

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2024

THESE D'EXERCICE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Ariste-zélie Romane

**TOXICITÉ DU PALBOCICLIB EN PRATIQUE COURANTE : ÉVALUATION DE L'INFLUENCE DES
TRAITEMENTS CHRONIQUES ET THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES
ASSOCIÉS**

18 juin 2021

Directeur de thèse : Dr Florent Puisset

JURY

Président : Dr Fabienne Thomas
1er assesseur : Dr Mony Ung
2ème assesseur : Dr Claire Diulus

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
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. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-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 GADEA A.	Pharmacognosie
		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. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO 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		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

A mon maitre de thèse, Monsieur Florent Puisset, merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir encadré ce projet. Je vous remercie pour votre aide, vos conseils et votre bienveillance. C'était pour moi un plaisir de travailler avec vous.

A ma présidente du jury, Madame Fabienne Thomas, merci d'avoir accepté de présider ce jury malgré toutes les sollicitations que vous devez recevoir.

Au Docteur Mony Ung, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury, merci de votre disponibilité et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Claire, merci pour ton soutien infailible depuis bientôt 4 ans, merci d'avoir été avec moi dans chaque étape de ces études ci longues, merci de ton aide, de tes encouragements, de ta bienveillance, tu incarnes parfaitement la pharmacienne que je veux devenir et je suis honorée que tu aies accepté d'être dans mon jury.

A Didier, merci de m'avoir fait rentrer dans la DREAM TEAM, tu m'as fait confiance dès le premier pas où j'ai franchi ta pharmacie, tu m'as fait grandir, tu m'as appris le métier de la meilleure manière qui soit avec : le partage, l'écoute, l'empathie et bien d'autres. Merci pour ta patience et pour tout ce que tu m'as appris. Merci d'avoir pris le temps de m'écouter, de m'aider, de me conseiller et me transmettre toutes tes connaissances

A toute l'équipe de la pharmacie Glandor, merci à vous tous pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour ces apéros et ces repas si animés, travailler avec vous est un vrai bonheur alors merci !

A mes parents, merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études, d'avoir toujours été là pour moi. Les moments difficiles étaient souvent présents mais vous avez su parfaitement bien m'épauler, vous avez été parfaits

A mes sœurs, merci de m'avoir supportée, d'avoir supporté mes rires, mes pleurs, mes angoisses, de m'avoir aidée et soutenue durant ces longues soirées de révisions, merci d'avoir été mes colocatrices attitrées, ma réussite c'est aussi la vôtre

A mes cousins et cousines, merci d'avoir été à mes côtés, merci pour ces repas de famille, ces noëls incroyables, ces jours de l'an qui me permettaient de décompresser, j'ai tellement de chance de vous avoir à mes côtés, vous êtes incroyables.

A mes grands-parents, merci d'avoir été présents et merci d'avoir fait une grande famille comme la nôtre, on est les plus chanceux du monde

A mes oncles et mes tantes, merci pour votre amour, votre folie et votre gentillesse

A mes amis de pharma, Morgane, Paupau, Arthurito, Jaja, Cécéfit, Ashot, Salopette, Floflo, Poilinus, Caro, Léa, Juju, Djoul, Alex (x2), Claire-amélie, Inés, merci pour toutes ces soirées d'intégrations, ces soirées de bizutage, ces soirées à chanter et à se tordre de rire, je n'aurais jamais pu en arriver là sans vous, on dit que les amis de fac sont les amis pour la vie, mais vous faites désormais partie de ma famille ! MERCI pour tout

A mes Porcinettes, merci pour ces deux dernières années justes incroyables à vos côtés, merci pour ces soirées au Black Lyon à danser sur le bar, le rugby m'a permis d'évacuer tout ce stress et je ne pouvais pas rêver mieux comme équipe !

A mes amis d'enfance, Laulau, Mel, Lulu, Soso, Claire, merci d'être là depuis presque 20 ans, merci de m'avoir soutenue, d'avoir été compréhensives et patientes, merci d'avoir été là quand les moments de doute me guettaient, je sais que vous serez présentes à chaque instant de ma vie, et que je pourrais toujours compter sur vous

A mes amis de PACES, Lisa-marie, Clémence, Camille, Pierre, Guillaume, Merci d'avoir été présents pendant ce fameux concours, on a surmonté ça ensemble et je n'oublierai pas ces moments de joie si précieux passés avec vous tous

A Anne-cécile et Marine, merci pour le nombre de soirées restées à l'oncopole avec vous pour travailler ce projet, merci pour votre aide

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	7
<i>Liste des figures</i>	9
<i>Liste des tableaux</i>	10
INTRODUCTION	11
I PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU SEIN	12
I.1 Épidémiologie	13
I.2 Anatomopathologie et classification	13
I.2.1 Classification histologique	14
I.2.2 Classification TNM	15
I.2.3 Classification en fonction du sous typage moléculaire	15
I.3 Les facteurs de risque	16
I.3.1 Les facteurs de risque intrinsèques	16
I.3.2 Les facteurs de risque extrinsèques	16
I.4 Diagnostic	17
I.4.1 Examen Clinique	17
I.4.2 Imagerie.....	17
I.4.3 Prélèvements.....	18
I.4.4 Bilan d'extension métastatique :	18
I.5 Stratégie thérapeutique.....	18
I.5.1 Cancer du sein in situ	19
I.5.2 Cancer du sein infiltrant.....	19
I.5.3 Cancer du sein métastatique.....	19
II PARTIE II : LE PALBOCICLIB (IBRANCE®)	22
II.1 La molécule.....	23
II.2 Mécanisme d'action	23
II.3 Les indications	24
II.3.1 En association au Létrozole.....	25
II.3.2 En association au Fulvestrant.....	26
II.3.3 En association à l'Exemestane ou à l'Anastrozole	27
II.4 Pharmacocinétique.....	28
II.4.1 Absorption.....	28
II.4.2 Distribution.....	29
II.4.3 Métabolisation	29
II.4.4 Élimination.....	29
II.4.5 Variabilité interindividuelle	29
II.5 Interactions médicamenteuses.....	31
II.5.1 Avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4	31
II.5.2 Avec des inhibiteurs de la protéine BCRP	32
II.5.3 Avec des inhibiteurs de la pompe à protons	33
II.6 Schéma thérapeutique	34
II.7 Effets indésirables	36
III PARTIE III : ÉTUDE CLINIQUE	37

III.1	Introduction :	38
III.2	Méthode :	38
III.2.1	Caractéristiques des patientes	38
III.2.2	Données	39
III.2.3	Analyse statistique	39
III.3	Résultats :	40
III.3.1	Population de l'étude	40
III.3.2	Durées de suivi	42
III.3.3	Description des toxicités	43
III.3.4	Description des Comédications	45
III.3.5	Description des TAC	49
III.3.6	Résultats statistiques	50
III.3.6.1	Toxicité au premier cycle par une régression logistique	50
III.3.6.2	Toxicité à n'importe quel moment par régression sur cox	52
III.3.6.3	Survie sans progression (PFS) par régression sur cox	53
III.4	Discussion-Conclusion	54
	Annexes	56
	Bibliographie	68

Liste des abréviations

ABC : Adenosine triphosphate Binding Cassette : cassette de liaison à l'ATP

ABCG : Adenosine triphosphate Binding Cassette Gene : gène de cassette de liaison à l'ATP

ACR : American College of Radiology

ASC : Aire Sous la Courbe

ATP : Adénosine TriPhosphate

BRCA : Breast Cancer

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein : protéine de résistance au cancer du sein

CDK : Cyclin-Dependent Kinase : kinases dépendantes des cyclines

Cmax : concentration maximale

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events : critères terminologiques communs pour les évènements indésirables

CYP : Cytochrome P

DDI : Drug-Drug Interactions : interactions médicamenteuses

DPI : Dossier Patient Informatisé

ER : Estrogen Receptors : récepteurs aux oestrogènes

FEC : Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

IC : Intervalle de confiance

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra veineux

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone : hormone de libération de la lutéinostimuline

NAN : Numération Absolue des Neutrophiles

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PET : Positron Emission Tomography : tomographie par émission de positons

PFS : Progress Free Survival

pH : potentiel hydrogène

PR : Progesteron Receptors : récepteurs à la progestérone

Rb : rétinoblastome

RH : Recepteurs aux Hormones

Score OMS : Indice de performance

SLC : Solute Carrier : support de soluté

SULT : Sulfotransférase

TAC : Thérapeutiques Alternatives et Complémentaires

Tmax : Temps Maximal

TNM : Tumeur, nodes, metastases : tumeurs, ganglions, métastases

Liste des figures

Figure n°1 : Structure anatomique du sein

Figure n°2 : Principe de la prise en charge thérapeutique

Figure n°3 : Structure du Palbociclib

Figure n°4 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4 et CDK 6

Figure n°5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Étude PALOMA-2 (31 mai 2017)

Figure n°6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Etude PALOMA-3 (au 23 octobre 2015)

Figure n°7 : Exposition plasmatique au Palbociclib au jour 15 dans toute la cohorte (n=18) et dans les deux sous-groupes avec (n=7) et sans (n=11) DDI potentielles

Figure n°8 : Les mécanismes médicamenteux : interactions médicamenteuses avec le Palbociclib et le Ribociclib

Figure n°9 : Les transporteurs transmembranaires

Figure n°10 : % de survie en fonction de la durée sans toxicité

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Modifications posologiques d'IBRANCE® et prise en charge – Toxicités hématologiques

Tableau n°2 : Caractéristiques des patientes traitées (n=109)

Tableau n°3 : Traitements antérieurs au Palbociclib

Tableau n°4 : Données de suivi du traitement

Tableau n°5 : Évènements toxiques dus au traitement

Tableau n°6 : Description des comédications

Tableau n°7 : Description des comédications inhibitrices du CYP3A4 et de la protéine BCRP

Tableau n°8 : Description des TAC

Tableau n°9 : Description des TAC inhibitrices du 3A4

Tableau n°10 : Résultats statistiques d'une toxicité au premier cycle par une régression logistique

Tableau n°11 : Résultats statistiques de l'apparition d'une toxicité à n'importe quel moment par régression de cox

Tableau n°12 : Résultats statistiques de la survie sans progression par régression sur cox

INTRODUCTION

Le cancer du sein est connu depuis l'antiquité, Hippocrate est le premier à l'avoir nommé « cancer ». Durant des années les médecins n'ont eu que la chirurgie comme traitement pour soigner cette maladie. Au fil du temps de nouveaux traitements ont émergé grâce à la classification moléculaire qui a permis de préciser les indications thérapeutiques. La chimiothérapie est encore très utilisée notamment pour les cancers du sein triple négatif et surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique. Mais ces dernières années de nouvelles molécules sont en train d'émerger, elles constituent le groupe des « thérapies ciblées », elles ont une cible moléculaire particulière et permettent donc d'apporter un traitement spécifique à chaque patiente.¹ Le Palbociclib, sur le marché depuis janvier 2017, fait partie de ce nouveau groupe de traitement et a démontré son efficacité dans les cancers du sein localement avancés ou métastatiques positifs aux récepteurs hormonaux et négatifs au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.² Son mécanisme d'action innovateur a fait de lui le traitement de première ligne de ce type de cancer mais des questions restent encore en suspens sur sa manipulation en pratique courante et des études sont à réaliser afin de mieux connaître ce médicament. La voie d'administration (orale) et son profil d'élimination métabolique notamment en font un médicament à risque d'interactions médicamenteuses. L'objectif de cet écrit, après avoir fait un rappel sur les généralités du cancer du sein et après avoir décrit la pharmacologie du Palbociclib, est d'évaluer l'impact éventuel que peuvent avoir les comédications et thérapeutiques alternatives et complémentaires associées sur la toxicité de ce médicament à travers une étude rétrospective de patientes traitées à l'institut universitaire du cancer de Toulouse.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU SEIN

I.1 Épidémiologie

Le cancer du sein est la localisation de cancer la plus fréquente chez la femme dans le monde. L'incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années et il est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays et notamment la France.³

En France, on recense 58459 nouveaux cas et 12146 décès en 2018 avec un âge médian entre 63 et 74 ans.⁴

Cependant, la mortalité décroît depuis 30 ans grâce au diagnostic précoce et à l'amélioration des traitements.

Aujourd'hui, la survie à 5 ans est de 88% et la survie à 10 ans est de 78%.³

I.2 Anatomopathologie et classification

Rappel sur l'anatomie du sein :

Le sein est une glande exocrine enveloppée par la peau et composée de tissu graisseux et conjonctif.⁵

On y retrouve également 15 à 20 lobes globulaires se divisant en lobules assurant la sécrétion du lait. Ces lobules débouchent sur des canaux galactophores se terminant au niveau du mamelon.⁶

On retrouve également des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des ganglions lymphatiques positionnés au niveau axillaire, claviculaire et mammaire.⁵ (cf figure n°1 où est représentée l'anatomie du sein).⁷

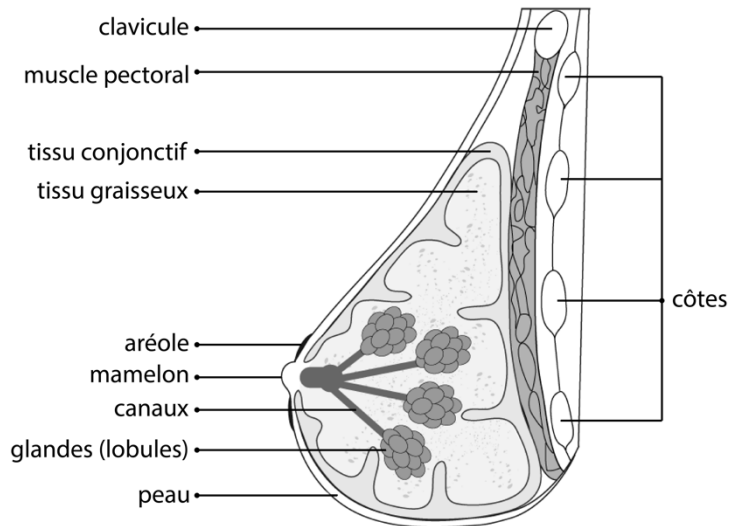


Figure 1 : Structure anatomique du sein⁷

Il existe 3 principales classifications qui nous permettront par la suite d'adapter le traitement en fonction du type de cancer.

I.2.1 Classification histologique

La classification histologique a été établie par l'OMS, on retrouve :

- Les carcinomes : ce sont les cancers du sein les plus communs et ils correspondent à une multiplication de cellules malignes à partir du tissu épithélial.⁵
 - Les carcinomes non infiltrants (in situ) : il y a les intracanaux et les lobulaires pour lesquels la prolifération se limite aux canaux et lobules, il n'y a pas de franchissement de la membrane basale.
 - Les carcinomes infiltrants : il y a les intracanaux et les lobulaires également mais cette fois-ci les cellules cancéreuses passent la membrane basale et envahissent les tissus avoisinants, ces cancers sont responsables des métastases.⁵
 - La maladie de Paget : elle est beaucoup plus rare, c'est un carcinome non invasif des canaux se trouvant proches du mamelon se traduisant par des lésions qui ressemblent à de l'eczéma.^{8 9}

- Les autres formes rares de carcinomes invasifs sont les suivants : médullaire, mucineux, tubuleux, papillaire. ⁹
- D'autres cancers du sein beaucoup plus rares : sarcomes, tumeurs phyllodes, lymphomes. ⁵
- Le cancer inflammatoire : les cellules cancéreuses bloquent les vaisseaux lymphatiques et provoquent une inflammation rendant le sein érythémateux, chaud, tendu et douloureux. Il est beaucoup plus rare mais assez agressif. ¹⁰

I.2.2 Classification TNM

Ce système permet d'attribuer un stade clinique pré-thérapeutique mais également un stade anatomopathologique post-chirurgical.

Pour cette classification nous regardons 3 critères :

- La taille de la tumeur (T) : T0 (tumeur non palpable) à T4 (tumeur avec extension à la paroi thoracique ou la peau)
- L'invasion des ganglions lymphatiques (N) : N0 (pas d'envahissement ganglionnaire) à N3 (envahissement ganglionnaire important)
- La propagation métastatique (M) : M0 (absence de métastases à distance) ou M1 (présence de métastases à distance)

On en déduit 5 stades allant de 0 à 4.

Le stade 0 correspond à un carcinome non invasif in situ alors que les stades 1 à 4 correspondent à un cancer du sein invasif. ¹¹

I.2.3 Classification en fonction du sous typage moléculaire

Pour cette classification on s'intéresse à l'aspect moléculaire :

- RH : présence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR) au niveau du sein. On établit alors une sous-catégorie de cancer du sein ER + ou PR +. Ceci est une valeur prédictive de réponse à l'hormonothérapie.
- HER2 : récepteur transmembranaire de la famille des tyrosines kinases qui se trouve sur les cellules du sein. Il fixe le facteur de croissance épidermique EGF et active les voies de signalisation engendrant ainsi la multiplication des cellules. Dans les cancers HER2 +, ce dernier facteur est surexprimé ce qui engendre une multiplication excessive des cellules cancéreuses.
- BRCA1 et 2 : ce sont des anti-oncogènes, c'est-à-dire qu'ils codent pour des protéines dites suppressives de tumeurs. Chez certaines patientes ces gènes sont mutés et ces mutations sont héréditaires, entraînant ainsi une forte augmentation du risque de développer un cancer du sein (57 % pour le BRCA1 et 49 % pour le BRCA2).¹²

I.3 Les facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques.

I.3.1 Les facteurs de risque intrinsèques

- Le sexe : dans 99 % des cas ce cancer concerne les femmes, seulement 1% des personnes touchées par cette maladie sont des hommes.
- L'âge : plus l'âge augmente, plus le risque de développer un cancer du sein augmente, le risque maximal se situant entre 65 et 74 ans.
- L'hérédité et les prédispositions génétiques : ¼ des cancers du sein sont liés à des antécédents familiaux. Dans 5 à 10% des cas le cancer est lié à une mutation du BRCA 1 ou 2.
- Les facteurs de reproduction : puberté précoce, âge tardif de première grossesse, faible parité et ménopause tardive augmentent également le risque.^{5 12}

I.3.2 Les facteurs de risque extrinsèques

- La situation géographique : l'incidence est plus importante dans les pays développés

- Le statut socio-professionnel : le risque augmente avec l'évolution du statut socio-professionnel
- Le mode de vie : le surpoids, le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque avérés.
- Les hormones exogènes : contraception orale et traitement hormonal substitutif sont également associés au risque de cancer du sein. ^{5 12}

I.4 Diagnostic

I.4.1 Examen Clinique

Interrogatoire de la patiente : on va recueillir des informations sur la patiente comme par exemple :

- Ses antécédents personnels et familiaux
- La prise éventuelle de traitement oestroprogestatif ou progestatif
- Ses comorbidités et traitements chroniques
- Son statut ménopausique

Observation : on recherche des signes cliniques avec un examen visuel du sein (rougeurs, ulcérations, changements de forme, écoulements...)

Palpation : on cherche le nodule par un examen manuel des seins afin de le caractériser par sa taille, sa forme, sa consistance, sa mobilité... La palpation se fera également sous les aisselles ainsi qu'au niveau claviculaire, endroits où se situent les ganglions lymphatiques. ^{5 13}

I.4.2 Imagerie

La mammographie est l'examen de référence et est aussi réalisée pour le dépistage. C'est une technique utilisant les rayons X qui va nous permettre d'attribuer une classification ACR aux images : on classe les images (ACR 1 = mammographie normale à ACR 5 = anomalie évocatrice de cancer) en fonction de la suspicion de malignité. ¹⁴

L'échographie est une technique utilisant les ultrasons, elle est utilisée en complément de la mammographie, elle va servir à en savoir plus sur la nature de la tumeur.

L'IRM est plus rarement utilisée en cas de doute sur l'échographie et la mammographie. Elle détecte la néoangiogenèse de la tumeur grâce aux sels de gadolinium. ⁷

I.4.3 Prélèvements

Cytoponction : prélèvement de quelques cellules de la tumeur à l'aide d'une aiguille très fine, sous échographie, c'est simple et rapide.

Microbiopsie : cette fois on prélève un petit échantillon de la tumeur (20 mg environ) sous anesthésie locale et le but est d'explorer masses ou opacités.

Macrobiopsie : l'aiguille est plus large, on obtient un prélèvement encore plus volumineux (35 à 95 mg) qui va nous servir pour l'analyse des microcalcifications.

Ces prélèvements ont pour but principal de caractériser les cellules cancéreuses : surexpression ou non des récepteurs hormonaux et/ou de la protéine HER2. ⁷

I.4.4 Bilan d'extension métastatique :

Une fois le diagnostic confirmé, on peut avoir recours au bilan d'extension métastatique pour rechercher une éventuelle dissémination de la maladie. Certains organes sont plus à risque de métastases que d'autres, c'est le cas des os (70% des cas), du foie, du cerveau et des ganglions lymphatiques. Les examens pratiqués peuvent être les suivants : radiographie thoracique, scintigraphie osseuse, PET scan ou bien IRM cérébrale. ⁵

Pour finir, suite au bilan diagnostic initial on va évaluer des critères prédictifs de réponse au traitement et des critères pronostiques :

- Les critères prédictifs de réponse au traitement : ils sont identifiés grâce à l'examen anatomopathologique qui permet de confirmer l'expression des récepteurs hormonaux (sensibilité à l'hormonothérapie) et/ou de la protéine HER2 (sensibilité à la thérapie ciblée pour le récepteur HER2)
- Les critères pronostiques : ils permettent de prédire le risque de rechute et sont évalués par l'examen clinique et anatomopathologique de la patiente. ^{7 14}

I.5 Stratégie thérapeutique

Voici les principaux traitements utilisés :

- Traitement chirurgical : mastectomie totale ou tumorectomie
- Radiothérapie : irradiation postopératoire de la glande mammaire et/ou irradiation de certaines aires ganglionnaires
- Chimiothérapie
- Traitement hormonal : si la tumeur est hormonosensible
- Thérapies ciblées

La stratégie thérapeutique est adaptée en fonction de chaque type de cancer. ⁷

I.5.1 Cancer du sein in situ

Selon la situation on pourra avoir recours soit à une mastectomie totale soit à une chirurgie conservatrice (tumorectomie) avec possiblement un curage axillaire. On pourra poursuivre par de la radiothérapie.

On terminera éventuellement par une chirurgie reconstructrice. ^{14 15}

I.5.2 Cancer du sein infiltrant

Selon la situation clinique on pourra proposer soit :

- Un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'anthracyclines +/- un anticorps monoclonal, (le trastuzumab), si on est face à un cancer HER2 + , suivi d'une exérèse chirurgicale (le trastuzumab sera poursuivi après l'opération pour une durée totale de un an le cas échéant).
- Une chirurgie première suivie d'un traitement adjuvant, toujours avec taxane et anthracycline +/- trastuzumab suivie possiblement d'une radiothérapie.

Enfin, on aura une hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans : tamoxifène pour les femmes non ménopausées ou inhibiteur de l'aromatase pour les femmes ménopausées. ^{14 15 16}

I.5.3 Cancer du sein métastatique

On va avoir plusieurs cas possibles :

- Pour les cancers du sein HER2 +, RH - : en première ligne on aura un double blocage anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) associé à un taxane. En deuxième ligne on aura le trastuzumab emtansine et en troisième ligne on aura lapatinib + capecitabine
- Pour les cancers du sein HER2 +, RH + : en première ligne on aura de la chimiothérapie associée à un blocage anti-HER2 puis de l'hormonothérapie. En deuxième ligne on aura de l'hormonothérapie (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase selon l'âge de la patiente) associée à un anti-HER2.
- Pour les cancers HER2 -, RH - : ce sera de la chimiothérapie avec en général anthracyclines et taxanes selon les traitements antérieurs.
- Enfin pour les cancers HER2 -, RH + : on aura en première ligne de l'hormonothérapie seule ou en association à une thérapie ciblée (Palbociclib, Ribociclib, Abémaciclib). En deuxième ligne on aura un anti-aromatase (exemestane) associé à l'évérolimus. Si on a une hormonorésistance on passera finalement sur de la chimiothérapie. ^{15 16}

Le résumé de la stratégie thérapeutique est présenté dans la figure n°2. ¹⁴

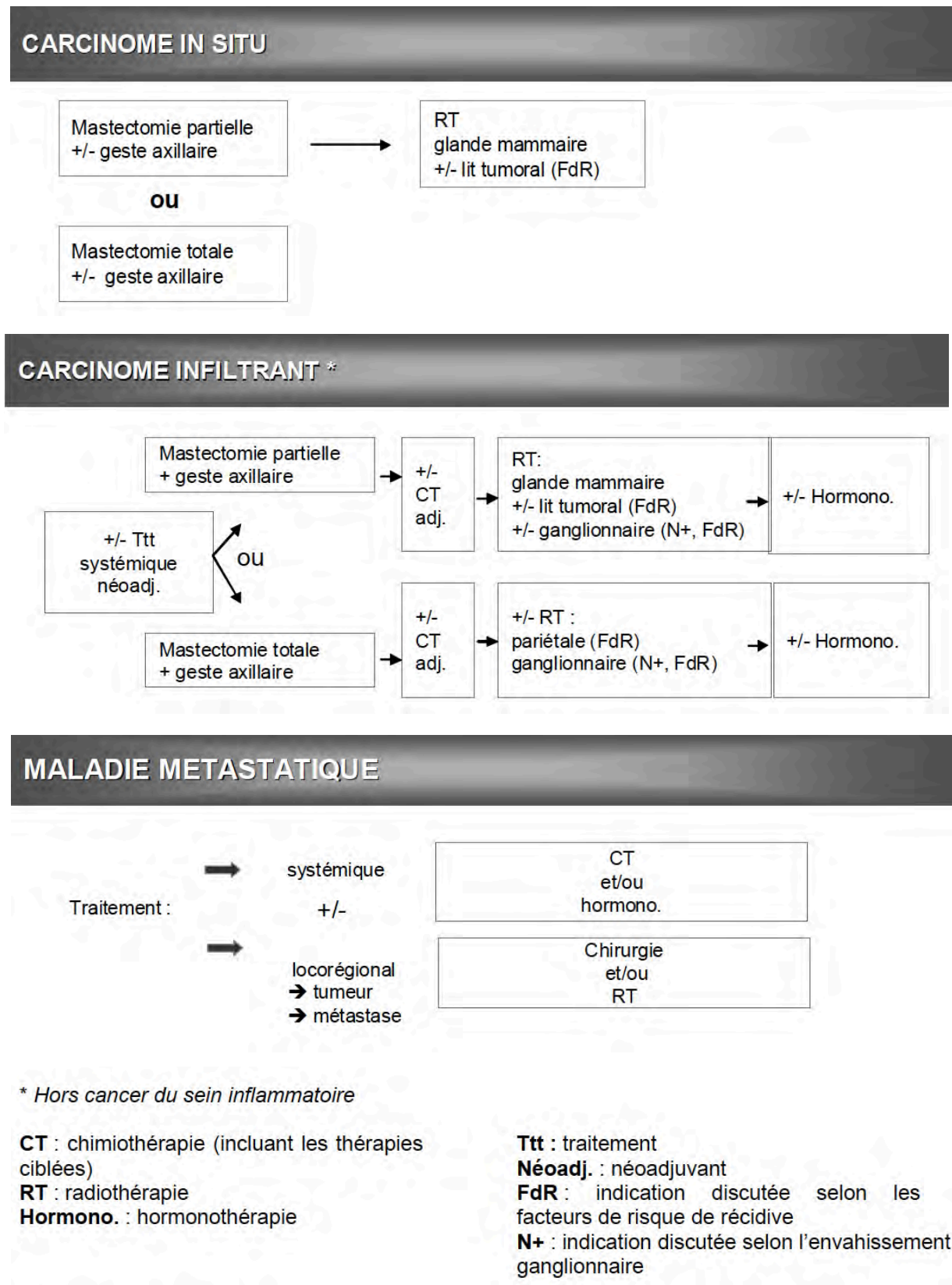


Figure 2 : Principe de la prise en charge thérapeutique ¹⁴

PARTIE II : LE PALBOCICLIB
(IBRANCE®)

II.1 La molécule

Le Palbociclib (C₂₄H₂₉N₇O₂), représenté sur la figure n°3 est une molécule lipophile avec un log P = 0,99. Elle est soluble à pH inférieur à 4. ¹⁷

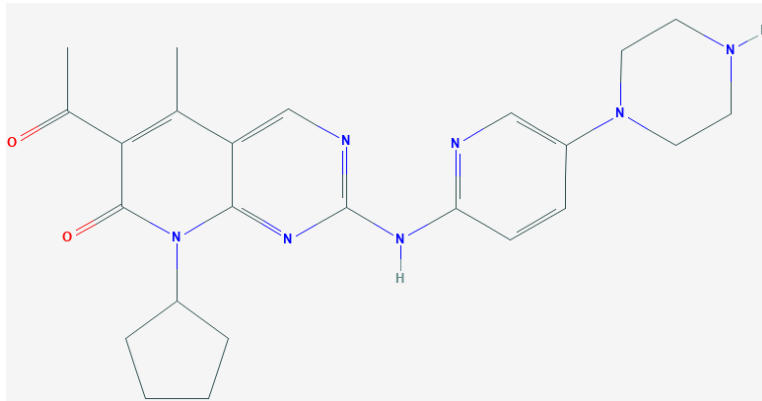


Figure 3 : Structure du Palbociclib ¹⁷

II.2 Mécanisme d'action

Rappel du cycle cellulaire : Lors du cycle cellulaire, les kinases 4 et 6 (associées à la cycline D) phosphorylent la protéine Rb, cette dernière devient inactive et ne peut pas se complexer au facteur de transcription (E2F) qui se retrouvera donc sous forme libre et pourra alors contrôler l'expression des gènes afin de faire rentrer les cellules en phase S. La protéine Rb est dite « suppressive de tumeur », c'est-à-dire que lorsqu'elle est active, elle agit comme un régulateur négatif de la prolifération cellulaire et empêche donc la division des cellules s'il y a une altération de l'ADN.

Mais dans certains cancers et notamment le cancer du sein, ce système est altéré, faisant de lui une cible importante des traitements anti-cancéreux. ¹⁸

Le Palbociclib (IBRANCE®) fait partie des nouveaux traitements appartenant aux thérapies ciblées. C'est un inhibiteur réversible de ces kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4 et CDK 6).

Sur la figure n°4 est présenté le mécanisme d'action du Palbociclib : en inhibant ces kinases, il n'y a pas de phosphorylation de la protéine Rb, cette dernière va donc être active et ne pourra

pas libérer le facteur E2F qui ne pourra pas faire rentrer les cellules en phase S. Toute cette réaction engendrera donc un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et donc l'arrêt de la prolifération des cellules cancéreuses.¹⁹

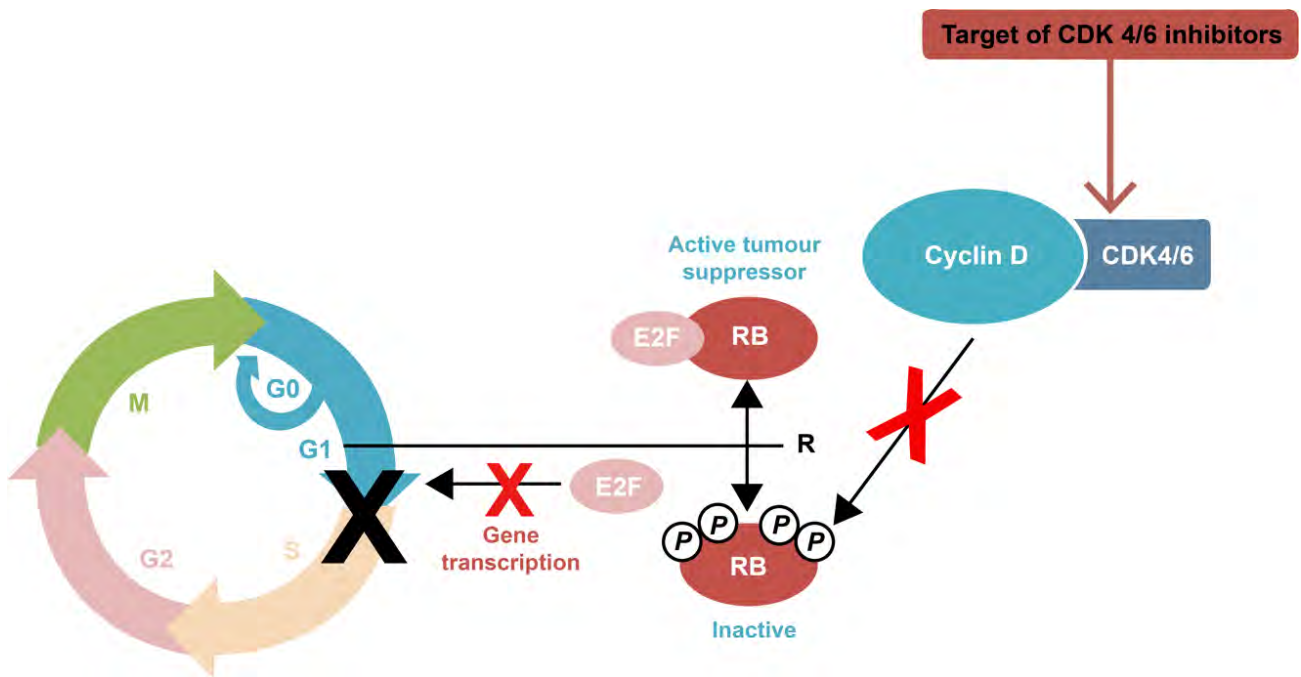


Figure 4 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4 et CDK 6¹⁹

Cependant, le blocage de ce système par le Palbociclib a lieu dans beaucoup de cellules de l'organisme, engendrant ainsi la diminution non souhaitée des cellules « normales » et conduisant à l'apparition d'effets indésirables importants (comme par exemple la neutropénie).

II.3 Les indications

Le Palbociclib sera utilisé dans le cadre d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique (HER2). Il sera utilisé en association :

- avec un inhibiteur de l'aromatase
- avec le fulvestrant chez les femmes ayant déjà été traitées par hormonothérapie

Chez les femmes en pré/péri-ménopause, l'hormonothérapie sera utilisée en association avec un agoniste de l'hormone de libération de la luéinostimuline (LH-RH).

Le Palbociclib est remboursé à 100% par la sécurité sociale à condition de rentrer dans l'indication précédente et d'être une femme ménopausée, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Ce médicament est disponible à l'officine de ville mais est soumis à une prescription hospitalière, établie par un spécialiste en oncologie et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. ²

II.3.1 En association au Létrozole

L'essai clinique PALOMA-2 a été réalisé dans le but d'évaluer l'efficacité du Palbociclib associé au Létrozole. C'est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative vs placebo, réalisée en 2017. Il y avait deux groupes de patientes : 444 patientes étaient sous Palbociclib et Létrozole, 222 patientes étaient sous Létrozole et placebo.

Toutes les femmes étaient ménopausées, non traitées au préalable pour leur maladie métastatique ou avancée.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. La survie globale était le critère secondaire. ²⁰

Résultats :

Les courbes de survie sans progression, sont présentées dans la figure n°5.

On observe une augmentation significative de la survie sans progression (PFS pour Progression Free Survival) dans le groupe Palbociclib/Létrozole (PFS médiane = 27,6 mois, IC à 95% : 22,4–30,3) par rapport au groupe placebo/Létrozole (PFS médiane = 14,5 mois, IC à 95% : 12,3–17,1). ²⁰

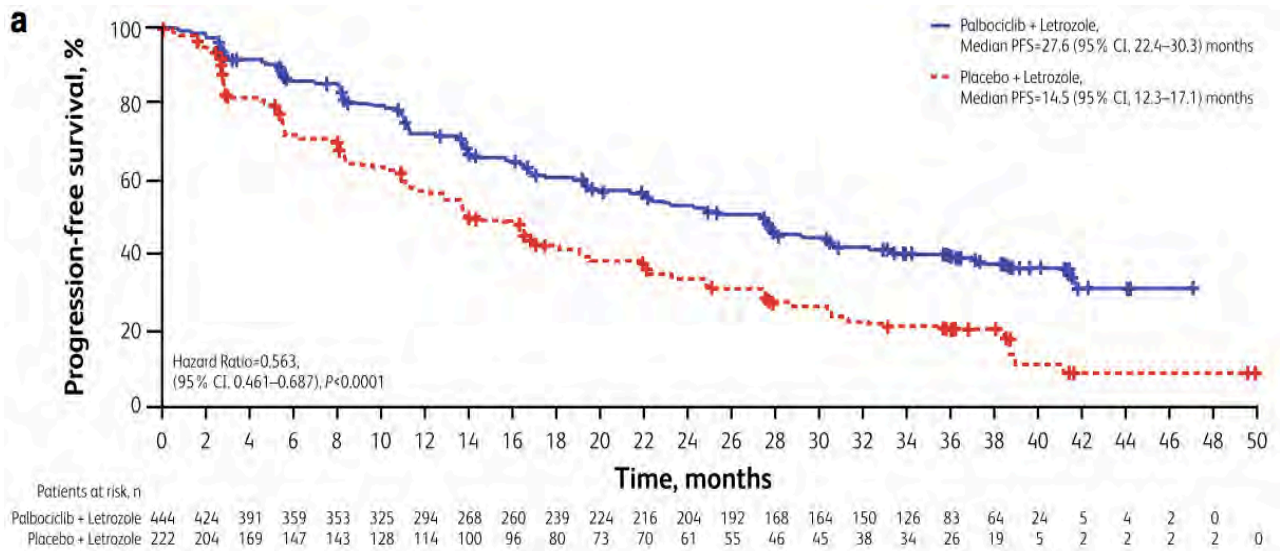


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Étude PALOMA-2 (31 mai 2017) ²⁰

Suite à cette étude, la commission de transparence a apporté un avis favorable au remboursement du Palbociclib en association au Létrozole chez les femmes ménopausées, avec un cancer du sein avancé ou métastatique sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. ²¹

Concernant la survie globale, les résultats ne sont pas encore disponibles. ²⁰

II.3.2 En association au Fulvestrant

L'essai clinique PALOMA-3 a été réalisé dans le but d'évaluer l'efficacité du Palbociclib associé au Fulvestrant. C'est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative vs placebo, réalisée en 2015. Il y avait deux groupes de patientes : 347 patientes étaient sous Palbociclib et Fulvestrant, 174 patientes étaient sous Fulvestrant et placebo.

Toutes les femmes avaient au moins 18 ans, ayant progressé sous traitement endocrinien ou étant en rechute de leur traitement. Chez les femmes en pré/péri ménopause, un traitement par Goséreliné était ajouté. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. La survie globale était le critère secondaire. ²²

Résultats :

Sur la figure n°6 se trouve le pourcentage de survie sans progression (%) en fonction des mois.

On observe une augmentation significative de la survie sans progression dans le groupe Palbociclib/Fulvestrant (PFS médiane = 9,5 mois, IC à 95% : 9,2-11) par rapport au groupe placebo/Fulvestrant (PFS médiane = 4,6 mois IC à 95 % : 3,5-5,6).²²

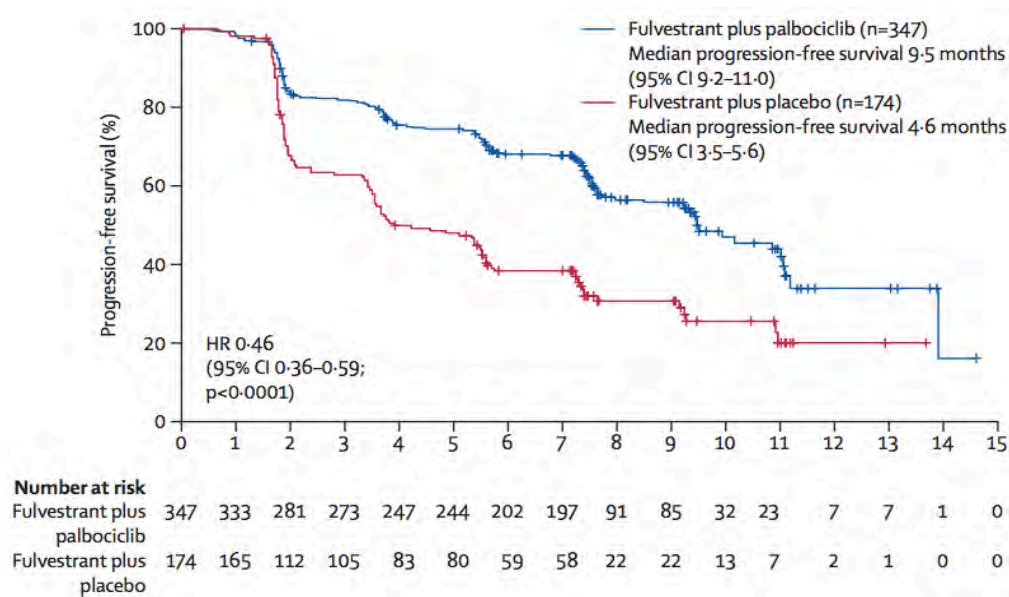


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Etude PALOMA-3 (au 23 octobre 2015)²²

Suite à cette étude, la commission de transparence a donné un avis favorable au remboursement du Palbociclib en association au Fulvestrant chez les femmes ménopausées ayant déjà été traitées par hormonothérapie, avec un cancer du sein avancé ou métastatique sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.²¹

Concernant la survie globale, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

22

II.3.3 En association à l'Exemestane ou à l'Anastrozole

Une étude de phase II a été réalisée en Allemagne afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la qualité de vie des patientes pour l'association Palbociclib/Exemestane et Palbociclib/Anastrozole. 66 patientes ont reçu le schéma thérapeutique Palbociclib/Anastrozole et 64 patientes ont reçu le schéma thérapeutique Palbociclib/Exemestane. Le critère de jugement principal était le taux de bénéfice clinique, c'est-à-dire qu'on évalue l'éventuelle incidence positive de l'association

Palbociclib/Exemestane ou Palbociclib/Anastrozole sur la pathologie, se traduisant par un ou des résultats cliniques significatifs, mesurables et pertinents pour le patient, y compris des résultats en matière de diagnostic. Une incidence positive sur la prise en charge de la santé du patient ou sur la santé publique est également analysée.

Les critères secondaires étaient le taux de réponse globale, le taux de contrôle de la maladie et la qualité de vie. ²³

Résultats de l'étude ING2-B :

- Les taux de bénéfice clinique étaient de 73% pour l'association Palbociclib/Anastrozole et de 70% pour l'association Palbociclib/Exemestane.
- Les taux de réponse globale étaient respectivement de 49% et 41% pour les associations Palbociclib/Anastrozole et Palbociclib/Exemestane.
- Les taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 81% et 84% pour les associations Palbociclib/Anastrozole et Palbociclib/Exemestane. ²³

Cette étude est la seule à apporter des données concernant ces associations, l'AMM a donc extrapolé les résultats de l'étude PALOMA-2 à tous les inhibiteurs de l'aromatase rendant ainsi possible l'association du Palbociclib à ces inhibiteurs. Mais par manque d'études, la commission de transparence a donné un avis défavorable au remboursement du Palbociclib en association à l'Exemestane ou à l'Anastrozole. ²¹

II.4 Pharmacocinétique

II.4.1 Absorption

La Concentration maximale moyenne (C_{max}) est obtenue entre 6 et 12 h (T_{max}). La biodisponibilité, c'est-à-dire la proportion du médicament qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée est de 46%. L'état d'équilibre, c'est-à-dire lorsque la concentration d'équilibre se trouvant entre une C_{min} et une C_{max} constante est atteinte dans les 8 jours après une utilisation quotidienne. ²⁴

La concentration maximale du Palbociclib et l'aire sous la courbe inférieure augmentent lorsqu'il est ingéré avec un repas et notamment un repas riche en graisse car c'est une molécule lipophile.

II.4.2 Distribution

Il est fixé à 85% au niveau du sang sur les protéines plasmatiques et sera capté par les hépatocytes.²⁴

II.4.3 Métabolisation

Le métabolisme est principalement hépatique avec la sulfonation et l'oxydation en réactions principales. Le principal métabolite excrété dans les selles est l'acide sulfamique du Palbociclib. Le CYP3A4 et le SULT2A1 sont les acteurs principaux de ce métabolisme.²⁴

II.4.4 Élimination

La clairance orale est de 63 litres/heure. La demi vie d'élimination, c'est-à-dire le temps qu'il faut pour que la concentration diminue de moitié est de 28,8 heures.

La principale voie d'excrétion se fait par les fèces, mais peut également se faire par les urines.²⁴

II.4.5 Variabilité interindividuelle

La pharmacocinétique du Palbociclib peut varier d'un sujet à l'autre (c'est la variabilité interindividuelle).

Cette variabilité peut être réduite si l'on prend en compte plusieurs paramètres.

Le premier paramètre est celui de l'alimentation : une étude clinique de phase I réalisée en 2017 a montré que l'administration du Palbociclib avec un repas a augmenté son exposition et donc sa biodisponibilité chez un groupe de patients dont l'absorption était diminuée, réduisant ainsi la variabilité interindividuelle.²⁵

Le deuxième paramètre à prendre en compte est celui des interactions médicamenteuses (DDI en anglais pour Drug-Drug Interaction). Les DDI peuvent aussi bien concerner le métabolisme avec les cytochromes mais aussi les transporteurs avec la glycoprotéine P par exemple.

Lors d'une étude de suivi thérapeutique pharmacologique du Palbociclib réalisée chez 18 patientes, les concentrations sanguines résiduelles du Palbociclib ont été observées dans 2 différents groupes : un groupe avec des potentielles DDI et un groupe sans DDI.

Sur la figure n°7 sont représentées les concentrations sanguines du Palbociclib au jour 15 du traitement dans toute la cohorte (whole cohort), dans le groupe avec des DDI (cohort with potential DDI) et dans le groupe sans DDI (cohort without potential DDI).²⁶

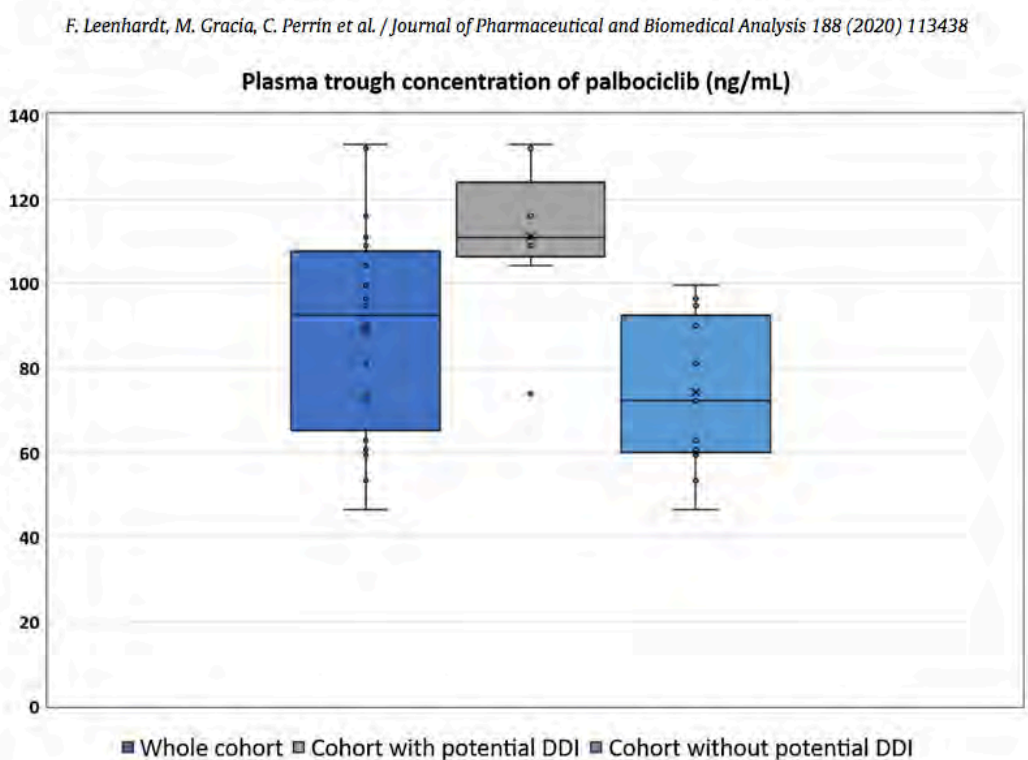


Figure 7: Exposition plasmatique au Palbociclib au jour 15 dans toute la cohorte (n=18) et dans les deux sous-groupes avec (n=7) et sans (n=11) DDI potentielles. Les croix noires représentent les valeurs moyennes arithmétiques de la sous-population et les cercles vides représentent les valeurs individuelles des patientes.²⁶

La Cmax moyenne était de 111,26ng/ml pour le groupe avec DDI contre 74,15ng/ml pour le groupe sans DDI, montrant ainsi une possible variabilité pharmacocinétique du médicament en fonction des autres médicaments/alternatives complémentaires administrés.²⁶

En effet, le Palbociclib est un médicament substrat du CYP3A4 et de la protéine BCRP et pourra alors s'accumuler dans le sang si on administre en même temps des inhibiteurs de ces deux transporteurs qui s'opposent à l'absorption des médicaments, provoquant ainsi un surdosage du médicament et donc une toxicité. C'est ce que nous essaierons d'évaluer dans notre étude clinique.

II.5 Interactions médicamenteuses

II.5.1 Avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4

Les cytochromes P450 sont des enzymes responsables des réactions d'oxydoréduction permettant la métabolisation de beaucoup de molécules et notamment des médicaments. Le cytochrome P3A4 est majoritaire et est présent principalement au niveau du foie.²⁷

Le Palbociclib est un substrat de cette protéine :

- Avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (multiples doses de 200 mg d'itraconazole) on a obtenu une augmentation significative de l'Aire sous la Courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et de la Cmax. De ce fait, l'utilisation d'inhibiteurs puissants de ce cytochrome est déconseillée.
- Avec un inducteur du CYP3A4 (multiples doses de 600 mg de rifampicine) on a obtenu une diminution significative de l'ASC et de la Cmax. De ce fait, l'utilisation d'inducteurs puissants de ce cytochrome est déconseillée.²⁴

C'est également un inhibiteur faible du 3A4, c'est une variable à prendre en compte lorsque l'on doit administrer des médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de ce cytochrome.²⁴

Sur la figure n°8 sont représentées les interactions médicamenteuses impliquant le Palbociclib et le cytochrome P3A4 : au niveau de l'hépatocyte, le Palbociclib substrat du 3A4 verra son élimination augmentée si on est en présence d'un inducteur du 3A4 (c'est la flèche bleue), à contrario il verra son élimination diminuer et donc son accumulation augmenter si on est en

présence d'un inhibiteur du 3A4 (c'est la flèche rouge). En présence du Palbociclib, les médicaments substrats du 3A4 verront leur accumulation augmenter engendrant ainsi une toxicité (« Toxicity »).²⁸

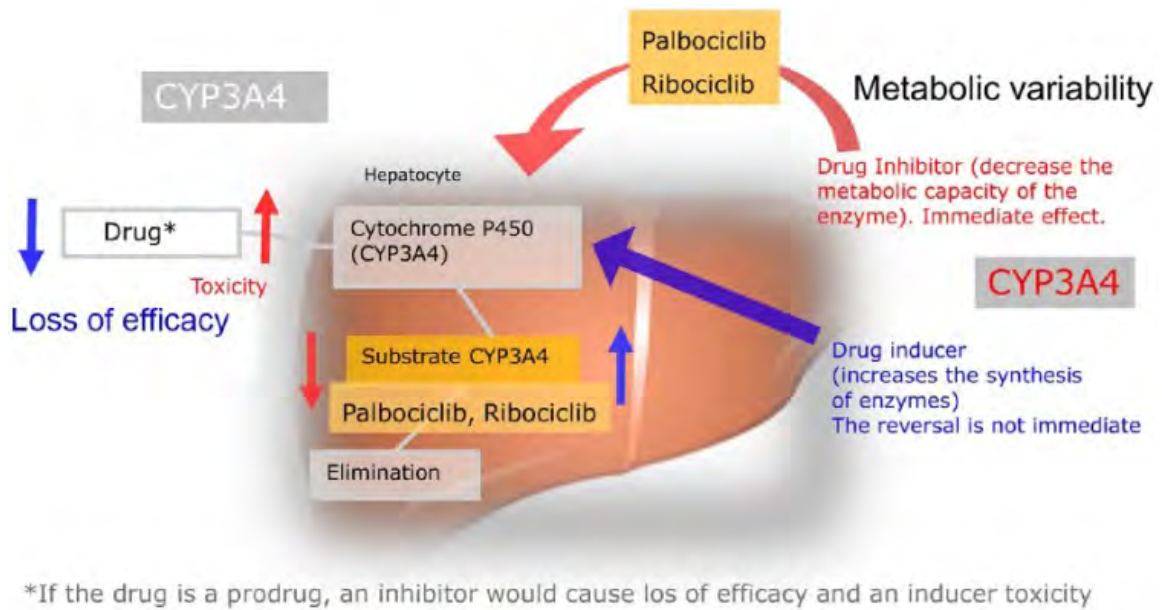


Figure 8 : Les mécanismes médicamenteux : interactions médicamenteuses avec le Palbociclib et le Ribociclib²⁸

II.5.2 Avec des inhibiteurs de la protéine BCRP

La protéine BCRP ou protéine de résistance au cancer du sein est une protéine codée par le gène ABCG2 présente au niveau de la membrane de beaucoup de cellules comme par exemple au niveau du rein, de l'intestin, du cerveau, du foie ou du placenta. Elle fait partie de la superfamille des transporteurs à cassette de liaison à l'ATP : ce sont des protéines transmembranaires qui utilisent l'ATP pour permettre le transport de molécules à travers la membrane cytoplasmique.²⁹

Cette protéine transporte principalement l'acide urique et les œstrogènes mais également les xénobiotiques et notamment les médicaments anti-cancéreux. Les médicaments substrats de cette protéine vont donc sortir de la cellule afin de se retrouver au niveau de la lumière intestinale, de la bile ou bien au niveau de l'urine. Ce mécanisme peut donc être responsable de la résistance aux médicaments anti-cancéreux en participant à leur élimination.²⁹

Sur la figure n°9 sont représentés les transporteurs transmembranaires au niveau de l'intestin, du foie, du rein et du cerveau. Les transporteurs en vert font partie des pompes à efflux de la famille ABC et ceux en bleu font partie de la famille SLC. ²⁸

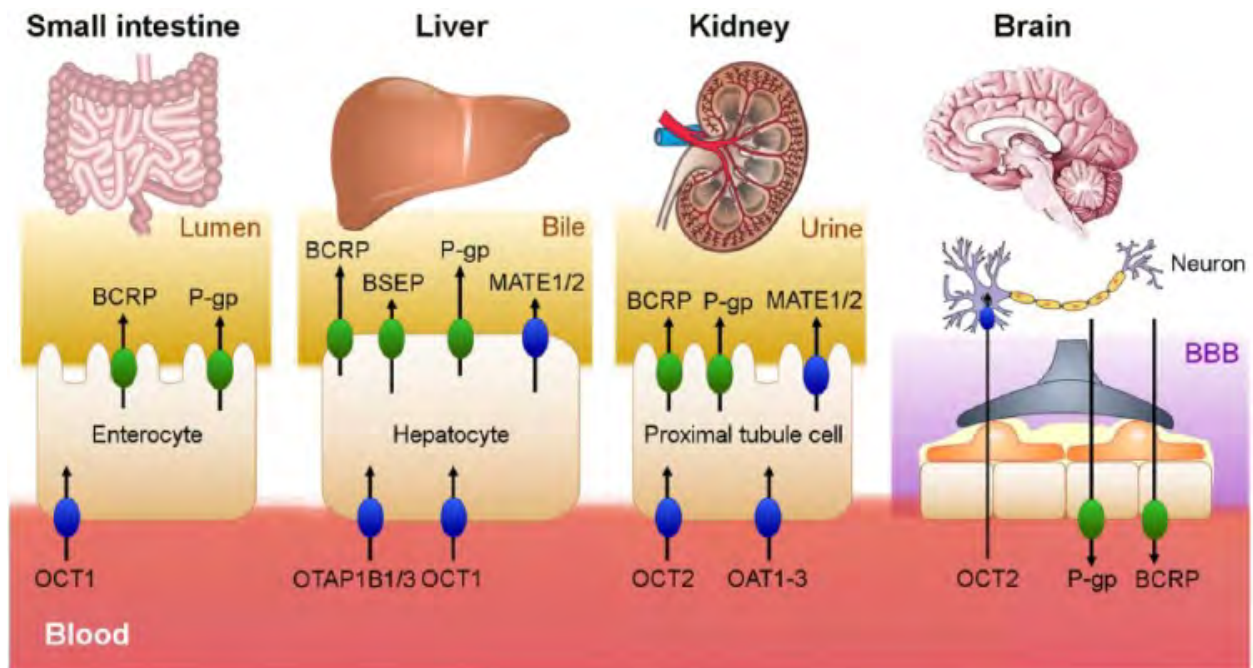


Figure 9 : Les transporteurs transmembranaires ²⁸

Le Palbociclib est un substrat de cette protéine BCRP et en présence d'un inhibiteur de cette dernière nous pouvons nous attendre à une accumulation du médicament engendrant donc une toxicité. ³⁰

Il peut également inhiber la BCRP entraînant ainsi des interactions médicamenteuses avec les médicaments substrats. ²⁸

II.5.3 Avec des inhibiteurs de la pompe à protons

Le Palbociclib est une base faible et est soluble à pH inférieur à 4, on peut donc s'attendre à une diminution de son exposition en présence d'un inhibiteur de la pompe à protons. Une étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'impact de ces IPP sur la concentration plasmatique du Palbociclib. ³¹

Résultats de l'étude :

- L'administration de plusieurs doses de Rabéprazole chez des patients à jeun a réduit l'ASC et la Cmax respectivement de 62 et 80%.
- L'administration de plusieurs doses de Rabéprazole en présence d'aliments modérément riches en graisses a permis de limiter l'impact de l'inhibiteur de pompe à protons sur l'absorption du Palbociclib car on a obtenu une diminution de 13% de l'ASC et une diminution de 40% de Cmax. ³¹

En conclusion, l'impact des IPP peut être limité en prenant le Palbociclib en mangeant. ³¹

II.6 Schéma thérapeutique

La première dose recommandée est de 125 mg une fois par jour. Ibrance® est à prendre pendant 21 jours, il y a ensuite une semaine de pause, donc un cycle correspond à 28 jours.

Le comprimé est à prendre à la même heure chaque jour et pendant les repas, afin d'optimiser son efficacité. ²

Nous avons deux schémas thérapeutiques possibles :

- Palbociclib/Létrozole : un comprimé de 2,5 mg de Létrozole sera pris par jour pendant 28 jours au cours ou en dehors des repas. ³²
- Ou Palbociclib/Fulvestrant : la dose de Fulvestrant à administrer est de 500 mg au J1, J15 et J29 puis elle sera de 500 mg une fois par mois. Il s'agit d'une injection intramusculaire lente dans le muscle fessier. ³³

En fonction des effets indésirables qu'il pourra y avoir on aura des adaptations posologiques avec réduction de dose à 100 mg par jour pour le premier pallier et on passera à 75 mg par jour pour le deuxième, si la posologie doit être abaissée à moins de 75 mg par jour car les effets indésirables sont encore trop importants alors on arrêtera le traitement. ²⁴

Les principaux effets indésirables sont les troubles hématologiques. Afin d'appréhender au maximum ces effets il y aura un suivi des numérations formule sanguine (NFS) avant le début du traitement et tout au long du traitement. En fonction de la numération absolue des

neutrophiles (NAN) on attribue un grade CTCAE (critères terminologiques communs pour les évènements indésirables) allant de 1 à 4. ²⁴

Dans le tableau n°1 sont représentées les modifications de posologies en fonction des toxicités hématologiques. Ce tableau peut s'appliquer à tous les évènements hématologiques toxiques sauf la lymphopénie. On attribue les grades comme ceci :

- Grade 1 : NAN : < limite inferieur normale-1500/mm³
- Grade 2 : NAN : 1000-1500/mm³
- Grade 3 : NAN : 500-1000/mm³
- Grade 4 : NAN < 500/mm³ ²⁴

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3 ^a	<p><u>Jour 1 du cycle :</u> Suspendre IBRANCE, jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2, et répéter la surveillance de la numération formule sanguine une semaine plus tard. Après récupération à un grade ≤ 2, instaurer le prochain cycle à la <i>même dose</i>.</p> <p><u>Jour 15 des 2 premiers cycles :</u> En cas de grade 3 au Jour 15, poursuivre IBRANCE à la <i>dose actuelle</i> pour terminer le cycle et répéter la surveillance de la numération formule sanguine au Jour 22. En cas de grade 4 au Jour 22, voir les recommandations de modifications posologiques pour le grade 4 ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération prolongée (> 1 semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante au Jour 1 des cycles ultérieurs.</p>
Grade 3 NAN ^b (< 1 000 à 500/mm ³) + Fièvre ≥ 38,5 °C et/ou infection	À tout moment : Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 4 ^a	À tout moment : Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

Tableau n°1 : Modifications posologiques d'IBRANCE® et prise en charge – Toxicités hématologiques ²⁴

II.7 Effets indésirables

Les affections hématologiques sont les plus fréquentes, il pourra y avoir : neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie et dans certains cas des neutropénies fébriles pourront avoir lieu.

Les autres effets indésirables fréquents seront :

- La diminution d'appétit et la fatigue
- Les troubles gastro-intestinaux avec stomatites, vomissements, nausées et diarrhées
- Les troubles cutanés avec alopecie, rash, ou sècheresse cutanée
- Une élévation des transaminases ²⁴

PARTIE III : ÉTUDE CLINIQUE

III.1 Introduction :

Comme décrit précédemment, le Palbociclib est un substrat du CYP3A4, il est donc à risque d'interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs de ce cytochrome. De nombreux médicaments sont inducteurs ou inhibiteurs de cette protéine mais les études d'interactions en développement clinique et donc les recommandations d'adaptation de posologie n'ont lieu qu'avec des inducteurs/inhibiteurs puissants or en pratique courante, ce sont des inducteurs/inhibiteurs modérés ou faibles que l'on rencontre le plus souvent. Il est donc intéressant de vérifier qu'il n'existe pas de surcroît de toxicité avec ces interactions faibles ou modérées.

De plus, en dehors de ces médicaments associés, des thérapeutiques alternatives et complémentaires peuvent également rentrer en jeu et être inductrices/inhibitrices du CYP3A4. Il n'existe pas d'études sur les interactions entre le Palbociclib et ces thérapeutiques alors que leur recours est de plus en plus fréquent en pratique courante. Il est donc important de vérifier que l'association d'Ibrance® à une ou plusieurs de ces thérapeutiques n'est pas associée à une augmentation de toxicité.

L'étude comportait donc un double objectif qui était :

- Tout d'abord d'évaluer l'impact des comédications avec des interactions médicaments-médicaments (DDI) notamment les médicaments inhibiteurs du 3A4 et du BRCP sur la toxicité du Palbociclib
- Ensuite d'évaluer l'impact des thérapeutiques alternatives et complémentaires inhibitrices du cytochrome P3A4 sur la toxicité du Palbociclib

III.2 Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique observationnelle

III.2.1 Caractéristiques des patientes

Toutes les patientes suivies à l'institut universitaire du cancer de Toulouse qui ont initié un traitement par Palbociclib que ce soit en association avec le fulvestrant ou un inhibiteur de l'aromatase entre le 29/03/2018 et le 10/07/2019 étaient incluses dans cette étude.

III.2.2 Données

Nous avons recueilli toutes les données avec le Dossier Patient Informatisé de l'Oncopole. Les premières données datent du 29/03/2018, la date de point de l'étude a été fixée au 05/11/2020 assurant ainsi au moins 3 mois de recul pour chaque patiente. Les données étaient les suivantes :

- Le numéro de dossier, le sexe, l'âge, le nom et le prénom de chaque patiente.
- Le traitement : la date d'initiation, la posologie à l'initiation, le type d'association (Fulvestrant ou inhibiteur de l'aromatase).
- La pathologie : les antécédents de traitements, le score OMS d'état général à l'initiation, ainsi que l'évolution de la maladie par date de progression (les données des patientes qui n'avaient pas progressé à la date de point ont été censurées)
- Des données de toxicité : les événements toxiques liés au Palbociclib ont été recueillis. Seuls les événements toxiques cliniquement pertinents ont été relevés. Un événement était considéré comme cliniquement pertinent s'il entraînait une concession posologique, une pause, ou un arrêt du Palbociclib.
- Des données de pharmacologie : recueil des comédications et des thérapeutiques alternatives et complémentaires associées au Palbociclib à l'initiation.

III.2.3 Analyse statistique

L'évaluation de l'influence des traitements associés sur la toxicité du Palbociclib a été évaluée par l'étude des corrélations entre la prise de traitements associés et l'incidence d'un événement toxique cliniquement pertinent durant le premier mois de traitement (par une régression logistique), mais également entre la prise de traitements associés et le délai d'apparition d'un événement toxique à tout moment durant le traitement (par un modèle de régression de Cox).

Voici les évaluations faites avec cette étude :

- Évaluation de la corrélation entre la prise de traitements chroniques (comédications) et l'apparition d'un événement toxique au premier cycle par une régression logistique

- Évaluation de la corrélation entre la prise de traitements chroniques (comédications) et l'apparition d'un évènement toxique à tout moment par un modèle de régression de Cox
- Évaluation de la corrélation entre la prise de TAC et l'apparition d'un évènement toxique au premier cycle par une régression logistique
- Évaluation de la corrélation entre la prise de TAC et l'apparition d'un évènement toxique à tout moment par une régression de Cox

La survie sans progression (PFS) a également été évaluée. Elle correspond au temps entre l'initiation du traitement par Palbociclib et la progression de la maladie. Nous avons donc également évalué la corrélation entre la prise de TAC et/ou la prise de comédications et la survie sans progression.

III.3 Résultats :

III.3.1 Population de l'étude

109 patientes répondant aux critères d'inclusion de notre étude ont été retrouvées. Leurs caractéristiques sont représentées dans le tableau n°2. Il n'y a que des femmes, l'âge médian est de 62 ans, 58 femmes (53,2%) étaient traitées avec le schéma thérapeutique Palbociclib/Fulvestrant et 51 femmes (46,8%) étaient traitées par le schéma thérapeutique Palbociclib/Létrozole.

Pour la majorité des patientes (89%) la posologie initiale était de 125mg.

Nous avons également relevé l'OMS à l'initiation lorsque cette donnée était renseignée, la majorité des patientes (84,4%) avait un grade OMS entre 0 et 1 à l'initiation.

Total patients	n = 109
Sexe	
Femmes	109
Age	
Médiane	62
Ecart interquartile	53-73
+ 75 ans	17
Type d'association n (%)	
Fulvestrant	58 (53,2)
Inhibiteur de l'aromatase	51 (46,8)
Posologie du Palbociclib à l'initiation n (%)	
75 mg	3 (2,75)
100 mg	9 (8,26)
125 mg	97 (89)
OMS à l'initiation n (%)	
0-1	92 (84,4)
>1	10 (9,17)
Pas d'indication sur l'OMS	7 (6,42)

Tableau n°2 : Caractéristiques des patientes traitées (n=109)

Dans le tableau n°3 sont représentés les traitements antérieurs au Palbociclib.

Pour 10% d'entre elles, Ibrance® était le traitement de première ligne.

Chirurgie, (mastectomie/tumorectomie)	
n (%)	62 (56,9)
Chimiothérapie (FEC, docetaxel, paclitaxel, anthracyclines, capecitabine, sels de platines)	
n (%)	75 (68,8)
Radiothérapie,	
n (%)	62 (56,88)
Anti-oestrogènes et apparentés, (fulvestrant, tamox)	
n (%)	55 (50,46)
Anti-aromatase, (letrozole, anastrozole, exemestane)	
n (%)	64 (58,71)
Agoniste LHRH	
n (%)	11 (10)
Palbociclib d'emblée	
n (%)	11 (10)

Tableau n°3 : Traitements antérieurs au Palbociclib

III.3.2 Durées de suivi

Dans le tableau n°4 sont représentées les données de suivi de traitement.

La médiane de durée de traitement est de 11,9 mois.

Pour 47,7% des patientes il y a eu un arrêt de traitement, ces arrêts sont principalement dus à une progression de la maladie ou à un décès et seulement 5 arrêts sont dus à la toxicité du traitement.

Durée du traitement (mois)	
Min	1
Médiane	11,9
Max	29,1
Nbr d'arrêts n (%)	52 (47,7)
Motifs d'arrêts n (%)	
Progression/décès	45 (86,54)
Toxicité	5 (9,62)
Perdu de vue	1 (1,92)
Refus du traitement	1 (1,92)

Tableau n°4 : Données de suivi du traitement

III.3.3 Description des toxicités

Dans le tableau n°5 sont représentés les évènements toxiques dus au traitement.

Les concessions (diminution de posologie), les pauses et les arrêts qui se sont produits à n'importe quel moment du traitement ont été relevés.

Concessions : 46 patientes (42,2%) ont eu au moins une concession de dose pour cause de toxicité, ces concessions sont dues à la neutropénie de grade 3 ou 4 pour 40 d'entre elles (86,95%).

Pauses : elles correspondent à une pause de traitement en plus de la semaine de pause habituelle. 48,6% des patientes de l'étude ont été concernées par ces pauses qui étaient toutes dues à une neutropénie.

Arrêts : 5 patientes ont dû arrêter le traitement pour cause de toxicité.

Évènements toxiques globaux (concessions, pauses, arrêts) : au total, 37 patientes (33,94%) ont eu une toxicité au premier cycle et 66 patientes (60,55%) ont eu une toxicité à n'importe quel moment du traitement.

Concessions de dose	
Concessions de dose à cause de toxicité n (%)	46 (42,2)
Types de toxicités n (% des concessions)	
Neutropénie	40 (86,95)
Soif intense et hyperacousie	1 (2,17)
Troubles hépatiques	2 (4,35)
Réaction allergique, éruption eczématiforme	1 (2,17)
Intolérance digestive	1 (2,17)
Thrombopénie	1 (2,17)
Pauses du traitement	
Pauses pour toxicité n(%)	53 (48,6)
Type de toxicité n(% des pauses)	
Neutropénie	53 (100)
Arrêts de traitement	
Arrêts pour toxicité n(%)	5 (9,62)
Types de toxicités :	
Asthénie et réaction allergique	1 (1,92)
Troubles digestifs, douleurs abdominales, déshydratation	1 (1,92)
Toxicité hématologique + digestive	1 (1,92)
Asthénie	1 (1,92)
Insuffisance médullaire	1 (1,92)
Évènements toxiques globaux (concessions + pauses + arrêts)	
Évènements toxiques 1 ^{er} cycle n (%)	37 (33,94)
Évènements toxiques quel que soit le moment n (%)	66 (60,55)

Tableau n°5 : Évènements toxiques dus au traitement

Nous avons également relevé la durée médiane de survie sans toxicité qui est de **2,87 mois**, [IC à 95% : 2,03-6,57]. Sur la figure n°10 est représentée la courbe de survie sans évènement toxique.

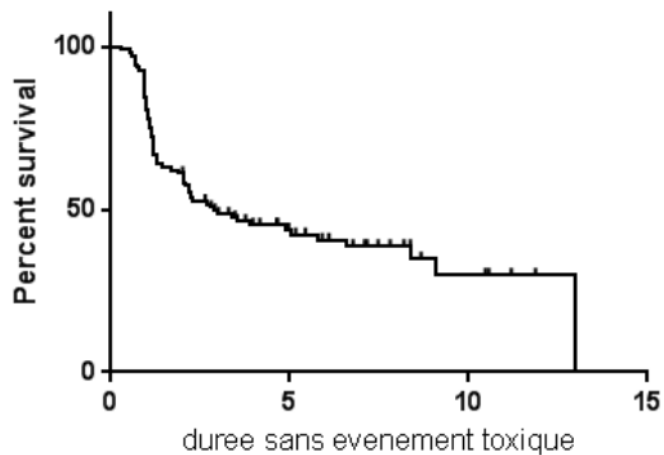


Figure 10 : % de survie en fonction de la durée sans toxicité

III.3.4 Description des Comédications

Le détail de toutes les comédications prises par les patientes est représenté dans le tableau n°6.

La médiane du nombre de comédications par patiente est de 5. Seulement 7 patientes prenaient des médicaments inhibiteurs du cytochrome P3A4 et 35 patientes prenaient des médicaments inhibiteurs de la protéine BCRP. Nous avons également réparti les différents traitements concomitants par classe thérapeutique, les analgésiques sont majoritairement représentés, en effet, 54 % des patientes prennent un médicament appartenant à cette classe.

Comédications	
n (total)	582
Moyenne par patiente	5,34
Médiane par patiente	5
[min-max]	[0-15]
Patientes avec des médicaments inhibiteurs du 3A4	
n (%)	7 (6,42)
Patientes avec des inhibiteurs BCRP	
n (%)	35 (32,11)
Patientes avec les comédications par classe n (%)	
Analgésiques	59 (54)
Psycholeptiques	42 (38,53)
Médicaments des troubles de l'acidité	36 (33,02)
Médicaments pour le traitement des désordres osseux	30 (27,52)
Suppléments minéraux	27 (24,77)
Psychoanaleptiques	26 (23,85)
Médicaments de la thyroïde	26 (23,85)
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	23 (21,10)
Béta-bloquants	23 (21,10)
Antithrombotiques	22 (20,18)
Thérapeutique endocrine	16 (14,68)
Corticoïdes à usage systémique	15 (13,76)
Diurétiques	15 (13,76)
Antiépileptiques	15 (13,76)
Hypolipidémiants	14 (12,84)
Vitamines	13 (11,93)
Antihistaminiques à usage systémique	13 (11,93)
Inhibiteurs calciques	12 (11,00)
Médicaments du diabète	11 (10,09)
Antiinflammatoires et antirhumatismaux	11 (10,09)

Médicaments de la constipation	10	(9,17)
Médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux	8	(7,34)
Antiémétiques et antinauséux	6	(5,50)
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	4	(3,67)
Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux	4	(3,67)
Médicaments en cardiologie	4	(3,67)
Préparations antianémiques	3	(2,75)
Antiparkinsoniens	2	(1,83)
Antigoutteux	2	(1,83)
Médicaments ophtalmologiques	2	(1,83)
Antihypertenseurs	1	(0,92)
Corticoïdes, préparations dermatologiques	1	(0,92)
Vasculoprotecteurs	1	(0,92)
Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	1	(0,92)
Anesthésiques	1	(0,92)
Médicaments urologiques	1	(0,92)
Topiques pour douleur articulaire et musculaire	1	(0,92)
Immunosuppresseurs	1	(0,92)

Tableau n°6 : Description des comédications

Dans le tableau n°7 est représenté le détail des inhibiteurs du cytochrome P3A4 et des inhibiteurs de la protéine BCRP. Sur les 7 patientes prenant des inhibiteurs du 3A4, 5 patientes étaient sous Amlodipine, 1 patiente était sous Quétiapine et 1 patiente prenait de l'Amiodarone. Le tableau des inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P3A4 correspond à l'annexe 1. Sur les 35 patientes prenant des inhibiteurs de la protéine BCRP, 11 patientes prenaient du Furosémide, médicament le plus représenté. Le tableau des inhibiteurs de la protéine BCRP correspond à l'annexe 2.

Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4	
n (total)	3
Nombre total de patientes n (%)	7 (6,42)
Nombre de Patientes par médicaments n	
Amlodipine	5
Quétiapine	1
Amiodarone	1
Inhibiteurs de la protéine BCRP	
n (total)	15
Nombre total de patientes n (%)	35 (32,11)
Nombre de Patientes par médicaments n	
Furosemide	11
Pantoprazole	10
Oméprazole	8
Spironolactone	4
Amlodipine	4
Fenofibrate	1
Rabéprazole	1
Térlflunomide	1
Clopidogrel	1
Glimepiride	1
Fexofenadine	1
Loperamide	1
Digoxine	1
Simvastatine	1
Amiodarone	1

Tableau n°7 : Description des comédications inhibitrices du CYP3A4 et de la protéine BCRP

III.3.5 Description des TAC

On entend par « Thérapeutiques alternatives et complémentaires » toutes les thérapeutiques qui ne font pas partie de la médecine dite conventionnelle et qui peuvent être utilisées en complément ou en alternance des médicaments/soins traditionnels, qui eux, sont utilisés de manière prédominante par le système de soin actuel. On compte, parmi ces traitements, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, la nutrithérapie.³⁴

Dans le tableau n°8 se trouve la description des thérapeutiques alternatives et complémentaires prises par les patientes. Au total, 40 TAC sont impliquées et la médiane est d'une par patiente. 24,8 % des patientes de notre étude prennent ces thérapeutiques, nous les avons classées par catégories, les compléments alimentaires sont les plus représentés.

TAC	
n (total)	40
Moyenne par patiente	1,58
Médiane par patiente	1
[min-max]	[1-6]
Patientes prenant des TAC	
n (%)	27 (24,8)
Patientes prenant des TAC inhibiteurs 3A4	
n (%)	9 (33,33)
Patientes prenant des TAC par catégories n (%)	
Compléments alimentaires	14 (51,85)
Plantes	13 (48,15)
Homéopathie	2 (7,40)
Probiotiques	1 (3,70)

Tableau n°8 : Description des TAC

Dans le tableau n°9 se trouve le descriptif des TAC inhibitrices du 3A4. 9 patientes prenaient des thérapeutiques probablement inhibitrices du 3A4. Les TAC concernées sont : le curcuma,

l'euphytose (valériane, ballote, aubépine, passiflore), l'arthronat (curcuma, glucosamine, chondroïtine, vitamine C, manganèse), la valériane, l'aloé vera, le polyglucan et le desmodium. Pour ces traitements alternatifs et complémentaires, des études principalement *in vitro* ont été réalisées afin d'analyser leurs effets sur ce cytochrome. Toutes les études sont recensées dans une base de données qui s'appelle le « Memorial Sloan Kettering cancer center »³⁵, c'est cette base qui a été utilisée pour classer les TAC comme inhibitrices.

TAC inhibitrices du cytochrome P450 3A4	
Nombre de TAC différentes n (total)	7
Nombre total de patientes n (%)	9 (33,33)
Nombre de Patientes par TAC n	
Curcuma	3
Euphytose	3
Arthronat	1
Valeriane	1
Aloé vera	1
Polyglucan	1
Desmodium	1

Tableau n°9 : Description des TAC inhibitrices du 3A4

III.3.6 Résultats statistiques

III.3.6.1 Toxicité au premier cycle par une régression logistique

Ce modèle statistique va nous permettre d'évaluer s'il y a une relation entre différentes variables qualitatives (Xi) et une variable qualitative Y. Ici, notre variable Y est l'apparition de toxicité (concessions, pauses ou arrêts) au premier cycle. Nos variables Xi sont les suivantes :

- L'âge
- Les personnes de plus de 75 ans
- Le type d'association : Fulvestrant ou inhibiteur de l'aromatase
- L'OMS
- La posologie initiale

- La présence d'un inhibiteur du cytochrome P3A4
- La présence d'un inhibiteur de la protéine BCRP
- La présence de TAC
- La présence de TAC inhibitrice du cytochrome P3A4

Nous avons donc analysé si une relation significative existait entre l'apparition d'une toxicité au premier cycle et toutes ces variables par une régression logistique. Cette relation est mesurée grâce à l'**odds ratio (OR)** qui est la probabilité qu'un évènement survienne divisé par la probabilité que cet évènement ne survienne pas. ³⁶

L'interprétation de l'OR se fait comme suit :

- OR significativement < 1 : la variable Xi est un facteur protecteur. Dans notre cas, ceci signifierait que la variable Xi est un facteur protecteur par rapport à l'apparition de toxicité au premier cycle
- OR non significativement différent de 1 : pas de relation entre la variable Xi et la variable Y
- OR significativement > 1 : la variable Xi est un facteur de risque par rapport à l'apparition de toxicité au premier cycle. ³⁶

La p value est là pour évaluer la significativité du test. Pour obtenir un résultat statistiquement significatif, elle doit être inférieure à 0,05.

L'intervalle de confiance à 95% permet de dire que si on refaisait le test, notre résultat aurait 95% de chance de se retrouver dans cet intervalle. ³⁶

Les résultats de cette analyse sont donc présentés dans le tableau n°10.

Aucun résultat statistiquement significatif n'a été observé, la probabilité de l'existence d'une relation entre les variables Xi et l'apparition d'une toxicité au premier cycle est très faible. Par exemple, si l'on prend la variable « présence de TAC », l'OR nous montre que cela serait potentiellement un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité au premier cycle mais la p value nous indique qu'on a 94 % de chance de se tromper dans notre analyse, ce n'est pas significatif.

Variable (Xi)	OR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Tout âge confondu	1,02	(0,98-1,05)	0,329
Plus de 75 ans	1,93	(0,66-5,56)	0,218
Type d'association F ou L	1,24	(0,56-2,78)	0,595
OMS	1,52	(0,36-5,76)	0,538
Posologie initiale	1,02	(0,98-1,08)	0,323
Inhibiteur 3A4	0,30	(0,016-1,88)	0,281
Inhibiteur BCRP	0,85	(0,35-1,97)	0,703
TAC	0,96	(0,37-2,38)	0,938
TAC inhibitrices 3A4	1,62	(0,38-6,53)	0,491

Tableau n°10 : Résultats statistiques d'une toxicité au premier cycle par une régression logistique

III.3.6.2 Toxicité à n'importe quel moment par régression de cox

Ce modèle statistique ressemble à la régression logistique, on veut également analyser la relation entre des variables Xi et une variable Y. Mais ici on étudie un risque de survenue d'un évènement en fonction du temps et des variables Xi. Dans notre cas, on regarde s'il y a un lien entre nos variables Xi et notre variable Y qui est la survenue d'une toxicité à n'importe quel moment du traitement. Afin de faire notre analyse on utilise **l'Hazard Ratio, l'intervalle de confiance et la p value.**

Les résultats sont décrits dans le tableau n°11. Là encore, aucun résultat n'a été statistiquement significatif. On peut juste relever que pour le paramètre « personnes de plus de 75 ans » on a un HR > 1, cette variable serait donc un facteur de risque vis-à-vis de l'apparition de toxicité à n'importe quel moment du traitement et on aurait 93% de chance que notre analyse soit juste.

Variable Xi	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Tout âge confondu	1,00	(0,98-1,03)	0,488
Plus de 75 ans	1,81	(0,98-3,33)	0,072
Type d'association F ou L	0,86	(0,53-1,39)	0,536
OMS	1,47	(0,67-3,24)	0,363
Posologie initiale	1,02	(0,99-1,05)	0,147

Inhibiteur 3A4	0,51	(0,16-1,62)	0,202
Inhibiteur BCRP	0,95	(0,56-1,60)	0,835
TAC	0,80	(0,44-1,45)	0,451
TAC inhibitrice 3A4	0,99	(0,40-2,49)	0,996

Tableau n°11: Résultats statistiques de l'apparition d'une toxicité à n'importe quel moment par régression de cox

III.3.6.3 Survie sans progression (PFS) par régression de cox

Nous avons également cherché si une relation existait entre des variables Xi et une variable Y qui est la survie sans progression. Les variables Xi sont les suivantes :

- Présence d'un inhibiteur du 3A4
- Présence d'un inhibiteur BCRP
- Présence de TAC
- Présence de TAC inhibitrice du 3A4

Les résultats de cette analyse sont représentés dans le tableau n°12. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été obtenu, la probabilité qu'une relation entre les variables Xi et la survie sans progression existe est très faible.

Variable Xi	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Inhibiteur 3A4	0,38	(0,05-2,75)	0,257
Inhibiteur BCRP	0,32	(0,59-2,10)	0,748
TAC	1,01	(0,52-1,96)	0,986
TAC inhibitrice 3A4	0,92	(0,33-2,58)	0,876

Tableau n°12 : Résultats statistiques de la survie sans progression par régression de cox

III.4 Discussion-Conclusion

Dans cette étude nous avons évalué l'impact éventuel que pouvaient avoir les comédications et thérapeutiques alternatives et complémentaires sur la toxicité du Palbociclib. En effet, c'est un traitement qui nécessite une surveillance étroite tout au long du traitement à cause de la toxicité hématologique importante qu'il peut engendrer. Lors de notre étude, 42,2% des patientes ont bénéficié d'une concession de dose à cause de toxicité et pour la majorité d'entre elles cela était dû à la neutropénie. 48,6% des patientes ont eu recours à au moins une pause de traitement et pour la totalité des patientes cela était également dû à la neutropénie, enfin, nous avons obtenu une durée médiane de survie sans toxicité de 2,87 mois. Au total 60,55% des patientes de l'étude ont eu au moins un événement toxique.

Concernant les comédications chroniques associées, seulement 7 patientes prenaient des inhibiteurs du 3A4 et 35 patientes prenaient des inhibiteurs de la protéine BCRP. Concernant les TAC, 9 patientes prenaient des TAC inhibitrices du 3A4.

Les résultats statistiques de notre étude montrent qu'il n'y a pas d'impact significatif des comédications et TAC associées sur la toxicité du Palbociclib, seul la variable « âge > 75 ans » pourrait avoir un impact sur la toxicité du Palbociclib.

Il y a cependant plusieurs paramètres qui pourraient constituer une limite de l'étude et qui sont à prendre en compte. Tout d'abord, la trop petite taille de l'échantillon diminue la puissance de notre étude, en effet nous avons trop peu de patientes sous inhibiteurs du 3A4 pour pouvoir vraiment évaluer l'impact qu'ils ont sur le métabolisme du Palbociclib. De plus, les médicaments impliqués ne sont que des inhibiteurs faibles du 3A4, leur impact sur ce cytochrome est peut-être trop faible pour engendrer un effet sur le métabolisme d'Ibrance®. Concernant les TAC, l'évaluation de leur effet sur les cytochromes a été faite avec des études *in vitro*, des études *in vivo* permettraient d'approfondir les connaissances sur ces effets. De même, les propriétés inhibitrices de BCRP ne sont issues que d'études *in vitro* dont la pertinence clinique est inconnue. De plus, lors du recueil des données nous n'avions pas le plan de prise exact des patientes, en effet, si la patiente prend le Palbociclib en même temps que les inhibiteurs de BCRP on peut s'attendre à une augmentation de la toxicité mais si la patiente

respecte un délai suffisant entre les deux prises, l'impact sera moindre dans la mesure où l'interaction est attendue essentiellement lors de l'absorption digestive. D'autres paramètres peuvent rentrer en compte comme par exemple l'alimentation ou la forte variabilité interindividuelle du médicament.

Cette étude n'a donc pas permis de mettre en évidence un quelconque impact des comédications ou TAC associées sur la toxicité du Palbociclib. Il y a bien une toxicité évidente de ce médicament puisque la majorité des patientes ont eu au moins un évènement toxique durant l'étude mais celle-ci semble être imprévisible. Des études complémentaires permettraient d'approfondir ce sujet de discussion en prenant en compte les paramètres à modifier.

Malgré les limites de notre étude, il n'y aurait donc *a priori* pas de critères pour suivre de manière plus rapprochée certaines patientes par rapport à d'autres, en revanche on observe que plus d'une femme sur deux présente un évènement toxique cliniquement pertinent, ce qui justifie donc la mobilisation de tous les professionnels de santé pour l'accompagnement de ces patientes et notamment le pharmacien qui sera en contact avec la patiente pendant toute la période du traitement. Il aura un rôle essentiel à jouer aussi bien à l'initiation du traitement en rappelant à la patiente les modalités d'administration du médicament et les effets secondaires possibles mais également tout au long du traitement dans l'évaluation de l'observance et dans l'accompagnant des éventuelles difficultés dans sa vie quotidienne.

Annexes

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
acide valproïque							
amiodarone							
amprénavir							
bupropion							
célécoxibe							
chardon marie (silibinine)							
chloroquine							
chlorpromazine							
cimétidine							
ciprofloxacine							
citalopram							
clarithromycine							
clomipramine							
clopidogrel							
delavirdine							
desogestrel							
dihydroalazine							
diltiazem							
diphenhydramine							
disulfiram							
efavirenz							
érythromycine							
ésoméprazole							
éthynylestradiol							
felbamate							
fiécainide							
fluconazole							
fluoxétine							
fluvastatine							
flvoxamine							
gemfibrozil							
gestodène							
grapefruit							
halofantrine							
halopéridol							
imatinib							
indinavir							
irbésartan							
isoniazide							
itraconazole							
kétoconazole							
lévomépromazine							
losartan							
méthadone							
méthylprednisolone							
métronidazole							
miconazole							
moclobémide							
natéglinide							
néfazodone							
nelfinavir							
nifédipine							
nitrendipine							
norfloxacine							
oméprazole							
paroxétine							
phenylbutazone							
phénytoïne							
prométhazine							
propafénone							
quinidine							
risperidone							
ritonavir							
rofécoxibe							
roxithromycine							
saquinavir							
sertraline							
simvastatine							
tacrolimus							
terbinafine							
thioridazine							
topiramate							
venlafaxine							
vérapamil							
zafrlukast							

■ inhibiteur puissant
■ inhibiteur modéré

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450

	Basolateral transporters										Apical transporters										References
	OA					OC					OA					OC					
	T1	T3	T4	C1	C2	T2	T3	T4	C1	C2	T1	T3	T4	C1	C2	T2	T3	T4	C1	C2	
Gastrointestinal drugs																					
<i>Antisecretory agents</i>																					
Cimetidine	X	X						X	X							XX	XX				[20, 28, 101, 114, 115, 133, 134, 142, 154, 167, 204, 331, 349-359]
Famotidine	0	X				X					0	0	0			0	0	0			[112, 115, 154, 352, 354, 359-363]
Lansoprazole	XX	XX				XX					X	X				X	X				[178, 360, 363-370]
Nizatidine						X					0	0	0			0	0	0			[371, 372]
Omeprazole	XX	XX				X					X+	X	X			X	X	0	XX		[80, 139, 178, 364-368, 373-376]
Pantoprazole	X	XX				XX					0	0	0			0	0	0			[360, 364-369, 374]
Pirenzepine																					[167]
Rabeprazole						X					0	0	0			0	0	0			[365, 368, 372, 377-379]
Ranitidine	X										0	0	0			0	0	0	XX		[112, 115, 154, 349, 354, 356, 363, 372, 373, 380-386]
Tenatoprazole						X															[365]
<i>Antiemetics</i>																					
Diphenidol																X	0				[360, 372]
Domperidone						X					XX	X	X			X	X	X			[167, 173, 360, 375, 383, 387, 388]
Granisetron						X					X	X				X	X				[360, 367, 369, 390]
Meloclopramide	X	X				X					0	0	0			0	0	0			[360, 363, 369, 376, 386, 388, 389, 391-393]
Ondansetron																XX	XX				[149, 360, 372, 377, 394]
<i>Antispasmodic agents</i>																					
Dicycloverine																X					[377]
Mebeverine						X					X										[360, 377]
Propantheline						X					X					X					[360, 377, 386, 395]
<i>Antidiarrhetics</i>																					
Eluxadoline																					[396]
Loperamide	0	X									X					X	X				[167, 173, 178, 353, 360, 377, 397, 398]
Metabolism																					
<i>Vitamins</i>																					
5-MTHF	0	0									X										[22, 399]
Camitine	0										0	0				0	0				[133, 178, 204, 211, 214, 355, 373, 400-402]
Folate	X	0				0	0				0	0				0	0				[53, 360, 373, 387, 403-405]
Thiamine						X										XX	XX				[100, 134, 141, 142, 357, 400]
<i>Antidiabetics</i>																					
Anagliptin																					[406]
Canagliflozin	0	0									X										[407, 408]

	Basolateral transporters				Apical transporters												References
	OA		OC	OA TP4 C1	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P- 9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
	T1	T3															
Amiodipine				0									XX				[360, 370, 375, 388, 593, 594]
Bepridil									0								[391, 595]
Cilnidipine																	[596]
Diltiazem				0				X				X		XX		X	[129, 142, 154, 167, 172, 178, 192, 353, 357, 370, 387, 391, 392, 434, 500, 536, 594, 597]
Felodipine				0				0	0	XX		X					[360, 375, 379, 387, 500, 594]
Isradipine								X	0	X							[178, 192, 379, 500]
Mibefradil								0	X	X			XX				[363, 375, 379]
Nicardipine								X	0	X			XX			OX	[178, 188, 353, 356, 370, 379, 386, 387, 391, 593, 594, 597, 598]
Nifedipine	0			0				0	0	X		X				X	[181, 188, 353, 360, 363, 370, 379, 391, 434, 593, 594, 597, 599, 600]
Nimodipine								0		X		X					[360, 387, 391, 595]
Nitrendipine								0	0	X		XX					[178, 353, 360, 363, 369, 375, 594, 597]
Verapamil	X	X		X				X	X	X		X		XX		X	[53, 133, 141, 142, 154, 167, 178, 179, 188, 192, 204, 210, 211, 214, 278, 353, 355, 381–383, 391, 392, 398, 447, 499, 519, 520, 526, 597, 601–617]

	Basolateral transporters				Apical transporters												References
	OA		OC	OA TP4 C1	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P- 9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
	T1	T3															
Valsartan	X	XX		0				X				X					[27, 360, 620, 629, 634, 651, 652]
Others																	
Buflomedil				X													[360, 377]
Hydralazine				X					0								[360, 387, 500]
Moxonidine				X									0				[360, 369, 387, 653]
Ranolazine				XX								X	X	XX			[375, 654]
Endocrinology																	
Catecholamines																	
Adrenaline				X													[105, 108, 387]
Dopamine	0	0		X													[100, 105, 106, 108, 520]
Histamine	X	X		X								X	X				[100, 105, 350, 361, 520]
Noradrenaline				X								X	X				[100, 105, 108, 357, 536]
Serotonin				X								X	X				[100, 105, 108, 133, 357, 536]
Thyroid hormones																	
Triiodothyronine	X	X															[36, 655, 656]
Thyroxine		X								0							[36, 500, 656–658]
Corticosteroids																	
6β-hydroxycortisol	0																[659, 660]
Betamethasone				0					X	X							[171, 360, 387, 661]
Budesonide				X				0	X	X							[360, 379, 387, 500, 662]
Corticosterone				X	X			X	X	X		0		X			[108, 109, 142, 214, 357, 501, 518, 534, 536, 661, 663, 664]
Cortisol	0			0	0			0	0	0							[171, 665–667]
Cortisone										X				X			[171, 210, 360]
Dexamethasone	0			0	+	0	X	+	0	X		0		X			[171, 353, 360, 363, 387, 661, 665, 668–670]
Hydrocortisone	X	0		X	X			X	X	0	X						[360, 387, 500, 661, 669]
Methylprednisolone				X						X							[171, 382, 661, 671]
Prednisolone				X				0	0	0	X						[171, 360, 369, 382, 661]
Prednisone				X				0	0	0	0	X					[171, 178, 360, 387, 500, 526, 661]
Sex corticosteroids																	
DHEAS	X	X		X	+	X		X	0	0	0	0					[20, 25, 54, 83, 134, 178, 423, 501, 549, 620, 649, 670, 672]
Diethylstilbestrol				0	X			X	X	X		X					[178, 360, 387, 673]
Estradiol-17β-glucuronide	0	X		X	X			X	X	X		0			X		[20, 47, 49, 52, 56, 178, 612, 670, 674–676]
Estrone				X	X			0	0	X	+						[175, 357, 387, 388]
Estrone sulfate	X	XX		X	X			X	0	0	X	0			X		[20, 28, 30, 32, 38, 83, 134, 357, 501, 536, 549, 670, 677, 678]
17α-ethinylestradiol	0			X	0	0	0	X	0	X	X	X					[360, 369, 379, 500, 679]

	Basolateral transporters											Apical transporters											References
	Basolateral transporters						Apical transporters					Basolateral transporters						Apical transporters					
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	OC T2	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	OC T2	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA 2/M AT E2-EK	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A	OA TP 2	
Cephalaxin	X	X		0			X	X															[54, 134, 213, 372, 692, 697, 708]
Cephaloridine	X	X		X	X		X	X															[28, 29, 204, 213, 214, 392, 692, 698]
Cephalothin	XX	X																					[29, 54, 214, 692, 693, 698, 700]
Cephadrine	0			0																			[134, 213, 214, 697, 709]
Cloxacillin	XX	XX		0																			[360, 387, 692, 693]
Dicloxacillin	XX	XX																					[363, 379, 693]
Flucloxacillin	X																						[178, 281, 692]
Imipenem																							[710]
Meropenem				0	0																		[360, 387, 711]
Oxacillin							XX																[244, 693]
Penicillin	X	XX		0	X																		[10, 20, 30, 31, 46, 204, 213, 263, 360, 387, 392, 423, 429, 501, 672, 692, 712]
Piperacillin	XX	XX		0																			[281, 360, 387, 423, 692, 693, 710, 713]
Subbactam				0																			[360, 387, 423]
Tazobactam				0																			[360, 387, 693, 713]
Tebipenem																							[714]
Ticarcillin	X	X		0																			[392, 465, 547, 693, 715]
Tetracyclines																							
Doxycycline	X	0		0	0																		[360, 369, 387, 677]
Minocycline	X	0		0																			[677, 716]
Oxytetracycline	X	0		0	0																		[360, 387, 677]
Tetracycline	X			0																			[134, 139, 178, 360, 387, 423, 500, 677, 717]
Macrolides																							
Azithromycin				0																			[372, 387, 718-720]
Clarithromycin	0	0		0																			[191, 353, 360, 387, 720-722]
Erythromycin	0	0		0	0																		[174, 353, 363, 379, 386, 387, 447, 500, 723]
Leucomycin				X																			[360]
Roxithromycin	0	0		0																			[360, 387, 722, 724]
Fluoroquinolones																							
Cinoxacin	X																						[692]
Ciprofloxacin	X	XX		0																			[74, 128, 134, 139, 140, 272, 722, 725-730]
Enoxacin	X	X																					[140, 174, 310, 727, 731]
Fleroxacin																							[280]
Gatifloxacin		X																					[140, 726, 727]
Gemifloxacin																							[312, 386, 732]
Grepafloxacin	X			X																			[59, 100, 174, 214, 727, 731, 733-738]

	Basolateral transporters										Apical transporters										References
	Basolateral transporters					Apical transporters					Basolateral transporters					Apical transporters					
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2				
Ketoconazole	X	X	X	X	X	0	X	XX	X	XX	X	XX	X	X	X	X	X	[100, 128, 134, 140, 174, 204, 524, 577, 727, 731, 738-741]			
Micalofungin						XX	X										[174, 386, 727, 730]				
Miconazole				X				0		X							[372, 722, 727, 742, 743]				
Pentamidine				XX				X	X								[74, 140, 174, 372, 387, 423, 726, 727, 744]				
Posaconazole						0	X	XX									[74, 139, 155, 174, 204, 214, 692, 726, 730, 734, 745, 746]				
Voriconazole				X				X									[174, 178, 214, 734, 747, 748]				
<i>Antifungal agents</i>																					
Abacavir	0			XX				XX	X								[722, 743, 749, 750]				
Acyclovir	X	X	0	0	0	X											[351, 360, 387, 751-753]				
Adefovir	XX	X	0	0	0	0	0	0	0	0							[361, 363, 376, 692]				
Amprrenavir	0	0	X	X		0	0	X									[351, 753]				
Alazanavir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X							[188, 372, 379, 722]				
Cabotegravir	XX	XX															[372, 387, 722, 743, 754]				
Cidofovir	X			0	0	0	0	0	0								[122, 692, 755]				
Cobicistat	0	0	X	X		XX	XX	XX	X								[139, 360, 387, 722, 743]				
Dacatasvir	X	X	X	X		X		X									[722, 743]				
Darunavir				X		X	0	0	0								[139]				
Dasabuvir	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X							[756]				
Delavirdine						X		X		X+							[360, 373, 387, 423]				
Didanosine	X	X	0	0	0			0	0	0	XX	X					[360, 363, 387, 500, 757, 758]				
Dolutegravir	X	X	XX	XX	XX	X	X	X	X	0							[360, 387, 722, 759]				
Efavirenz	0	0	0	0	0			X									[373, 423]				
Emtricitabine	0	0	X					0	0								[372, 387, 722, 743]				
Entecavir	X																				
Etravirine										X+											
Famciclovir/penciclovir	0	0	X	X				X	XX								[178, 191, 360, 363, 375, 379, 386, 387, 722, 754, 760-767]				
Ganciclovir	X	X	0	0	0	0	0	0	0	0							[167, 178, 360, 363, 387, 768-770]				
Indinavir				X				XX	0								[113, 139, 167, 178, 349, 353, 361, 363, 372, 376, 500, 771-773]				
Lamivudine	X	X	XX														[386, 692]				
Lopinavir	X	X				X	XX										[360, 774, 775]				
Maraviroc				X				X									[775]				
Nelfinavir	X	X	0	0	0	X	X	0	0	0							[775, 776]				
Nevirapine				X		0	0	X	X								[189, 360, 387, 775]				
				X		0	0	X	X								[775, 777]				
				X		0	0	X	X								[182, 186, 353, 379, 381, 721, 775, 778]				
<i>Antifungal agents</i>																					
Amphotericin B	0			X				X										[360, 774, 775]			
Anidulafungin								X	XX									[775]			
Caspofungin								XX										[775, 776]			
Fluconazole								X										[189, 360, 387, 775]			
Isavuconazole	0	0	X					X	X									[775, 777]			
Itraconazole						0	0	XX	XX									[182, 186, 353, 379, 381, 721, 775, 778]			

	Basolateral transporters				Apical transporters													References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2				
Ombitasvir	0	0		0					0	0						[803, 820]		
Osetilamivir																[296, 821]		
Paritaprevir	0	0		0			X		0	0	X					[803, 820]		
Raltegravir	X	X		0					0	0						[372, 822, 823]		
Rilpivirine	0	0		XX					X		X			0		[824, 825]		
Rimantadine				X					X							[360]		
Ritonavir	0	X		X		X	X	XX	X	X	XX			X		[113, 139, 176, 178, 180, 184, 186, 187, 196, 353, 360, 379, 381, 382, 447, 498, 599, 721, 792-794, 813, 826]		
Saquinavir	0	0		X		X	X	X	X	X	X			X		[113, 167, 176, 178, 180, 184, 186, 187, 360, 379, 381, 382, 447, 522, 566, 599, 615, 779, 792, 794, 813, 827-830]		
Stavudine	X	X		0					0	0						[33, 187, 675, 784, 831, 832]		
Telaprevir	0	0		XX			X+	X	X	X	XX					[833-837]		
Telivudine				0					0	0						[372]		
Tenofovir disoproxil fumarate	XX	X		X					0							[32, 33, 55, 134, 187, 251, 275, 380, 398, 479, 787, 790, 792, 793, 838-840]		
Tipranavir				X		0	X	X	X	XX						[139, 178, 187]		
Trifluridine	X								0	0						[784, 841]		
Valaciclovir	0			0			X	X	X	X						[34, 360, 372, 500]		
Vidarabine	X			0					0							[360, 387, 784]		
Zalcitabine	X	X		X					0							[33, 113, 184, 675, 784, 842]		
Zidovudine	X	X		X		0			0				X			[20, 34, 84, 72, 100, 139, 178, 360, 375, 380, 386, 503, 655, 771, 784, 843]		
<i>Aniprotozoal agents</i>																		
Chloroquine				X			0	0	X	X	X	X	X	XX		[178, 353, 386, 428, 510, 844-846]		
Emetine				0					X	X	X	X	X			[188, 213, 214, 353, 360, 386, 387, 526, 604]		
Hydroxychloroquine				0					0	0	X			XX		[353, 428, 510, 844, 845]		
Ivermectin				X			X		X	X	X					[178, 360, 387, 611, 847-849]		
Mefloquine	X	X		X					X	X	X					[392, 428, 850]		
Praiquantel				XX			0	X	X	X						[363, 372, 379]		
Primaquin	X			X			0	0	X	X	X					[380, 363, 379, 387, 428, 846]		
Proguanil				X					X	X	X					[361]		
Pyrimethamine				X					XX	XX						[139, 316, 400, 851]		
Quinine				XX			0	X	XX	XX	X	X	X	X		[107, 134, 141, 142, 178, 204, 214, 357, 363, 372, 500, 517, 526, 530, 604, 666, 771, 852, 853]		
Tindazole	X	X		0			X	0	0	0						[178, 360, 387, 392, 500]		
<i>Anthelmintic agents</i>																		
Bithionol				XX					X	X						[360, 377]		
Mebendazole									X	X	X					[353]		

	Basolateral transporters				Apical transporters													References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2				
Antineoplastic agents																		
6-Mercaptopurine	X			0		0	X		X							[56, 360, 387, 398, 401, 669, 674, 854, 855]		
Actinomycin D												X				[214, 353, 856]		
Aflatinib	0	0		0		0	X		X		X	0	0	X		[857-860]		
Aminopterin	X	X		0				X	X		X					[360, 387, 861]		
Axitinib								X			X					[862, 863]		
Barasertib								X								[864]		
Bendamustine	0	X		0												[865]		
Bestatin (uberimex)	X	X		0					0							[360, 387, 704]		
Bosutinib	0	X		0		0	0		X	X		0	0	X		[859]		
Cabozantinib	X	X		X				X	0	X						[866]		
Carmofur				X					0	X						[360, 372, 387]		
Cediranib	0	X		0		0						0	X	XX		[859]		
Chlorambucil	X	X		X					X			0	0	0		[865, 867]		
Cisplatin				X					0			0	0	0		[116, 143, 145, 147, 760, 868-871]		
Clastribine	0	0		0					0		X					[56, 360, 387]		
Crizotinib	0	0		X							X					[872]		
Cyclophosphamide	+	0		0		X	X		0							[360, 387, 669, 873, 874]		
Cytarabine	X	0		0		0	0		0							[360, 387, 669]		
Dabrafenib	X	X					X									[875, 876]		
Dasatinib				X		0	X		X							[379, 877]		
Daunorubicin	0			0				X	0	X						[182, 353, 360, 387, 878]		
Dinaciclib								X		XX						[879]		
Docetaxel	0	0		0		0	0	X	X							[360, 379, 387, 614, 878, 880-884]		
Doxorubicin	0			0		0	0		X	X						[178, 182, 360, 363, 382, 387, 850, 895, 896]		
Erlotinib	0	0		X		0		X	X	X		0	0	XX		[500, 859, 877, 887]		
Etoposide	0			0		X	X		0							[47, 178, 353, 360, 363, 382, 387, 890, 898-899]		
Exemestane				X				X	X							[360, 377]		
Flutamide																[891]		
Gefitinib	0	X		0		0	0	X	X	X		0	X	X		[178, 375, 379, 386, 859, 877, 887, 892]		
Gemcitabine	0			0				0		0						[56, 360, 387, 893]		
Hydroxyurea	0	0		0					X							[360, 387, 894]		
Ibrutinib							X									[895]		
Ifosfamide									0							[360, 387, 873, 896]		
Imatinib	0	0		X		0	X	X	XX	X	X	0	X			[178, 360, 370, 379, 386, 877, 897-901]		
Irinotecan	X			XX		X			XX	X	+					[192, 360, 447, 902, 903]		
Ixabepilone																[904]		

	Basolateral transporters				Apical transporters										References		
	Basolateral transporters		Apical transporters		Basolateral transporters		Apical transporters										
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OC TP 1A 2			
Cyclosporin	0	0	X	X	X	X	X	X	0	XX						[41, 139, 178, 353, 363, 379, 524, 669, 868, 955]	
Everolimus					X	X			X							[379, 956, 957]	
Leflunomide/teriflunomide			0				X									[76, 360, 387]	
Mizoribine	XX	XX														[435]	
Mycophenolic acid	X	XX	X	X	XX	XX			0	0						[68, 288, 372, 379, 669, 958-963]	
Sirolimus							X	X	X	X	X	X	X	X	X	[139, 185, 964-967]	
Tacrolimus	0	0				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	[185, 379, 669, 762, 968-974]	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs																	
Acemetacin			0						0							[360, 387]	
Acetylsalicylate	X	X	0	0	0	X	X	X	X	+						[23, 24, 360, 363, 369, 458, 465-467]	
Celecoxib		X				X	X	X	0							[24, 360, 387, 500, 975]	
Diclofenac	XX	X	0	X	X	X	X	X	0							[20, 23, 25, 48, 49, 360, 752, 976, 977]	
Diffunisal	X		0					X								[24, 360, 387, 752, 978]	
Etodolac	X	X	0			X	X	X								[22, 25, 48, 360, 387, 752, 979]	
Etoricoxib	X	X	X						X							[369, 375, 980]	
Flufenamate	X	X	0						0							[360, 387, 981]	
Flurbiprofen	XX	X	0			XX	XX	X	X							[24, 49, 360, 387, 500, 752, 977, 982, 983]	
Ibuprofen	XX	XX	0	X	X	X	XX	X	X							[23-25, 48, 49, 360, 363, 429, 501, 752, 977]	
Indomethacin	X	XX	X	X	X	XX	XX	X	0	0						[20, 23-25, 31, 46, 48, 49, 134, 360, 370, 429, 501, 752, 982]	
Ketoprofen	XX	XX	0	X	X	X	X	X	0	0						[23-25, 48, 49, 360, 387, 429, 752]	
Ketorolac			0					X								[360, 386, 387]	
Loxoprofen	X	X														[979, 981]	
Lumiracoxib	X	X														[984, 985]	
Mefenamic acid	XX	XX	0	X				X								[23, 360, 387, 423]	
Meloxicam	X		0					X								[360, 387, 423, 979]	
Naproxen	XX	X	X	X	X	XX	XX	X	X	X						[23-25, 48, 360, 387, 429, 469, 752, 977, 983]	
Nimesulide			0					0								[360, 387]	
Paracetamol	X	0	0	0				X								[23, 24, 360, 387, 979, 986]	
Phenacetin	X	X	0					0								[23, 24, 360, 387, 752]	
Phenylbutazone	X	X	0	X	X	X	X	0								[24, 25, 31, 48, 360, 387, 429]	
Piroxicam	X	XX	0	X	X	X	X	0								[23, 24, 48, 360, 387, 500, 752]	
Salicylate	X	X	0			X	X	0	X							[20, 23, 24, 48, 134, 360, 387, 500, 554]	
Salsalate			X						0	0						[360, 372, 387]	
Sulindac	X	XX	X	X	X	XX	0	X								[22, 23, 25, 48, 360, 363, 376, 500, 979]	

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Toiletin	X	X													[22, 24, 25, 48, 429]
Myorelaxants															
Baclofen		X							0	0					[361, 423, 854]
Chlorphenesin				X					XX						[360, 372, 377]
Chlorzoxazone				0			X?	0	X	0					[360, 387, 500]
Pancuronium									0						[107, 360, 387]
Rocuronium															[987]
Tolperisone				X					X						[360, 387]
Tubocurarine				X					X	X					[107, 360, 387]
Vecuronium				X					XX	X					[360, 387, 949, 988]
Anti-gout and uricosuric drugs															
Allopurinol	X			0					0	0					[361, 369, 372, 373, 387, 401, 561]
Benzbromarone	X				X	X	XX	X							[46, 56, 83, 88, 178, 363, 373, 379, 561]
Colchicine	X			0					Op ant hot	X					[353, 373, 375, 382, 387]
Lesinurad	X	X							0	0	0				[989, 990]
Probenecid	XX	XX				X	X	X	0	X	X				[25, 139] [46, 360, 429, 501, 561, 751, 753, 880]
Sulfipyrazone									0	X	X				[43, 46, 53, 56, 83, 360, 387, 500, 561, 991, 992]
Central nervous system drugs															
<i>Analgesics</i>															
Alfentanil				X											[397]
Cocaine															[105]
EDDP (methadone metabolite)															[993]
Eletriplan															[375, 389]
Fentanyl										X					[397]
Kelamine	X			X					X	0					[105, 167, 360, 387, 392, 428]
Methadone				X					X						[369, 994]
Methysergide															[375]
Morphine															[381-383, 397, 995]
Phencyclidine				X											[105]
Sufentanil										X					[397]
Sumatriptan				0					X						[360, 387, 389, 996]
Tramadol				X					X	X					[360, 361, 369, 372]
Zolmitriptan				0											[360, 375, 387, 389, 997, 998]

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Levomepromazine											X				[167]
Olanzapine				X					0		X				[360, 369, 377, 386, 1013, 1017]
Paliperidone	X	X													[375, 398]
Promazine				X					X						[360, 387]
Pimozide				X				X	0	0					[360, 388]
Perphenazine				X				X	X						[360, 387, 391]
Quetiapine				0				X	X						[360, 369, 387, 1011, 1017]
Risperidone				X				XX	X	0					[167, 360, 375, 383, 389, 1013, 1017]
Thioridazine				X				XX	X	X					[178, 360, 370, 386-388, 507]
Trifluoperazine	X			X				XX	0	X					[360, 386-388, 391, 392, 463, 1015, 1018]
Antidepressants															
Agomelatine				X											[369]
Amitriptyline				XX				0	X		X	X			[167, 360, 369, 383, 386, 389, 391, 512, 572, 1019-1021]
Bupropion			X	X				0	0						[360, 386, 387, 500, 1014, 1022]
Citalopram				X				0	0						[360, 369, 375, 386, 389, 1023]
Clomipramine				X				X	X						[167, 360, 369, 387, 389, 391, 572]
Desipramine				XX				X	0	X	X	X			[101, 154, 167, 355, 363, 383, 389, 519, 534, 572, 1020]
Doxepin				XX				0	0						[369, 372, 389, 572, 1008, 1024]
Duloxetine				X											[369, 386]
Fluoxetine				X				0	0	X					[167, 360, 363, 428, 613, 1020, 1021]
Fluvoxamine										X					[167, 389, 613]
Imipramine				XX				XX	X	X	X	X			[100, 142, 154, 167, 357, 370, 377, 383, 389, 391, 392, 535, 536, 572, 577, 1020, 1021]
Mianserin				X				0							[360, 387, 512]
Mirtazapine				X				X	X						[360, 369, 386, 387]
Moclobemide				0				X	X						[360, 369, 387, 1020]
Nortriptyline				X				X	X						[360, 363, 389]
Paroxetine				X				0	X	0					[360, 389, 420, 613, 1020, 1024]
Reboxetine				X				X	X						[369]
Sertraline				X				X	X						[360, 369, 387, 613, 1020]
Trimipramine				X				0	X	X					[360, 369, 387, 391, 519, 572, 1008]
Venlafaxine				0				X	X						[360, 386, 613, 1020, 1024]
Psychostimulants, nootropic agents															
Agmatine								X	X						[361, 1025]
Memantine				XX						0					[105, 106, 210, 369, 386]
Amphetamine				X											[105, 534]

	Basolateral transporters										Apical transporters										References	
	Basolateral transporters					Apical transporters					Basolateral transporters					Apical transporters						
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OC T4	MA TE 1	MA TE 2/IM AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2		OA TP 1A 2
<i>Anticonvulsants</i>																						
Caffeine	X	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[361, 363, 373, 387, 1026, 1027]
<i>Antiparkinsonian agents</i>																						
Amantadine	X			X																		[100, 105, 106, 154, 178, 360, 361, 372, 389, 425, 517, 784, 1028]
Benzatropine				X																		[360, 377, 389]
Bromocriptine																						[167, 375, 386]
Entacapone				X																		[379]
Orphenadrine				X																		[360, 372, 377, 500]
Pergolide				X																		[360, 372, 387, 1029]
Pramipexole				X																		[154, 386, 1028, 1030]
Procyclidine				X																		[360, 372, 377, 500]
Safinamide	0			0	0																	[1031]
Talipexole																						[154]
<i>Cholinergic and anticholinergic drugs</i>																						
Atropine				X																		[361, 380, 384, 386, 387, 434, 500, 512]
Butylscopolamine				X																		[360, 387]
Donepezil				X																		[360, 369, 375, 379, 387, 471]
Glycopyrrolate				X																		[1032]
Hyoscyamine				X																		[360, 387]
Ipratropium bromide				X																		[360, 377, 434, 1033]
Neostigmine				0																		[167, 353, 360, 387]
Nicotine	X	X		X	X																	[100, 101, 109, 133, 134, 136, 204, 214, 355, 519, 520, 529, 576, 1034, 1035]
Oxybutirine				X																		[360, 363, 379, 387, 1036]
Scopolamine				X																		[167, 361, 387]
Tacrine				X																		[167, 361, 363, 377]
Tolterodine				X																		[360, 377]
Trospium				X																		[369, 1036, 1037]
<i>Others</i>																						
Dihydroergotamine				X																		[189, 360, 387]
Eđaravone				0																		[60, 360, 387]
Lithium	X	X		0																		[369, 1038]
Mirabegron				X																		[1039]
Naloxone				X																		[167, 361, 363, 372]
<i>Antihistaminic drugs</i>																						
Acrivastine																						[167, 375]
Astemizole				0																		[167, 360, 375, 379]
Azelastine				X																		[360, 387]

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA 2/M AT E2-K	P-9p	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Bilastine	0	0	0	0	0	0	0	0	X		X			[1040]	
Brompheniramine				X					X					[360, 387]	
Cetirizine				XX	X				XX	XX	X			[125, 154, 167, 330, 375, 387, 515]	
Chlorpheniramine				X		0			X	X		X		[154, 363, 370, 386, 387, 505, 773]	
Clemastine											X			[167]	
Desloratadine				X					X	0	0	X		[360, 370, 386, 387]	
Diphenhydramine	X			X		X			X	X	X		0	[142, 154, 167, 357, 363, 372, 375, 384, 389, 392, 505, 536, 577]	
Epinastine				XX					XX	X				[360, 377]	
Fexofenadine				0			X		X					[183, 278, 360, 375, 387, 447, 500, 1041–1045]	
Hydroxyzine				X					0				0	[360, 387, 389]	
Ketotifen				X					X					[360, 387]	
Loratadine				0	0	0								[379, 387, 724]	
Mequitazine										X				[167, 375]	
Phenyltoloxamine				X					X					[360, 377]	
Promethazine				X		X		XX	0		X			[167, 360, 363, 369, 387, 388, 391]	
Pyrilamine				X					X			X	X	[204, 214, 360, 386, 387]	
Herbs															
Aconitum alkaloids				0											[360, 387, 1046]
Berberine				X					X						[1047, 1048]
Cinchonidine, cinchonine									X	X					[361]
Genistein	X			0		X			X						[360, 375, 387, 1049]
Grapefruit juice						X		XX	X	X	X				[591, 615, 829, 1042, 1050]
Green tea	X	X		X					X	X					[1051–1053]
Hesperidin															[1054, 1055]
Hydroxycinnamic acids				0											[1056]
Morin	XX	X													[617, 1057–1059]
Orange juice						X		X			X				[615, 1042, 1050]
Pomegranate				X											[1060]
Puerarin	XX	XX									XX				[912]
Quercetin	X	X				X		X			X				[27, 178, 507, 526, 1050, 1057–1059, 1061–1065]
Rhein	XX	XX													[1066, 1067]
Rhubarb	X	X													[1068]
Silybin	X														[1057]
Silymarin	X					X		X							[178, 617]
St John's wort				X											[191, 192, 1069, 1070]

Transporteurs d'anions organiques *OAT*, protéine de résistance multidrogue *MRP*, protéine de résistance au cancer du sein *BCRP*, polypeptide de transport d'anions organiques *OATP*, transporteur de cation organique *OCT*, extrusion de composés multidrogues et toxiques *MATE*, transporteurs de cations organiques et de carnitine *OCTN*, *P-gp* P-glycoprotéine, *DHEAS* déhydroépiandrostérone sulfate, *5-MTHF* 5-méthyltétrahydrofolate, *FAMT* 3-fluoro-L- α -méthyl-tyrosine, inhibition du transport X, XX inhibition significative du transport (voir le texte pour les critères), +induction du transport, inhibition X + mais induction de l'expression, 0 aucune interaction trouvée, les cellules gris clair indiquent un substrat de transport, les cellules noires indiquent un substrat de transport significatif, les cellules vides indiquent qu'il n'y a aucune donnée disponible.

Bibliographie

1. Masson E. Perspectives en sénologie. EM-Consulte. Accessed March 16, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1340247/alertePM>
2. EMA. Ibrance : Résumé des caractéristiques du produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf
3. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. :23.
4. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
5. Judith PASSILDAS JAHANMOHAN. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Published online 2019.
6. Ayse B. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Published online 2018:154.
7. refces_k_du_sein_vf.pdf. Accessed February 1, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
8. Masson E. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. EM-Consulte. Accessed February 1, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/665300/maladie-de-paget-du-mamelon-et-principaux-diagnost>
9. Cancer du sein - symptômes, causes, traitements et prévention. VIDAL. Accessed February 1, 2021. <https://www.vidal.fr/>
10. Brahm SA, Ziani FZ. Cancer du sein inflammatoire. *Pan Afr Med J.* 2016;23. doi:10.11604/pamj.2016.23.260.9055
11. TNM.pdf. Accessed January 30, 2021. <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/base-documentaire/TNM.pdf>
12. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397. doi:10.7150/ijbs.21635
13. Marine Geffroy. Traitement chirurgical des récives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Published online October 28, 2010.
14. HAS. Guide-Affection longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu

lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein. Published online January 2010.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

15. Recommandations Cancer du sein. VIDAL. Accessed February 1, 2021.
<https://www.vidal.fr/>

16. Florent Puisset. Optimisation de la dispensation en chimiothérapie orale et de l'observance thérapeutique. Presented at the: September 20, 2019; Faculté de pharmacie, Toulouse.

17. Pfizer Australia. Attachment 1: Product information for AusPAR Ibrance Palbociclib Pfizer Australia Pty Ltd PM-2016- 01317-1-4 Final 30 April 2018. Published online April 30, 2018.
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palbociclib-180430-pi.pdf>

18. Pommier Y, Kohn KW. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(2):173-186. doi:10.1051/medsci/2003192173

19. Pr TAHRI Ali. Intégrations des Inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6 dans le traitement de mBC ER+/HER2-. Presented at the: clinique spécialisée Menara, Marrakech. Accessed February 3, 2021. <https://slideplayer.fr/slide/15749084/>

20. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-729. doi:10.1007/s10549-018-05125-4

21. HAS. Commission de la transparence : palbociclib. Published online March 20, 2019. CT-17010_IBRANCE_PIC_REEV_Avis2_CT17010 (1).pdf

22. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-439. doi:10.1016/S1470-2045(15)00613-0

23. Welslau M, Marschner N, Söling U, et al. Abstract P5-11-14: Palbociclib in combination with anastrozole or exemestane as first-line therapy for patients with locally advanced, inoperable or metastatic HR+/HER2- breast cancer in Germany: Interim results of the INGE-B phase 2 study. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):P5-P5-11-14. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-P5-11-14

24. IBRANCE 125 mg gél. VIDAL. Accessed February 26, 2021. <https://www.vidal.fr/>

25. Ruiz-Garcia A, Plotka A, O'Gorman M, Wang DD. Effect of food on the bioavailability of palbociclib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(3):527-533. doi:10.1007/s00280-017-3246-4

26. Leenhardt F, Gracia M, Perrin C, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometric assay for the quantification of CDK4/6 inhibitors in human plasma in a clinical context of drug-drug interaction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020;188:113438. doi:10.1016/j.jpba.2020.113438
27. Guengerich FP. Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1671-1680. doi:10.1074/jbc.TM118.004144
28. M B, F A, R V, et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919833867-1758835919833867. doi:10.1177/1758835919833867
29. Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update. *AAPS J*. 2015;17(1):65-82. doi:10.1208/s12248-014-9668-6
30. de Gooijer MC, Zhang P, Thota N, et al. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein restrict the brain penetration of the CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Invest New Drugs*. 2015;33(5):1012-1019. doi:10.1007/s10637-015-0266-y
31. Sun W, Klamerus KJ, Yuhas LM, et al. Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2017;6(6):614-626. doi:https://doi.org/10.1002/cpdd.356
32. FEMARA 2,5 mg cp pellic. VIDAL. Accessed February 26, 2021. <https://www.vidal.fr/>
33. FASLODEX 250 mg sol inj. VIDAL. Accessed February 26, 2021. <https://www.vidal.fr/>
34. Mme Alizée MICHEL, Mr Hugo CHARHON. Attitudes et perceptions des médecins généralistes face à la demande croissante des patients pour l'utilisation des médecines alternatives et complémentaires. Published online April 30, 2020.
35. Integrative Medicine: Search About Herbs | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed March 5, 2021. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
36. Kohler F. Statistiques et essais cliniques. *Hegel*. 2013;N° 1(1):21. doi:10.4267/2042/49204
37. Pharma-flash. Interactions médicamenteuses et cytochrome P450. 2002;29(4).
38. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):825-892. doi:10.1007/s40262-017-0506-8

TOXICITY OF PALBOCICLIB IN ROUTINE PRACTICE: ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF CHRONIC TREATMENTS AND ASSOCIATED ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPEUTICS

Abstract:

The Palbociclib is widely imposed in the RH+/HER2- breast cancer treatment in a metastatic or advanced stage because of its innovative mechanism since it is used on the front line today. Its recent launch on the market and its well-known hematologic toxicity is the reason we question the possible impact that chronic treatments and associated alternative and complementary therapeutics may have on the toxicity of this medicine. This is what we are trying to analyze with this written statement after reminding the pathology generalities and detailed the Ibrance® pharmacology. First, we will evaluate the medicine toxicity then the impact of the different variables on this toxicity with the aim of deepening our knowledge of the treatment in order to optimize patient care.

AUTEUR : Ariste-zélie Romane

TITRE : Toxicité du Palbociclib en pratique courante : évaluation de l'influence des traitements chroniques et thérapeutiques alternatives et complémentaires associés

DIRECTEUR DE THESE : Dr Florent Puisset

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie de Toulouse, 18 juin 2021

RESUME en français :

Le Palbociclib s'est largement imposé dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé ou métastatique de par son mécanisme d'action innovateur puisqu'il est aujourd'hui utilisé en première ligne. Sa mise sur le marché étant récente et sa toxicité hématologique étant connue, on s'interroge sur l'impact éventuel que peuvent avoir les traitements chroniques et thérapeutiques alternatives et complémentaires associés sur la toxicité de ce médicament. C'est ce que nous essaierons d'analyser avec cet écrit après avoir rappelé les généralités de cette pathologie et détaillé la pharmacologie d'Ibrance®. Nous évaluerons d'une part la toxicité du médicament et d'autre part l'impact de différentes variables sur cette toxicité dans le but d'approfondir nos connaissances sur ce traitement afin d'optimiser la prise en charge de ces patientes.

TITRE et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page

MOTS-CLES :

Palbociclib, cancer du sein, première ligne, toxicité hématologique, traitements chroniques, thérapeutiques alternatives et complémentaires, Ibrance®, optimiser la prise en charge

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 35 Chemin des Maraîchers 31400 Toulouse