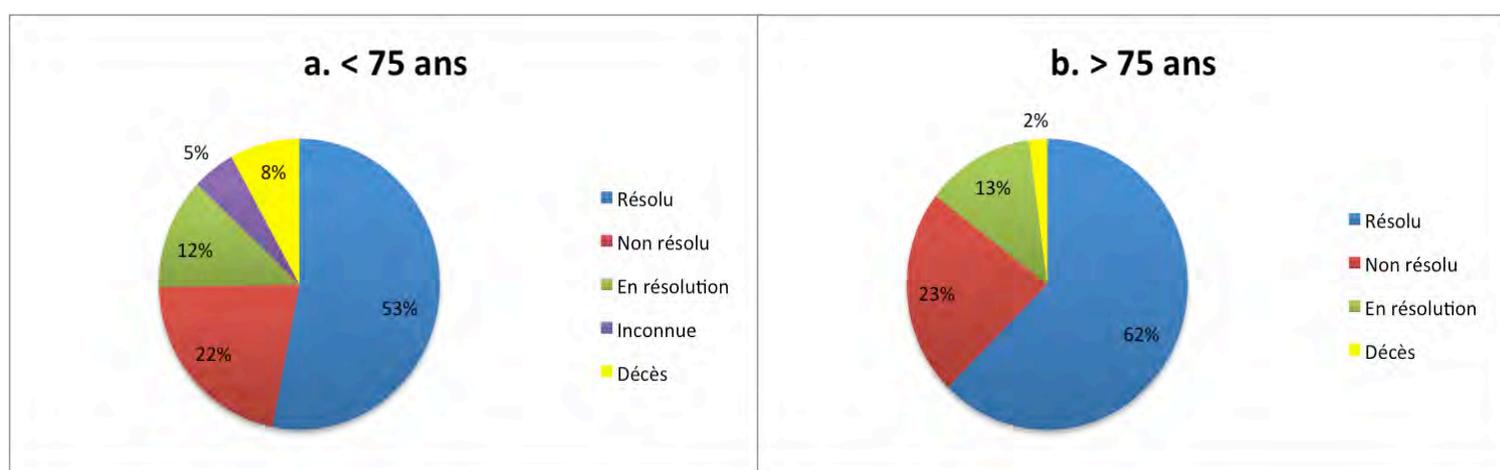


Figure 27 : Graphiques représentant les proportions des évolutions des EIs dans le groupe < 75 ans (a) et dans le groupe > 75ans (b).

Enfin, concernant les délais de survenue, nous ne retiendrions que les moyennes des IPKs ayant une imputabilité supérieure à I1. Cette moyenne pour le groupe le plus jeune était de $148,1 \pm 288,1$ [0-1461] jours, soit $4,8 \pm 9,6$ [0-48] mois. Elle était de $48,1 \pm 85,7$ [0-356,3] jours, soit $1,2 \pm 2,4$ [0-12] mois pour les sujets de plus de 75 ans. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux résultats (Test de Wilcoxon, $p = 0.23$). De la même manière, lorsque l'on regarde les délais de survenue des groupes d'EIs communs les plus fréquents, ces délais ne sont pas différents selon le groupe : $70,50 \pm 225,83$ [0-1157] jours *versus* $17,58 \pm 19,20$ [4-74] jours pour les affections cutanées et sous-cutanées (Test de Wilcoxon : $p = 0.73$) et $257,83 \pm 390,41$ [2-1070] jours *versus* $13,30 \pm 7,67$ [0-26] jours pour les affections gastro-intestinales (Test de Wilcoxon, $p = 0.27$).

Caractéristiques des cas	Age		Total N = 214 (100.0%)	Test de comparaison p-value
	< 75 ans N = 162 (75.7%)	≥ 75 ans N = 52 (24.3%)		
Genre²				
Femme	66 (40.7%)	26 (50.0%)	92 (43.0%)	
Homme	96 (59.3%)	26 (50.0%)	122 (57.0%)	0.24 [^]
Créatinine¹	71, 119.0 ± 95.9 [39-720]	29, 103.1 ± 37.0 [49-174]	100, 114.4 ± 83.3 [39-720]	0.79 ⁺
Clairance à la créatinine¹	43, 55.5 ± 28.8 [4-128]	12, 54.7 ± 17.7 [27-88]	55, 55.3 ± 26.6 [4-128]	0.84 ⁺
Score OMS¹	33, 1.2 ± 1.0 [0-4]	8, 2.0 ± 1.2 [0-3]	41, 1.4 ± 1.1 [0-4]	0.09 [*]
Nombre de médicaments total¹	162, 4.2 ± 3.8 [1-28]	52, 5.3 ± 4.0 [1-18]	214, 4.4 ± 3.9 [1-28]	0.03 [*]
Gravité²				
Non Grave	123 (75.9%)	39 (24.1%)	162 (75.7%)	
Grave	39 (75.0%)	13 (25.0%)	52 (24.3%)	0.89 [^]
DCI² (1 cas peut avoir plusieurs IPK)				
AXITINIB	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	-
BOSUTINIB	1 (0.6%)	1 (1.9%)	2 (0.9%)	-
CRIZOTINIB	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.5%)	-
DASATINIB	16 (9.9%)	9 (17.3%)	25 (11.7%)	0.15 [^]
ERLOTINIB	18 (11,1%)	7 (13.5%)	25 (11.7%)	-
EVEROLIMUS	10 (6.2%)	1 (1.9%)	11 (5.1%)	0.30 [°]
GEFITINIB	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)	-
IBRUTINIB	3 (1.9%)	2 (3.8%)	5 (2.3%)	-
IMATINIB	45 (27.8%)	9 (17.30%)	54 (25.23%)	0.13 [^]
NILOTINIB	9 (5.6%)	2 (3.8%)	11 (5.1%)	1 [*]
PONATINIB	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (0.9%)	-
REGORAFENIB	4 (2.5%)	1 (1.9%)	5 (2.3%)	-
RUXOLITINIB	3 (1.9%)	1 (1.9%)	4 (1.9%)	-
SORAFENIB	17 (10.5%)	7 (13.5%)	24 (11.2%)	0.56 [^]
SUNITINIB	18 (11.1%)	7 (13.5%)	25 (11.7%)	0.65 [^]
TEMSIROLIMUS	2 (1.2%)	2 (3.8%)	4 (1.9%)	-
VEMURAFENIB	14 (8.6%)	3 (5.8%)	17 (7.9%)	0.77 [°]
Indication des IPK (les plus fréquentes)²				
Cancer des bronches	19 (11.7%)	8 (15.4%)	27 (12.6%)	0.49 [^]
Cancer du foie	7 (4.3%)	6 (11.5%)	13 (6.1%)	0.09 [°]
Leucémie myéloïde chronique	40 (24.7%)	16 (30.8%)	56 (26.2%)	0.39 [^]
Tumeur maligne des organes urinaires	22 (13.6%)	9 (17.30%)	31 (14.5%)	0.51 [^]
Tumeur stromale gastro-intestinale	17 (10.5%)	2 (3.8%)	19 (8.9%)	0.17 [°]
Leucémie lymphoïde aigue	14 (8.6%)	3 (5.8%)	17 (7.9%)	0.77 [°]
Melanome	14 (8.6%)	3 (5.8%)	17 (7.9%)	0.77 [°]
SOC (les plus fréquents)²				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	33 (20.4%)	15 (28.8%)	48 (22.4%)	0.22 [^]
Affections gastro-intestinales	25 (15.4%)	11 (21.2%)	36 (16.8%)	0.36 [^]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	20 (12.3%)	6 (11.5%)	26 (12.1%)	0.85 [^]
Affections du système nerveux	14 (8.6%)	5 (9.6%)	19 (8.9%)	0.79 [°]
Affections hématologiques et du système lymphatique	13 (8.0%)	6 (11.5%)	19 (8.9%)	0.42 [°]
Affections cardiaques	11 (6.8%)	5 (9.6%)	16 (7.5%)	0.55 [°]
Affections vasculaires	7 (4.3%)	9 (17.30%)	16 (7.5%)	0.005 [°]
Troubles généraux et anomalies au site d'administrati	9 (5.6%)	6 (11.5%)	15 (7.0%)	0.21 [°]
Evolution² (la pire par cas)				
Non renseignée	8 (4.9%)	1 (1.9%)	9 (4.2%)	
Deces du à l'effet	8 (4.9%)	0 (0.0%)	8 (3.7%)	
Deces sans rapport avec l'effet	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
Effet ayant pu entrainer le deces	4 (2.5%)	1 (1.9%)	5 (2.3%)	
En cours de retablissement/resolution	20 (12.3%)	6 (11.5%)	26 (12.1%)	-
Non retabli/non resolu	35 (21.6%)	11 (21.2%)	46 (21.5%)	
Retabli/resolu	75 (46.3%)	30 (57.7%)	105 (49.1%)	
Retabli/resolu avec sequelles	11 (6.8%)	3 (5.8%)	14 (6.5%)	
Décès²				
Non renseigné	8 (4.9%)	1 (1.9%)	9 (4.2%)	-
Oui	13 (8.0%)	1 (1.9%)	14 (6.5%)	
Non	141 (87.0%)	50 (96.2%)	191 (89.3%)	0.20 [°]
Posologie des IPK les plus fréquentes¹				
IMATINIB	44, 438.6 ± 128.0 [200-800]	9, 422.2 ± 171.6 [300-800]	53, 435.8 ± 134.6 [200-800]	0.13 ⁺
SUNITINIB	18, 43.1 ± 6,4 [37.5-50]	7, 46.4 ± 6.1 [37.5-50]	25, 46.0 ± 6.4 [37.5-50]	
DASATINIB	16, 105.0 ± 37.2 [50-140]	9, 177.8 ± 21.1 [100-140]	25, 109.6 ± 32.5 [50-140]	
SORAFENIB	17, 741.2 ± 169.8 [200-800]	7, 628.6 ± 231.8 [400-800]	24, 708.3 ± 186.3 [200-800]	
Délai de survenue moyen (en jour) de l'ensemble des Els avec les IPKs ayant un I>1	88, 148.1 ± 288.1 [0-1461]	46, 48.1 ± 85.7 [0-365.3]	134, 113.7 ± 243.0 [0-1461]	0.23 ⁺
Délai de survenue (en jours) de l'El dans les SOC les plus fréquents avec les IPKs ayant un I>1¹				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	26, 70.5 ± 225.8 [0-1157]	12, 17.58 ± 19.2 [4-74]	38, 53.8 ± 187.6 [0-1157]	0.73 ⁺
Affections gastro-intestinales	13, 257.8 ± 390.41 [2-1070]	10, 13.20 ± 7.67 [0-26]	23, 151.5 ± 313.9 [0-1070]	0.27 ⁺

Tableau 9 : Récapitulatif des caractéristiques des cas et de leur comparaisons entre les deux groupes d'âge

¹N, moyenne ± Ecart-Type [min-max], ²N (%), [^] Test du Chi2, [°] Test de Fisher, ^{*} Test exact de Wilcoxon, non paramétrique, ⁺ Test de Wilcoxon, non paramétrique, I = imputabilité

D. Discussion

1. Les principaux résultats

Notre étude avait pour but de décrire les effets indésirables des inhibiteurs de protéine kinase déclarés au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance puis de comparer leurs caractéristiques entre le sujet âgé (âge supérieur ou égal à 75 ans) et le sujet plus jeune. Au total, 214 cas d'effets indésirables imputables à un ou plusieurs IPKs ont été enregistrés entre mars 2003 et novembre 2015. Globalement, notre étude montre qu'il n'existe quasiment pas de différence entre les caractéristiques des EIs liés aux IPKs entre un sujet de plus de 75 ans et un sujet plus jeune, en Midi-Pyrénées. Ceci va dans le sens de plusieurs études qui tendent à prouver que des traitements de référence validés pour des adultes de moins de 65 ans « peuvent être administrés chez les sujets âgés non fragilisés avec une sécurité d'utilisation aussi bonne que celle des patients plus jeunes » (Barruel 2012).

Dans cet échantillon, les personnes âgées d'au moins 75 ans représentaient 24,3% (52 cas) des 214 cas. C'est autour de l'année 2012 que les notifications ont été les plus fréquentes. C'est aussi cette même année que le nombre d'IPKs mis sur le marché a augmenté rapidement (1 IPK en 2011 et 4 en 2012).

Les résultats obtenus sur le nombre de médicaments pris par le sujet de plus de 75 ans confirment que plus on est âgé, plus on consomme de médicaments. Nos chiffres indiquent que les personnes avant 75 ans consomment en moyenne 4,2 médicaments et que celles au-dessus de 75 ans en consomment en moyenne 5,3. Une étude du CreDES avait montré qu'à partir de 65 ans, la consommation moyenne médicamenteuse s'élevait à 3,9 médicaments et que ce nombre passait à 4,4 après 80 ans (Curatolo et Cudennec 2013). La Haute Autorité de Santé précise que cette consommation a été évaluée à 3,3 médicaments pour la tranche d'âge 65-74 ans, à 4,0 pour celle des 75-84 et à 4,6 pour les plus de 85 ans (Legrain 2005). Pour autant dans notre étude, cette polymédication n'est pratiquement pas intervenue dans la survenue d'EIs : un seul cas (0,5%) décrivant une interaction médicamenteuse a été notifié et celle-ci avait eu lieu chez une personne âgée de moins de 75 ans. De plus certaines études ont montré que la polymédication était facteur de risque validé de survenue d'EI chez le sujet âgé. C'est le cas d'une étude réalisée en 2001 dans 18 maisons de retraite ayant comptabilisé 410

résidents présentant des EIs. Cette étude a montré que les résidents ayant pris 7 médicaments ou plus avaient environ 3 fois plus de risque d'être victimes d'un EI par rapport à ceux qui en avaient pris moins (Field, et al. 2001). Cette association entre la polymédication et l'apparition d'EI n'a pas été révélée par notre étude.

En termes de gravité des EIs, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes d'âge. Or, il a été montré que l'âge était un facteur de risque de survenue d'effets indésirables graves (Curatolo et Cudennec 2013).

Une des hypothèses qui pourrait être mise en avant pour expliquer que l'on n'a pas de différence significative concernant les associations polymédication-apparition EI et âge-gravité entre ces deux groupes repose sur les comorbidités. En effet, le score de Charlson, utilisé pour évaluer les comorbidités en gériatrie, représente lui aussi un risque d'apparition d' EIs. L'étude de Field et al. a montré qu'un score de Charlson de 5 ou plus augmente le risque d'apparition d'EI par 2,6 (Field, et al. 2001). Dans notre étude, ce score n'a pu être recueilli ni à partir des fiches denses ni dans les déclarations sources (papier). Or, il serait intéressant de comparer le score de Charlson entre nos deux groupes de patients afin de voir s'ils ont tous un état de fragilité équivalent. C'est ce que semblent montrer les scores OMS (plus élevés en moyenne chez le sujet >75 ans mais sans significativité), mais ceux-ci ne sont pas interprétables car trop de données étaient manquantes. Nos deux groupes d'âge ayant un état de santé proche, leur comparaison ne permettait sans doute pas de détecter de différence en termes d'apparition d'EIs.

Concernant les effets indésirables graves, 13 personnes sont décédées dans le groupe des plus jeunes et une seule dans celui des plus âgés. De plus, les 11 des 13 décès sont liés ou possiblement liés à l'EIs. Ces résultats sont surprenants : en effet, la fragilité étant théoriquement plus importante chez des sujets âgés, on aurait pu s'attendre à plus de décès dans ce groupe.

Les inhibiteurs de protéine kinase ont été prescrits de la même façon dans les deux tranches d'âge en terme d'indication. De plus la posologie de l'IPK le plus fréquemment impliqué, l'imatinib, est semblable dans les deux groupes. Ce constat va dans le sens de la réalité des médecins qui doivent utiliser des nouveaux médicaments chez le sujet âgé. A cause du manque de données de sécurité et d'efficacité chez ces patients, il n'y a pas

de recommandations sur une éventuelle baisse de posologie chez le sujet âgé. (European Medicines Agency 2015).

Concernant les effets indésirables, au sein des deux tranches d'âges ce sont les affections cutanées qui ont été les plus déclarées. Ce résultat rejoint l'étude de Faye et al. qui montrait que les affections cutanées étaient la première classe d'EIs graves des IPKs en comptabilisant 19% de l'ensemble des EIs graves des IPK déclarés dans la BNPV (Faye, et al. 2013). Lynch et al. et Sibaut et al., ont également montré que ce type d'affections est majoritairement retrouvé avec les inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib, gefitinib) et les inhibiteurs de BRAF (regorafenib, vemurafenib) (Lynch, et al. 2007) (Sibaut, et al. 2013). En effet, dans notre étude, ils ont été responsables de la moitié des cas d'EIs cutanés et sous cutanés. Dans la littérature, les inhibiteurs de l'EGFR sont connus pour être responsables de ce type d'effet. Ceci est dû à l'action de ces inhibiteurs sur les récepteurs à l'EGF sauvages retrouvés en grand nombre dans les kératinocytes (Wnorowski, et al. 2012). Les inhibiteurs de BRAF ont également été identifiés comme les IPKs les plus impliqués dans la survenue de réactions cutanées. Paradoxalement, ces affections seraient dues à une activation de la voie des MAPK dans les kératinocytes (Anforth, et al. 2015). Comme identifiés dans la littérature, les EIs cutanés les plus fréquents dans notre étude ont été les rashes, les réactions acnéiformes et le syndrome main-pied (Boutayeb, et al. 2012).

Les troubles digestifs de types nausées, vomissement et diarrhées sont fréquents lors de l'utilisation de médicaments. Il n'est donc pas étonnant dans notre étude de les voir en seconde position des classes d'EIs les plus fréquents, que ce soit chez le sujet de moins de 75 ans ou chez le sujet plus âgé. Ces affections ne sont pas spécifiques des IPKs et elles ont été retrouvées avec tous les types d'IPKs. Des cas de pancréatites ont été également retrouvés, ce sont des affections connues avec les IPKs mais plus rares que les autres types d'affections gastro-intestinales. Enfin, 3 (1,4%) cas de perforations digestives ont été décrits dont 2 (0,9%) ayant eu une issue fatale. Ces deux décès concernaient des personnes du groupe des plus jeunes traités par sorafenib. Le résumé des caractéristiques de cet ITK mentionne une fréquence de survenue de cet EI à moins de 1% et recommande l'arrêt immédiat du traitement face à ce type d'EI grave. (European Medicines Agency 2015). Enfin, les affections gastro-intestinales ont été les EIs les plus retrouvés chez les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de VEGFR. Ces deux types de médicaments sont décrits dans la littérature comme présentant de façon

fréquente cette classe d'EIs (Eisen, Sternberg, et al. 2012). Dans l'étude de Faye et al., l'ensemble de ces troubles était retrouvé en 3^{ème} position des EIs graves les plus fréquents parmi tous les EI graves des IPK déclarés dans la BNPV (Faye, et al. 2013).

Pour le groupe des plus jeunes, la classe d'organe d'EIs arrivant en troisième position est celle des affections pulmonaires thoraciques et médiastinales. On retrouve parmi ces EIs l'épanchement pleural, induit notamment par des inhibiteurs de BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib). Cet EI est retrouvé dans les RCP de l'ensemble de ces médicaments mais le dasatinib est décrit dans la littérature comme étant l'ITK le plus impliqué dans l'apparition de cette complication (Irvine et Williams 2013). Dans la publication de Faye et al. cette classe d'EIs est apparue en 2^{ème} position des EIs les plus fréquents (Faye, et al. 2013).

Les résultats de notre étude montrent que les personnes âgées ont été les plus affectées de manière significative par les EIs de type vasculaire. Ceci aurait pu être expliqué par des comorbidités vasculaires plus présentes dans ce groupe mais d'après nos données il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Ces EIs vasculaires étaient représentés en majorité par des hypertensions, des événements occlusifs et des hémorragies. Les classes de médicaments les plus impliquées étaient les inhibiteurs de VEGFR et BCR-ABL. Les données sur l'hypertension vont dans le sens de diverses études qui avaient montré une fréquence d'apparition de cet EI plus élevée chez le sujet âgé avec certains ITKs (Bukowski, et al. 2010) (Brunello, et al. 2013). Concernant les évènements occlusifs, le RCP du ponatinib décrit une prévalence plus haute chez les personnes âgées (European Medicines Agency 2015). Aucune étude ne semble montrer une quelconque augmentation de la fréquence de survenue d'hémorragies sous IPKs chez le sujet âgé. Cela dit, les hémorragies dans cette population sont des EIs relativement fréquents. Dès lors, il ne semblerait pas anormal de constater que chez les sujets âgés de notre étude les hémorragies soient plus présentes que chez le sujet plus jeune. De plus, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants est plus élevée chez les personnes les plus vieilles du fait d'un risque thromboembolique augmentée avec l'âge. (Yger et Crozier 2014) (Lafuente-Lafuente, Pautas et Belmin 2013) Si ce risque significatif d'hypertension artérielle et d'évènements occlusifs, est confirmé dans d'autres études de plus grande envergure chez le sujet âgé, une surveillance cardio-vasculaire encore plus étroite serait à conseiller pour ainsi diminuer le risque de complications.

Enfin, si l'on s'intéresse aux délais de survenue des EIs pour des IPKs dont l'imputabilité est la plus élevée (imputabilité > I1), nos données n'indiquent pas de différence significative.

2. Limites de l'étude

Cette étude observationnelle est intéressante du fait que peu d'études se sont penchées sur la différence de sécurité d'utilisation des IPKs chez le sujet adulte et les personnes âgées de plus de 75 ans. Néanmoins, les résultats sont à interpréter avec prudence car notre étude fait face à plusieurs limites.

Premièrement, l'échantillon était de taille réduite. En effet, avec un effectif de 214 cas, les analyses en sous-groupes ont une puissance trop faible. Pour les résultats non significatifs, un effectif plus grand augmenterait la puissance et donc permettrait peut-être de déceler des différences qui n'ont pas pu être détectées dans notre étude. Cependant, ces données, même limitées, ont le mérite d'amener des informations supplémentaires sur les EI des IPK prescrits « dans la vraie vie », en particulier dans une population âgée.

Deuxièmement, d'autres limites sont inhérentes à la source de recueil de données analysées dans cette étude. La méthode de base en pharmacovigilance est représentée par la notification spontanée, c'est-à-dire la notification par les professionnels de santé des effets indésirables médicamenteux aux CRPV. Les effets indésirables enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance souffrent d'une limite bien connue en pharmacovigilance, la sous-notification (Moride, et al. 1997). Des études ont permis de quantifier cette sous-notification à des valeurs variant – selon les médicaments, les maladies traitées et la gravité des effets indésirables – entre 90 et 95 % (Montastruc, et al. 2006). Elle peut être due à diverses raisons : la méconnaissance de l'intérêt de la déclaration des EIs, une charge de travail en plus pour le professionnel de santé, un sentiment de culpabilité vis à vis de l'EI survenu chez son propre patient, l'envie de publier, etc. Rappelons que la notification des EIs est obligatoire. Tous les professionnels de santé ainsi que les patients et leur entourage doivent être sensibilisés à cette démarche afin de garantir un système de pharmacovigilance efficace. Néanmoins, cette étude ayant pour objectif une comparaison d'EI dans 2 populations (<75 ans et ≥75 ans) provenant d'une même base de données, la sous-notification doit être identique entre les 2 groupes (Pierfite, et al. 1999). Enfin, la notification spontanée

par les professionnels de santé ne permet pas d'obtenir des informations sur l'exposition : par exemple dans notre travail, on ne peut connaître la véritable incidence de survenue des EIs sous IPK en Midi-Pyrénées. Malgré ces limites, la notification spontanée reste la méthode la plus utilisée et la plus efficace pour mettre en évidence de nouveaux EIs après la commercialisation d'un médicament.

L'utilisation d'une base de données issue de la notification spontanée est également parfois associée à une insuffisance d'informativité des cas. Nos données ont été recueillies grâce à des fiches denses de façon rétrospective. Ces fiches sont des résumés non exhaustifs des cas notifiés, ce qui amène à beaucoup de données manquantes. Par exemple celles-ci concernaient les paramètres de la fonction rénale. D'autres paramètres importants lorsque l'on étudie le sujet âgé n'ont pas pu être comparés. C'était le cas des scores de performance (score OMS), de dépendance (score ADL) ou encore évaluant les comorbidités (score de Charlson, score CIRS-G). Ces données seraient plus facilement obtenues par des études à visée prospective dans les services hospitaliers.

3. Conclusion et perspectives

Même si les résultats de notre étude nécessitent d'être confirmés par des études observationnelles à plus grande échelle et par des études prospectives au sein de services hospitaliers, cette première démarche semble apporter quelques premiers éléments de réponse quant au risque des IPKs chez le sujet âgé. En premier lieu, la population de plus de 75 ans ne semble pas plus à risque d'EI sous IPK qu'une population plus jeune. Les EI les plus fréquents sont les mêmes (cutanés, gastro-intestinaux, respiratoires) dans les 2 populations. Seul le risque vasculaire chez la personne de plus de 75 ans semble significativement plus élevé sous IPK, ce qui pourrait amener les médecins à être plus vigilants quant aux antécédents et comorbidités cardio-vasculaires lors de l'initiation d'un traitement par IPK.

Au-delà d'un effectif réduit, l'absence de différence entre les 2 populations de notre étude en termes de gravité, de comorbidités, de statut rénal ou d'indication, pourrait s'expliquer par une sélection importante des patients âgés exposés aux IPKs dans notre région. En effet, en Midi-Pyrénées, un sujet âgé porteur d'un cancer peut solliciter une filière de soins oncogériatrique, qui se structure depuis quelques années (pluridisciplinaire, réunions de concertation, approche gériatrique ET oncologique, utilisation de critères spécifiques de la fragilité du sujet âgé, etc.) et qui essaye d'assurer une prise en charge individualisée et optimisée. Ainsi, une des hypothèses serait que les patients qui bénéficieraient de cette filière de soins seraient finalement moins fragiles qu'attendus, bien suivis, devenant une population « comparable » à une population plus jeune (Balardy, et al. 2012).

Conclusion générale

Les protéines kinases sont des cibles de choix dans les thérapies actuelles, notamment en oncologie. En effet, des mutations ou des surexpressions de ces protéines au sein des tissus sont à l'origine de multiples pathologies tumorales. C'est le cas de la leucémie myéloïde chronique qui a contribué, avec l'apparition de l'imatinib, à l'émergence dans les années 2000 de nombreux inhibiteurs de protéine kinase. L'arrivée de ces médicaments a impacté de façon positive le pronostic de certaines maladies mais aussi la qualité de vie des patients traités. Ces thérapies anticancéreuses sont d'une part utilisables en ambulatoire et d'autre part moins agressives que les chimiothérapies conventionnelles.

Ces particularités sont intéressantes à prendre en compte lorsque le patient est une personne âgée, population souvent dépendante et fragile. Néanmoins, les IPKs ne sont pas dénués de risque. Les données actuelles nous renseignent évidemment sur le profil d'effets indésirables des IPKs qui comprend en premier lieu les affections cutanées. Mais ces informations proviennent d'essais cliniques dans lesquels le sujet âgé était bien trop peu représenté. C'est pourquoi nous souhaitons élaborer une première étude dont l'objectif était de déterminer s'il y avait une différence en termes de profil d'effets indésirables des IPK entre le sujet âgé d'au moins 75 ans et l'adulte plus jeune.

Les résultats de cette étude observationnelle ne semblent pas être en faveur d'une différence de risque entre les deux populations d'âge. Cependant, les effets de type vasculaire, notamment l'hypertension, sont significativement plus notifiés dans le groupe des sujets les plus âgés.

Au vu du faible échantillon que nous avons, il semble évident qu'une étude rétrospective à plus grande échelle ou une étude prospective permettant un recueil de données exhaustif soit nécessaire afin d'affirmer ou d'infirmer les informations que nous avons obtenues. En effet, la mise en œuvre d'une étude observationnelle concernant les notifications spontanées des IPKs de la classe ATC L01XE sur l'ensemble des 31 CRPV français permettrait d'avoir un effectif plus grand et d'augmenter la puissance de l'étude. Lors d'une récente requête, nous avons pu estimer à plus de 2600 cas les effets indésirables impliquant des IPKs dont 475 cas décrivant des personnes de plus de 75 ans. Cette étude pourrait aussi être élaborée en utilisant les données de la

base internationale de données des EIs de l’OMS (Vigibase®) dont l’avantage principal consiste en un échantillon très large.

Enfin, des études prospectives au sein des services hospitaliers seraient intéressantes d’un point de vue du recueil et de fiabilité des données, en particulier pour évaluer de façon plus précise l’impact des comorbidités et de la fragilité des sujets âgés dans la survenue des EIs des IPKs. Mais ce type d’étude demande plus de moyens et est plus difficile à mettre en œuvre.

Annexes

Annexe I : fiche de notification des effets indésirables



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe F M</p> <p>Poids Taille</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age <input type="text"/></p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p>par le nouveau-né directement via l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles</p> <p>par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/></p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p>Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p>Incapacité ou invalidité permanente</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Décès</p> <p>Anomalie ou malformation congénitale</p> <p>Autre situation médicale grave</p> <p>Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <p>Décès</p> <p>dû à l'effet</p> <p>auquel l'effet a pu contribuer</p> <p>sans rapport avec l'effet</p> <p>Inconnue</p>
---	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : TO070048(0)

N° Local :

Centre de : TOULOUSE

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 03/10/06

Date dernière information : 23/01/07

PATIENT

Age : 57 ans

Sexe : F

Taille :

Poids :

Antécédent(s) : Tumeur maligne de l'estomac, non précisée(Cancer gastrique), Tumeur maligne des canaux biliaires intrahépatiques(Cholangiome), Dépression névrotique(Dysthymie), Insuffisance respiratoire(Insuffisance respiratoire)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
03/10/06	10023222	Douleur articulaire	Rétabli/résolu
03/10/06	10012735	Diarrhée	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

GLIVEC

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	400 mg	1 Jour(s)	26/09/06			8 j	D=		C2	S2	B3	I2	Suspect

Indication(s)

Tumeur maligne de l'estomac, non précisée

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL													Concomitant

Indication(s)

LEXOMIL ROCHE comprimé baguette, comprimé quadriséable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL													Concomitant

Indication(s)

INEXIUM

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL													Concomitant

Indication(s)

Ulcère peptique

RIVOTRIL 0,5 mg, COMPRIME

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomitant

Indication(s)

TANGANIL

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL													Concomi- tant
Indication(s) Vertige														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES**Description du cas:**

Tous les médicaments sauf GLIVEC sont pris au long cours. GLIVEC déjà pris pendant X mois à 400 mg 1 j/2. STLI-NOX pris pour insomnies. RIVOTRIL pris pour agressivité. Patiente de 57 ans, atteinte d'un cancer du foie et de l'estomac. Traitée par GLIVEC depuis plusieurs mois. Le 26/09/06, augmentation de la posologie de GLIVEC à 1 comprimé par jour (400 mg). Le 03/10/06, entre aux urgences pour des diarrhées, anorexie, arthralgies et chute (30/09/06). Elle sort le même jour. GLIVEC continué. Traitement symptomatique par SMECTA. Revue le 04/01/07 par un oncologue : RAS puis revue le 05/01/07 par le généraliste.

Commentaires du notificateur :**Antécédent du patient :****Résultats d'examens complémentaires non structurés :**

Annexe III : Nombre de cas d'antécédents ou de comorbidités

Antécédent ou comorbidité	Nb_cas
Hypertension	44
Diabète de type 2	17
Bronchopneumopathie chronique obstructive	8
insuffisance rénale	8
Fibrillation auriculaire	6
Hypercholestérolémie	6
Hypothyroïdie	6
Pleurésie	6
Hépatectomie	5
Cholécystectomie	4
Dyslipidémie	4
Hystérectomie	4
Polyarthrite rhumatoïde	4
Adénome de la prostate	3
Arthroplastie de hanche	3
Asthme	3
Chirurgie du disque intervertébral	3
Dépression	3
Gastrectomie	3
Goutte	3
Hypertension artérielle	3
Thyroïdectomie	3
Trouble gastro-intestinal	3
Adénocarcinome	2
Angioplastie coronaire	2
Appendicectomie	2
Arthrose	2
Carcinome canalaire mammaire	2
Cardiopathie ischémique	2
Cirrhose alcoolique	2
Hyperéosinophilie	2
Néphrectomie	2
Oedèmes	2
Oesophagite	2
Ostéoporose	2
Phlébite	2

Antécédent ou comorbidité	Nb_cas
Pneumonie	2
Prostatectomie	2
Radiothérapie	2
Trouble psychotique	2
infarctus du myocarde	2
insuffisance mitrale	2
Abcès a la fesse	1
Abus de tabac sans dépendance	1
Alcoololo-dépendance	1
Angiofibrome	1
Angioplastie	1
Anorexie mentale	1
Artériopathie	1
Arthrite septique	1
Arythmie	1
Avortement provoqué	1
Boulimie	1
Cancer des bronches	1
Cancer du colon	1
Carcinome basocellulaire	1
Carcinome épidermoïde cutané	1
Carcinome <i>in situ</i> de la prostate	1
Carcinome vésical	1
Cardiomyopathie hypertrophique	1
Cardiopathie congénitale	1
Cardiopathie hypertensive	1
Chirurgie des varices	1
Chirurgie du pied	1
Colopathie	1
Constipation chronique	1
Dépression névrotique	1
Dermatite granulomateuse interstitielle	1
Diabète	1
Diabète sucre sans mention de complication	1
Dialyse	1
Dysplasie du col utérin	1
Dysplasie rénale	1
Embolie pulmonaire	1

Antécédent ou comorbidité	Nb_cas
Encéphalite	1
Encéphalopathie hépatique	1
Epanchement péricardique	1
Epanchement pleural	1
Epilepsie	1
Episode dépressif	1
Erysipèle	1
Fibrome utérin	1
Fibrose pulmonaire	1
Gastrite	1
Greffe de sang de cordon	1
Hallux valgus	1
Hépatite B	1
Hépatite C	1
Hépatite virale C	1
Hernie hiatale	1
Hydrocéphalie à pression normale	1
Hypertension secondaire	1
Hypertrophie bénigne de la prostate	1
Hypoprotidémie	1
Hypothyroïdisme	1
Kératose actinique	1
Leucémie myéloïde aiguë	1
Ligature des trompes	1
Lobectomie du poumon	1
Lobectomie pulmonaire partielle	1
Maladie de Paget	1
Maladie de Vaquez	1
Maladie de Willebrand	1
Malformation cutanée	1
Méningite	1
Migraine	1
Naevus	1
Néoplasie intraépithéliale canalaire du sein	1
Néphropathie	1
Néphropathie diabétique	1
Obésité	1
Occlusion d'artères cérébrales	1

Antécédent ou comorbidité	Nb_cas
Oedème de Quincke	1
Oedème maculaire	1
Oedème pulmonaire	1
Oedèmes périphériques	1
Ostéomyélite	1
Pancréatite	1
Pneumopathie	1
Polyarthrite	1
Pontage vasculaire	1
Pseudo-polyarthrite rhizomélique	1
Reflux gastro-oesophagien	1
Rétrécissement congénital de l'aorte	1
Sarcome	1
Sciatique	1
Sclérodermie systémique	1
Scoliose	1
Syndrome de Guillain-Barré	1
Syndrome dysmétabolique	1
Syndrome myélodysplasique	1
Tachycardie auriculaire	1
Tassement vertébral	1
Thrombopénie	1
Tonsillectomie	1
Transplantation cardiaque	1
Trouble cardiovasculaire	1
Trouble thyroïdien	1
Tuberculose pulmonaire	1
Tumeur maligne des canaux biliaires intrahépatiques	1
Tumeur maligne du foie	1
Tumeur péritonéale	1
Varices oesophagiennes	1
implantation d'un neurostimulateur	1
infarctus cérébral	1
infection à <i>Plasmodium falciparum</i>	1
infection des voies génito-urinaires	1
infection du tractus urinaire	1
insuffisance aortique	1
insuffisance cardiaque	1

Antécédent ou comorbidité	Nb_cas
insuffisance rénale chronique	1
insuffisance ventriculaire	1

Annexe IV : Effets indésirables des IPKs recueillis dans notre étude

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Thrombopénie	7
Diarrhée	6
Anémie	5
Insuffisance cardiaque	5
Toxidermie	5
Syndrome des mains et des pieds	5
Acné aggravée	4
Epanchement pleural	4
Eruption cutanée	4
Insuffisance rénale	4
Insuffisance rénale aiguë	4
Pneumopathie	4
Vomissement	4
Accident ischémique transitoire	3
Asthénie	3
Dyspnée	3
Erythème	3
Hypertension artérielle	3
Hypertension artérielle pulmonaire	3
Infarctus du myocarde	3
Neutropénie	3
Pancréatite aiguë	3
Paresthésie	3
Pneumopathie interstitielle diffuse	3
Toux	3
Acné	2
Arthralgie	2
Crampes	2
Crise d'hypertension	2
Douleur abdominale	2
Dysphagie	2
Dysphonie	2
Dyspnée d'effort	2
Emphysème	2
Eruption acnéiforme	2
Eruption érythémateuse	2
Erythème polymorphe	2

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Hépatite	2
Hyperthermie	2
Hypothyroïdie	2
Insuffisance cardiaque congestive	2
Nausées	2
Oedème des membres inférieurs	2
Pancytopenie	2
Suicide	2
Syndrome DRESS	2
Tentative de suicide	2
Toxicité cutanée	2
Trismus	2
Urticaire	2
AVC	1
Accident vasculaire cérébral ischémique	1
Acidose hyperchlorémique	1
Adénocarcinome de la prostate	1
Adénocarcinome du poumon	1
Adénocarcinome gastrique	1
Adénocarcinome pulmonaire	1
Adynamie	1
Affection du cuir chevelu	1
Alopécie	1
Alvéolite	1
Anémie hémolytique	1
Angine de poitrine	1
Angiodysplasie gastro-intestinale hémorragique	1
Aphtes buccaux	1
Aplasie	1
Artériopathie	1
Artériopathie oblitérante périphérique	1
Artériopathie occlusive périphérique	1
Artériosclérose obstructive des membres inférieurs	1
Arythmie SAI	1
Aspergillose broncho-pulmonaire	1
Aspergillose broncho-pulmonaire invasive	1
Cancer colorectal métastatique	1
Cancer de la prostate	1

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Cancer du côlon	1
Cancer du pancréas	1
Cancer épidermoïde	1
Candidose systémique	1
Carcinome basocellulaire récidivant	1
Carcinome épidermoïde	1
Carcinome spinocellulaire	1
Carcinome vésical	1
Céphalée	1
Céphalgie	1
Choc septique	1
Coagulation intravasculaire disséminée	1
Coloration de la peau	1
Conjonctivite aigue	1
Créatinine sérique augmentée	1
Crise épileptique	1
Cytolyse hépatique	1
Dermabrasion	1
Dermatose bulleuse	1
Dermite lichénoïde	1
Détérioration générale de l'état de sante	1
Diarrhée iatrogène	1
Diarrhée récidivante	1
Diarrhée sanglante	1
Douleur articulaire	1
Douleur de l'hypochondre	1
Douleur neuropathique	1
Douleur osteoarticulaire	1
Douleurs abdominales	1
Dysgueusie	1
Eczéma des paupières	1
Embolie pulmonaire	1
Encéphalite	1
Encéphalopathie	1
Encéphalopathie hépatique	1
Enzymes hépatiques augmentées	1
Epaississement des cils	1
Epanchement péricardique	1

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Epidermolyse	1
Eruption cutanée papulaire	1
Eruption maculopapuleuse	1
Eruption pustuleuse	1
Erythème diffus	1
Erythème noueux	1
Erythromelalgie	1
Exanthème maculopapulaire	1
Fibrillation auriculaire	1
Fièvre	1
Fistule trachéale	1
Fonction rénale aggravée	1
Fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée	1
Frissons	1
Gastro-entérite	1
Gingivite	1
Hématémèse	1
Hématome	1
Hématome disséquant profond	1
Hématome splénique	1
Hémorragie	1
Hémorragie du pancréas	1
Hémorragie gastro-intestinale	1
Hémorragie gastro-intestinale haute	1
Hémorragie sous-arachnoïdienne	1
Hépatite cholestatique	1
Hépatite cytolytique aigue	1
Hypercholestérolémie	1
Hyperhémie oculaire	1
Hyperkaliémie	1
Hypersensibilité	1
Hypertriglycéridémie	1
Infarctus	1
Infection par CMV	1
Infection respiratoire	1
Insuffisance hépatique	1
Insuffisance rénale aigue sur insuffisance rénale chronique	1
Insuffisance rénale chronique	1

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Intervalle QT prolonge	1
Ischémie critique d'un membre	1
Kératose actinique	1
Kyste ovarien	1
Lésion cutanée SAI	1
Leucopénie	1
Lichen plan	1
Lupus cutané érythémateux	1
Lymphoedème	1
Macroglossie	1
Maladie de Dupuytren	1
Méléna	1
Micro-angiopathie thrombotique SAI	1
Mucite	1
Naevus	1
Nécrose des extrémités	1
Obstruction intestinale	1
Oedème	1
Oedème des mains	1
Oedème du visage	1
Oedème facial	1
Oedème larynge	1
Oedème pulmonaire aigu	1
Oedèmes SAI	1
Oedèmes périphériques	1
Ostéonécrose aseptique	1
Papillome du larynx	1
Pelade	1
Perforation GI	1
Perforation du colon	1
Perforation intestinale	1
Péricardite constrictive	1
Perte de poids	1
Phototoxicité rétinienne	1
Pleurésie	1
Pneumonie interstitielle	1
Pression artérielle pulmonaire augmentée	1
Prurit	1

Intitulé de l'effet indésirable	Nombre d'EIs
Purpura vasculaire	1
Raideur	1
Reaction eczémateuse generalisee	1
Reaction photosensible	1
Rectocolite	1
Rectorragie	1
Saignement des voies gastrointestinales SAI	1
Secheresse buccale	1
Syndrome d'emphyseme interstitiel pulmonaire	1
Syndrome d'encephalopathie posterieure reversible	1
Syndrome de Cushing	1
Syndrome de Stevens-Johnson	1
Syndrome des anti-phospholipides	1
Syndrome des mains et des pieds secondaire a la chimiothérapie	1
Syndrome du tako-tsubo	1
Syndrome extrapyramidal	1
Syndrome hémorragique	1
Syndrome sub-occlusif	1
TSH augmentée	1
Thrombocytose	1
Thrombophlébite	1
Thrombose de la veine rétinienne	1
Toxicité gastro-intestinale	1
Tremblements	1
Trouble sensitivomoteur	1
Trouble visuel SAI	1
Tuberculose ganglionnaire	1
Tuberculose pulmonaire	1
Tuméfaction muqueuse	1
Ulcération conjonctivale	1
Uvéite	1
Vertige	1
Xerosis cutané	1
Xérostomie	1
TOTAL	320

Abbara, C, B Lelièvre, D Diquet, et B Bourneau-Martin. «Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne.» *AKOS (Traité de Médecine)*, 2013: ePub.

Airaksinen, Matti S, Alexey Titievsky, et Mart Saarma. «GDNF Family Neurotrophic Factor Signaling: Four Masters, One Servant?» *Molecular and Cellular Neuroscience*, 1999: 313-325.

Amitay-Laish, I, SM Stemmer, et ME Lacouture. «Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib.» *Dermatol Ther*, 2011: 386-395.

André, Thierry. «Thérapies ciblées en cancérologie. Une terminologie ambiguë.» *La Revue de Médecine Interne*, 2009: 391-392.

Anforth, R, G Carlos, A Clements, R Kefford, et P Fernandez-Peñas. «Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks.» *Br J Dermatol.*, 2015: 239-243.

Ardailou, Raymond. «Les récepteurs à domaine discoïdine : une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes.» *M/S : médecine sciences*, 2003: 651-653.

Arumuggam, N, NA Bhowmick, et HP Rupasinghe. «A Review: Phytochemicals Targeting JAK/STAT Signaling and IDO Expression in Cancer.» *Phytother Res*, 2015: 805-817.

Assié. «Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires.» *EMC - Endocrinologie*, 2004: 169-199.

Balardy, L, L Mourey, S Lozano, F Loste, et E Bauvin. «Structuration d'une activité régionale d'oncogériatrie en Midi-Pyrénées : d'une étape pilote à la création d'une Unité de Coordination Oncogériatrique.» *le Journal d'Oncogériatrie*, 2012: 151-155.

Barruel, F. «Changer les représentations négatives à l'égard des sujets âgés en oncogériatrie.» *Psycho-Oncologie*, 2012: 33-37.

Belmin, J. *La prévention des effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé.* Paris: Masson, 2003.

Ben Said, M, S Gandrille, AM Fisher, et L Darnige. «Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec thrombocytémie essentielle en fonction de leur statut mutationnel JAK2 ou CALR : étude monocentrique de 40 patients et revue de la littérature.» *Pathologie Biologie*, 2015: 117-121.

Blackhall, F, et al. «Crizotinib safety profile in elderly and non-elderly patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer.» *Proc IASLC*, 2013: abstr P1.11-017,.

Blume-Jensen, Hunter. «Oncogenic kinase signalling.» *Nature*, 2001: 355-365.

Bourotte, Maryline. «Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases : approches pharmacochimiques.» *Th. Chimie Organique.* Strasbourg I, 2004. 320p.

Boutayeb, S, et al. « Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers.» *EMC-Pathologie Biologie*, 2012: 229-233.

Brunello, A, et al. «Safety and activity of sunitinib in elderly patients (≥ 70 years) with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study.» *Ann Oncol.*, 2013: 336-342.

Bukowski, RM, et al. «Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program.» *Oncology.*, 2010: 340-347.

Cahir, C, K Bennett, C Teljeur, et T Fahey. «Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients.» *Br J Clin Pharmacol*, 2014: 201-210.

Cain, RJ, et AJ. Ridley. «Phosphoinositide 3-kinases in cell migration.» *Biol Cell*, 2009: 13-29.

Capdeville, R, E Buchdunger, J Zimmermann, et A Matter. «Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug.» *Nat Rev Drug Discov.*, 2002: 493-502.

Castel, M, et al. «Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies.» *Presse Med.*, 2013 : 26-39.

Cayuso, Jordi, Qiling Xu, et David G Wilkinson. «Mechanisms of boundary formation by Eph receptor and ephrin signaling.» *Developmental Biology*, 2015: 122-131.

Cazin, B., et al. «Leucémie lymphoïde chronique.» *Hématologie*, 2013.

Cécile, M, V Seux, V Pauly et al. «Adverse drug events in hospitalized elderly patients in a geriatric medicine unit: study of prevalence and risk factors.» *Rev Med Interne*, 2009: 393-400.

Cell Signaling Technology, Inc. «B Cell Receptor Signaling Pathway.» *Cell Signaling Technology, Inc.* 01 Juillet 2014.

<http://www.cellsignal.com/common/content/content.jsp?id=pathways-bcell> (accès le Octobre 30, 2015).

Chen, H, et al. «PDGF signalling controls age-dependent proliferation in pancreatic β -cells.» *Nature*, 2011: 349-355.

Chiarini, F, C Evangelisti, JA McCubrey, et AM Martelli. «Current treatment strategies for inhibiting mTOR in cancer.» *Trends Pharmacol Sci.*, 2015.

Comandone, A, et A Bognione. «The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST.» *Recenti Prog Med*, 2015: 17-22.

Commission Nationale de Pharmacovigilance. «Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.» <http://ansm.sante.fr>. 20 mai 2008. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf (accès le février 29, 2016).

Crescenzo, Ramona, et Giorgio Inghirami. «Anaplastic lymphoma kinase inhibitors.» *Current Opinion in Pharmacology*, 2015: 39-44.

Curatolo, N, et T Cudennec. «Consommation médicamenteuse et personnes âgées.» *Soins gériatrie*, 2013: 43-44.

Curatolo, N, et T Cudennec. «Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.» *Soins Gériatrie*, 2013: 45-46.

Curatolo, N, et T Cudennec. «Les principales interactions médicamenteuses en gériatrie.» *Soins gériatrie*, 2013: 47-48.

Davies, EA, et MS O'Mahony. «Adverse drug reactions in special populations – the elderly.» *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015: 796-807.

De Fromont, M, et C. Coulange. «Tumeurs rares du rein de l'adulte.» *Urologie*, 2004: 18-096-A-20.

Delaney, Christopher, Samuel Frank, et R Stephanie Huang. «Pharmacogenomics of EGFR-targeted therapies in non-small cell lung cancer: EGFR and beyond.» *Chinese Journal of Cancer*, 2015: 149-160.

Desideri, Enrico, Anna Lina Cavallo, et Manuela Baccarini. «Alike but Different: RAF Paralogs and Their Signaling Outputs.» *Cell*, 2015.

Deslandres, M, V Sibaud, C Chevreau, et JP Delord. «Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF.» *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008: 16-24.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. *Commission de la Transparence : GLIVEC 100 & 400 mg.* Avis, Paris: Haute Autorité de Santé, 2014.

DREES. «Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes.» <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/>. 2010. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf> (accès le Février 29, 2016).

Dumery, Sophie. *Vidal*. 05 Février 2015.
https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence_de_la_polymedication_chez_les_personnes_agees_en_france_enquete_de_l_irdes/ (accès le Février 10, 2016).

Dupâquier, Jacques. «Jeunes-vieux et vieux-vieux : les perspectives démographiques.» Dans *Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser ?*, de Institut Servier, 29-37. Paris: Elsevier, 2002.

Duzgun, Zekeriya, Zuhale Eroglu, et Cigir Biray Avci. «Role of mTOR in glioblastoma» *Gene*, 2015.

Eisen, T, et al. «Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial.» *J Natl Cancer Inst.*, 2008: 1454-1463.

Eisen, T, et al. «Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies.» 2012: 93-113.

El Fakih, Riad, et Uday Popat. «Janus Kinase Inhibitors and Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis.» *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2015: S34-42.

Elmore, Monica Renee Pittman. «CSF1 receptor signaling is necessary for microglia viability, which unmasks a cell that rapidly repopulates the microglia- depleted adult brain.» *Neuron.*, 2014: 380–397.

European Medicines Agency. «European Medicines Agency.» *European Medicines Agency.* 11 Mai 2015. <http://www.ema.europa.eu> (accès le Novembre 12, 2015).

Evans, IM, G Britton, et IC Zachary. «Vascular endothelial growth factor induces heat shock protein (HSP) 27 serine 82 phosphorylation and endothelial tubulogenesis via protein kinase D and independent of pp38 kinase.» *Cell. Signal.*, 2008: 1375–1384.

Faye, E, E Bondon-Guitton, P Olivier-Abbal, et JL. Montastruc. «Spontaneous reporting of serious cutaneous reactions with protein kinase inhibitors.» *Eur J Clin Pharmacol*, 2013: 1819–1826.

Field, TS, et al. «Risk factors for adverse drug events among nursing home residents.» *Arch Intern Med.*, 2001: 1629-1934.

Fresno Vara, JA, E Casado, J de Castro, et P Cejas. «PI3K/Akt signalling pathway and cancer.» *Cancer Treat Rev*, 2004: 193-204.

Fukumura, D, et al. «Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor–induced angiogenesis and vascular permeability.» *Proc Natl Acad Sci*, 2001: 2604–2609.

Gale, RE, et al. «No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials.» 2005: 3658-3665.

Galimberti, S, et al. «Platelet-derived growth factor beta receptor (PDGFRB) gene is rearranged in a significant percentage of myelodysplastic syndromes with normal karyotype.» *Br J Haematol.*, 2009: 760-774.

Gao, Wei, John Zeng Hong Li, Jimmy Yu Wai Chan, Wai Kuen Ho, et Thian-Sze Wong. «mTOR Pathway and mTOR Inhibitors in Head and Neck Cancer.» *ISRN Otolaryngol.*, 2012.

Grellety, T, C Brugères-Chakiba, A Chaminade, G Roubaud, A Ravaud, et M Gross-Goupil. «Révision de l'index thérapeutique des thérapies ciblées dans le cancer du rein : le mieux peut-il être l'ennemi du bien ? La toxicité peut-elle prédire l'efficacité ?» *Bull Cancer*, 2014: 608-618.

Greuber, EK, P Smith-Pearson, J Wang, et AM Pendergast. «Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours.» *Nat. Rev. Cancer*, 2013: 559 –571.

Gullick. «Prevalence of aberrant of the epidermal growth factor receptors in human cancers.» *British Medical Journal*, 1991: 87-98.

Guo, Liting, Haijun Zhang, Weiwei Shao, et Baoan Chen. «Crizotinib as a personalized alternative for targeted anaplastic lymphoma kinase rearrangement in previously treated patients with non-small-cell lung cancer.» *Drug Design, Development and Therapy*, 2015 : 5491-5497.

Guthrie, Bruce, Boikanyo Makubate, Virginia Hernandez-Santiago, et Tobias Dreischulte. «The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010.» *BMC Medicine*, 2015: ePUB.

Heldin, Carl-Henrik, et Johan Lennartsson. «Structural and Functional Properties of Platelet-Derived Growth Factor and Stem Cell Factor Receptors.» *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2013.

Hendriks, Rudi W. «Drug discovery: New Btk inhibitor holds promise.» *Nature Chemical Biology*, 2011: 4-5.

Henson, Elizabeth S., et Spencer B. Gibson. «Surviving cell death through epidermal growth factor (EGF) signal transduction pathways: Implications for cancer therapy.» *Cellular Signalling*, 2006: 2089-2097.

Houghton, Peter J. «Everolimus.» *Clin Cancer Res*, 2010: 1368-1372.

Housset, P, A Levy, et C Estournet. *Néphrologie*. Paris: Elsevier Masson, 2010.

Huang, S, MA Bjornsti, et PJ Houghton. «Rapamycins: mechanism of action and cellular resistance.» *Cancer Biol Ther.*, 2003: 222-232.

Hume, David A, et Kelli P. A MacDonald. «Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling.» *Blood*, 2012: 1810-1820.

Hutson, TE, RM Bubroski, BI Rini, ME Gore, JM Larkim, et RA Figlin. «Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma.» *Br J Cancer*, 2014: 1125-1132.

Iacono, D, et al. «Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer.» *Lung Cancer.*, 2015: 211-219.

INSEE. *INSEE*. Décembre 2015.

http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02150 (accès le Février 19, 2016).

Irvine, Elizabeth, et Casey Williams. «Treatment-, Patient-, and Disease-Related Factors and the Emergence of Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia.» *Pharmacotherapy.*, 2013: 868-881.

Jackman, DM, et al. «Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or=70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer.» *J Clin Oncol*, 2007: 760-766.

Jonasch, E, J Gao, et WK Rathmell. «Renal cell carcinoma.» *BMJ*, 2014 : 349:g4797

Joucdar, S, H Kismoune, F Boudjemia, D Bacha, et L Abed. «Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand - analyse rétrospective de 81 cas sur dix ans (1983-1994).» *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 1997: 134-140.

Klein, M, et B Catargi. «Le VEGF en physiologie et pathologie thyroïdienne.» *Annales d'endocrinologie*, 2007: e45-e56.

Koch, Sina, et Lena Claesson-Welsh. «Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors.» *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012.

La Revue Prescrire. «Les Palmarès Prescrire 2014.» *La Revue Prescrire*, Février 2014: 84-87.

Lafuente-Lafuente, Carmelo, Elena Paillaud, et Joël Belmin. «Prescription des médicaments chez les personnes âgées : des améliorations sont nécessaires.» *La Presse Médicale*, 2012: 168-170.

Lafuente-Lafuente, Carmelo, Éric Pautas, et Joël Belmin. «Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques.» *La Presse Médicale*, 2013: 187-196.

Lamalice, L, F Houle, et J Huot. «J Biol Chem.» *Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF*, 2006: 4009–34020.

Latagliata, R, M Breccia, I Carmosino, et et al. «“Real-life” results of front-line treatment with imatinib in older patients (>65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia.» *Leuk. res*; 2010: 1472-1475.

Lautrette, A, AE Heng, D Ait Hssain, A Jaubert, P Deteix, et B Souweine. «Insuffisance aiguë du sujet âgé.» *EMC-Néphrologie & Thérapeutique*, 2012: 57-62.

Le Quintrec, Jean-Laurent, François Piette, et Christian Hervé. «Les essais thérapeutiques chez les sujets très âgés : le point de vue des gériatres.» *Thérapie*, 2005: 109-115.

Leblond, V. «Actualités sur la maladie de Waldenström.» *La revue de médecine interne*, 2013: A6-A10.

Leenhardt, L, F Ménégaux, et B. Franc. «Cancers de la thyroïde.» *Endocrinologie-Nutrition*, 2005.

Legrain, Sylvie. «has-santé.» *Haute Autorité de Santé*. 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf (accès le Mars 21, 2016).

Lemmon, Mark A, et Joseph Schlessinger. «Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases.» *Cell*, 2010: 1117-1134.

Lenihan, DJ, et PR Kowey. «Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors.» *Oncologist*, 2013: 900-908.

Lipton, JH, PD Le Coutre, J Wang, et et al. «Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis.» *Blood*, 2008: 3233.

Lynch, TJ Jr, ES Kim, B Eaby, et al. «Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management.» *Oncologist*, 2007: 610-621.

Maemondo, M, et al. «First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study.» *J Thorac Oncol*, 2012: 1417-1422.

Maillard, Nicolas, Pierre Delanaye, et Christophe Mariat. «Exploration de la fonction glomérulaire rénale : estimation du débit de filtration glomérulaire.» *EMC-Néphrologie*, 2015: 54-67.

Maitre, M, et C Klein. «Métabolismes hépatiques.» *EMC-Hépatologie*, 2016: 1-15.

Marech, Ilaria, Cosmo Damiano Gadaleta, et Girolamo Ranieri. «Possible Prognostic and Therapeutic Significance of c-Kit Expression, Mast Cell Count and Microvessel Density in Renal Cell Carcinoma.» *International Journal of Molecular Sciences*, 2014: 13060-76.

Masson, Kristina, et Lars Rönnstrand. «Oncogenic signaling from the hematopoietic growth factor receptors c-Kit and Flt3.» *Cellular Signalling*, 2009: 1717-1726.

Matsumoto, T, et al. «VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSAd in tumor angiogenesis.» *EMBO J*, 2005 : 2342-2353.

Merle, P, et F Mornex. «Prise en charge non chirurgicale du carcinome hépatocellulaire.» *Cancer/Radiothérapie*, 2010: 469-473.

Molina, JR, et AA Adjei. «J Thorac Oncol.» *The Ras/Raf/MAPK pathway*, 2006: 7-9.

Montastruc, JL, et al. « La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes.» *Revue du rhumatisme*, 2006: 1021-1024.

Morais Silva, P, AC Lurdes Guerra, M Costa, et M Pereira-Barbosa. «Hypereosinophilic syndrome due to ETV6/PDGFR-beta gene translocation - a diagnostic and therapeutic challenge.» *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2015: 15-19.

Moride, Y, F Haramburu, AA Requejo, et B Bégaud. «Under-reporting of adverse drug reactions in general practice.» *Br J Clin Pharmacol*, 1997: 177-181.

Morris, RE. «Rapamycin: FK506's fraternal twin or distant cousin?» *Immunol Today*, 1991: 137-140.

Niccoli-Sirre, P, et B Conte-Devolx. «Mutation de RET et traitement préventif du cancer médullaire de la thyroïde.» *Annales Endocrinologie*, 2005: 168-175.

Nowell, PC, et DA Hungerford. «A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia.» *Science*, 1960: 1497.

Parsons, JT. «Focal adhesion kinase: The first ten years.» *J Cell Sci*, 2003: 1409–1416.

Pasquale, Elena B. «Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond.» *Nature*, 2010: 165-180.

Paule, Brion. «Récepteurs EGF dans les cancers urologiques : bases moléculaire et implications thérapeutiques.» *Annales Médecine Interne*, 2003: 448-456.

Péhourcq, F, et M Molimard. «Pharmacocinétique chez le sujet âgé.» *Revue des Maladies Respiratoires*, 2004: 8S25-8S32.

Peralba, JM, et al. «Pharmacodynamic Evaluation of CCI-779, an Inhibitor of mTOR, in Cancer Patients.» *Clin Cancer Res.*, 2003: 2887-2892.

Petrova, TV, et al. «VEGFR-3 expression is restricted to blood and lymphatic vessels in solid tumors.» *Cancer Cell*, 2008: 554–556.

Pfister, C, D Thoumas, et I Fauquet. «Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes.» *Progrès en urologie*, 2002: 108-113.

Pierfitte, C, B Begaud, R Lagnaoui, et al. «Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs?» *Br J ClinPharmacol*, 1999: 329-331.

Plaza-Menacho, I, et al. «Focal adhesion kinase (FAK) binds RET kinase via its FERM domain, priming a direct and reciprocal RET-FAK transactivation mechanism.» *J Biol Chem*, 2011: 17292-17302.

Plaza-Menacho, I, L Mogni, et NQ McDonald. «Mechanism of RET signaling in cancer: Current and future implications for targeted therapy.» *Cellular Signaling*, 2014: 1743-1752.

Porta, C, et al. «Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial.» *Eur Urol.*, 2012: 826-833.

Quesnelle, KM, AL Boehm, et JR. Grandis. «STAT-mediated EGFR signaling in cancer.» *J Cell Biochem*, 2007: 311-319.

Quintás-Cardama, A, et al. «Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms.» *Blood*, 2010: 3109-3117.

Rahman, MA, A Salajegheh, RA Smith, et AK-Y. Lam. «B-Raf mutation: A key player in molecular biology of cancer.» *Experimental and Molecular Pathology*, 2013: 336–342.

Rawlins, MD, et JW Thompson. «Pathogenesis of adverse drug reactions.» Dans *Textbook of Adverse Reactions*, de DM Davies, RE Ferner et H De Glanville, 44. Consett: Davies, DM ; Ferner, RE ; De Glanville, H, 1977.

Rea, D, et JM Cayuela. «Leucémie Myéloïde Chronique.» *EMC Hématologie*, 2014.

Renouf, DJ, et al. «A phase II study of erlotinib in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer.» *Eur J Cancer.*, 2014: 1909-1915.

Retornaz, F, et AC Braud. «L'oncogériatrie : du concept à la pratique.» *La revue de médecine interne*, 2003: 763-765.

Ries, Carola H, Sabine Hoves, Michael A Cannarile, et Dominik Rüttinger. «CSF-1/CSF-1R targeting agents in clinical development for cancer therapy.» 2015: 45–51.

Roskoski, Robert. «Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes.» *Pharmacological Research*, 2015.

Rosti, G, I Iacobucci, S Bassi, et al. «Impact off age on the outcome off patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results off a phase II study off the GIMEMA CML Working Party.» *Haematologica*, 2007: 101–105.

Rousselot, P, et al. «Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec1) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: Results of the AFR04 study.» *Am J Hematol.*, 2013: 1-4.

Rouxel, AM, AM Roguedas, R Descourt, et L Misery. «Syndrome mains-pieds : nouvel effet secondaire de l'erlotinib.» *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008: 762-764.

Rowley, JD. «A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining.» *Nature*, 1973: 290–293.

Sánchez-Guijo, FM, et al. «Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study.» *Leuk Res.*, 2011: 1184-1187.

Schlessinger, Ullrich. «Cell signaling by receptor tyrosine kinases.» *Cell*, 2000: 211-225.

Sehgal, SN, H Baker, et C. Vézina. «Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization.» *J Antibiot (Tokyo)*, 1975 : 727-732.

Shaul, Y, et M Ben-Yehoyada. «Role of c-Abl in the DNA damage stress response.» *Cell Res.*, 2005: 33–35.

She, QB, DB Solit, Q Ye, KE O'Reilly, J Lobo, et N Rosen. «The BAD protein integrates survival signaling by EGFR/MAPK and PI3K/Akt kinase pathways in PTEN-deficient tumor cells.» *Cancer Cell*, 2005: 287-297.

Shu, X, W Wu, RD Mosteller, et Broek D. «Sphingosine kinase mediates vascular endothelial growth factor- induced activation of ras and mitogen-activated protein kinases.» *Mol. Cell. Biol.*, 2002: 7758–7768.

Sibaut, V, L Lamant, V Maisongrosse, et JP. Delord. «Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique.» *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2013: 520-520.

Smith, J. «Erlotinib: small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer.» 2005: 1513-1534.

Sokol, KC, JF Knudsen, et MM Li. «Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management.» *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2007: 169–175.

Stahel, RA, et S. Peters. *Successes and Limitations of Targeted Cancer Therapy*. Lausanne : Karger, 2014.

Stein, BL, AR, Moliterno, et RV Tiu. «Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options.» *Ann Hematol.*, 2014: 1965-76.

Steinman, MA, CS Landefeld, GE Rosenthal, D Berthenthal, S Sen, et PJ Kaboli. «Polypharmacy and prescribing quality in older people.» *J Am Geriatr Soc*, 2006: 1516-1523.

Stephens, Deborah M, et Stephen E. Spurgeon. «Ibrutinib in mantle cell lymphoma patients: glass half full? Evidence and opinion.» *Ther Adv Hematol*, 2015: 242–252.

Sun, SY. «mTOR kinase inhibitors as potential cancer therapeutic drugs.» *Cancer Lett.*, 2013.

Tabbó, Fabrizio, Antonella Barreca, Roberto Piva, Giorgio Inghirami, et The European T-Cell Lymphoma Study Group. «ALK signaling and target therapy in anaplastic large cell lymphoma.» *Front. Oncol.*, 2012.

Thiery-Vuillemin, A, et al. «Schémas de prescription alternatif du sunitinib dans le cancer du rein métastatique : de l'underground au grand public ?» *Bull Cancer*, 2014: 832-840.

Thomas, X, H Saad, et D Fièrè. «Pronostic et traitement des leucémie aiguës lymphoblastiques de l'adulte.» *Encycl. Med. Chir.*, 2000.

Ullrich, A, et J Schlessinger. «Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity.» *Cell* 61 (1990): 203-212.

Vaysse, T, R Coriat, G Perkins, M Dhooge, C Brezault, et S. Chaussade. «Tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées : l'apport des thérapies ciblées.» *Presse Med*, 2013: 961-967.

Vidal. 11 Novembre 2015. <https://evidal.fr> (accès le Novembre 19, 2015).

Vogel, WF. «Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications.» *FASEB J*, 1999: S77-S82.

Voilliot-Trotot, C, et al. « Effets indésirables cutanés et retentissement sur la qualité de vie des inhibiteurs de mTOR au cours du traitement du cancer du rein.» *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2013: 353-362.

Wan, G, C Pehlke, R Pepermans, JL Cannon, D Lidke, et A Rajput. «The H1047R point mutation in p110 alpha changes the morphology of human colon HCT116 cancer cells.» *Cell Death Discovery*, 2015: ePub.

Wang, C, et al. «Target Therapy of Unresectable or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans With Imatinib Mesylat.» *Medecine*, 2015.

Wang, Jean Y. J. «The Capable ABL: What Is Its Biological Function?.» *Molecular and Cellular Biology*, 2014: 1188-1197.

Wheatley-Price, P, K Ding, L Seymour, GM Clark, et FA Shepherd. «Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: An analysis of the national cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21.» *J Clin Oncol*, 2008: 2350-2357.

Wnorowski, AM, A de Souza, A Chachoua, et DE. Cohen. «The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treat.» *Int J Dermatol.*, 2012: 223-232.

Wolkenstein, P. «Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville.» *Journal of Neuroradiology*, 2005: 174-179.

Wong, H, et al. «The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC).» *Oncologist.*, 2011: 1721-1728.

Yamaoka-Tojo, M, et al. «IQGAP1 mediates VE-cadherin-based cell – cell contacts and VEGF signaling at adherence junctions linked to angiogenesis.» *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006: 1991- 1997.

Yasuda, Akira, et al. «The stem cell factor/c-kit receptor pathway enhances proliferation and invasion of pancreatic cancer cells.» *Molecular Cancer*, 2006: 5:46.

Yger, M, et S Crozier. « Accidents vasculaires cérébraux chez le sujet âgé.» *NPG*, 2014: 88-92.

Yoshioka, H, K Komuta, F Imamura, S Kudoh, A Seki, et M Fukuoka. « Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer.» *Lung Cancer.*, 2014: ePub.

Zaza, G, P Tomei, S Granata, L Boschiero, et A Lupu. «Monoclonal antibody therapy and renal transplantation: focus on adverse effects.» *Toxins*, 2014: 869-891.

RESUME en français

Disponibles depuis plus d'une dizaine d'années sur le marché européen, les inhibiteurs de protéine kinase (IPK) participent à améliorer le pronostic de certaines pathologies, notamment en oncologie dans la leucémie myéloïde chronique. Cependant, l'efficacité et la sécurité des IPKs n'ont été évaluées que chez une population plutôt jeune.

Qu'en est-il du risque de ces médicaments chez le sujet âgé ?

Pour répondre à cette problématique, ce travail fait l'état des lieux des données de sécurité actuelles des IPKs chez la personne âgée et rapporte les résultats d'une étude observationnelle dont l'objectif était de décrire les effets indésirables (EIs) des inhibiteurs de protéine kinase déclarés au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance puis de comparer leurs caractéristiques entre le sujet âgé (âge supérieur ou égal à 75 ans) et le sujet plus jeune. Les effets indésirables des IPKs analysés dans ce travail sont extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance qui recense tous les cas d'EI notifiés spontanément par les professionnels de santé.

Globalement, notre étude montre qu'il n'existe quasiment pas de différence entre les caractéristiques des EIs liés aux IPKs entre un sujet de plus de 75 ans et un sujet plus jeune, en Midi-Pyrénées. Les deux seuls résultats significatifs sont un nombre moyen de médicaments plus important et une plus forte proportion d'effets indésirables vasculaires (notamment hypertension artérielle) chez le sujet âgé de plus de 75 ans. Cette première approche s'est heurtée à trop de limites pour affirmer que le profil de sécurité des IPKs du sujet âgé est différent de celui du sujet plus jeune.

TITRE ET RESUME en anglais**Risk of targeted therapies in the elderly: the example of protein kinase inhibitors.**

Available for over a decade on the European market, protein kinase inhibitors (PKIs) are involved in improving the prognosis of cancers, particularly chronic myeloid leukemia. However, the effectiveness and safety of PKIs have been evaluated only in a rather young population.

What about the risk of these drugs in elderly patients?

To address this question, we started to collect existing PKIs safety data in the elderly. The study presents the results of an observational study describing the adverse reactions (AR) reported for PKIs to the Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Centre. We then compared adverse reactions among the elderly (age greater than or equal to 75 years) to younger patients. Adverse reactions of PKIs analysed in this work were extracted from the National Pharmacovigilance database that lists all cases of ARs spontaneously reported by health professionals.

Overall, our study shows that there are few significant differences between the AR related to PKIs between elderly and younger subjects. Notably, we noticed that the amount of drugs taken by elderly patients was on average higher. Moreover, the proportion of vascular reactions (including hypertension) was also significantly increased in the elderly. However, this first approach has encountered too many limitations to establish that the PKIs safety profile in the elderly differs from that in younger subjects.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie-Pharmacologie Clinique

MOTS-CLES : Thérapie ciblée, effets indésirables, sécurité, sujet âgé, inhibiteurs de protéine kinase, inhibiteur de tyrosine kinase, inhibiteur de mTOR, étude observationnelle.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 9

Directrice de thèse : Docteur Pascale OLIVIER-ABBAL