

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESES 2015 TOU3 2013

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MASSAT Célia

**PREVALENCE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC
LES ANTICANCEREUX ORAUX :
EXEMPLE DES THERAPIES CIBLEES DU CANCER DU REIN**

Le 18 Mars 2015

Directeur de thèse : Monsieur PUISSET Florent

JURY

Président : Madame GANDIA Peggy
1er assesseur : Monsieur PUISSET Florent
2ème assesseur : Monsieur RUIZ Matthieu

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

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

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	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. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

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

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

À Monsieur PUISSET,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour m'avoir proposé cette enquête et pour avoir permis qu'elle se réalise, pour votre aide, vos conseils et votre bienveillance. Veuillez trouver ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

À Madame GANDIA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Veuillez trouver ici toute ma gratitude.

À Monsieur RUIZ,

Pour avoir accepté de rejoindre ce jury, pour m'avoir accueillie, vous et Monsieur Ligeard, dans votre officine durant mon stage, pour l'exemple de réussite personnelle et professionnelle, que vous me donnez. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Mourey, au Docteur Chevreau,

Pour avoir accepté que je contacte vos patients,

et aux assistantes médicales,

Pour avoir distribué les documents aux patients, et pour votre accueil.

Veuillez trouver ici ma sincère gratitude.



À mes parents, mon frère et toute ma famille, pour m'avoir soutenue tout au long de mes études et dans chacun de mes choix, pour les valeurs que vous m'avez transmises.

À Élodie, pour ton amitié fraternelle, pour ton sourire,

À Coline, pour avoir été la binôme parfaite, autant à la fac que lors de nos aventures plus ou moins lointaines,

À Inès, pour être toujours partante pour tout, pour ton soutien en colocataire idéale lors de ces derniers mois de thèse,

À Camille, pour avoir usé les bancs de la fac à mes côtés,

À toutes les quatre, pour votre amitié, pour votre soutien.

À celles et ceux, d'ici et d'ailleurs, qui ont croisé ma route et l'ont rendue plus belle, pour ce que l'on a partagé ensemble.

Sommaire

Table des illustrations.....	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	10
Partie 1 : Thérapies ciblées anticancéreuses orales et interactions médicamenteuses.....	11
I. Thérapies ciblées orales anticancéreuses.....	12
A) Mécanisme d'action, cibles et indications.....	12
1) Concept de cible.....	12
2) Les récepteurs à activité tyrosine kinase.....	14
3) Les kinases cytoplasmiques.....	16
B) Variations pharmacocinétiques et conséquences pharmacodynamiques.....	18
1) Caractéristiques pharmacocinétiques.....	18
2) Variations pharmacocinétiques.....	20
3) Causes des variations pharmacocinétiques.....	20
4) Relation pharmacodynamique - pharmacocinétique	23
a) Effet sur l'efficacité du traitement.....	23
b) Effet sur la toxicité.....	25
C) Principaux effets indésirables.....	28
1) Effets dermatologiques	28
2) Effets digestifs	30
3) Effets cardiovasculaires	31
4) Autres effets indésirables.....	32
II. Interactions médicamenteuses.....	34
A) Généralités	34
1) Mécanismes des interactions médicamenteuses.....	34
a) Interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique.....	34
b) Interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique.....	34
2) Références.....	39
B) Interactions des thérapies ciblées anticancéreuses orales avec d'autres médicaments.....	40
1) Prévalence des interactions médicamenteuses.....	40
2) Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques	41
a) Interactions pharmacocinétiques et variations des concentrations plasmatiques.....	41
b) Rôle des cytochromes.....	42
c) Rôle des transporteurs.....	43
d) Cas des anti-acides.....	44
3) Interactions pharmacodynamiques: allongement du QT et risque de torsade de pointe.....	46
4) Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses potentielles.....	47
C) Interactions avec les plantes médicinales.....	48
1) Usage des médecines alternatives et complémentaires par les patients atteints de cancer.....	48
2) Généralités sur les plantes médicinales.....	49
3) Interactions pharmacocinétiques médicament/plante médicinale et médicament/aliment.....	51

Partie 2 : Évaluation du risque d'interaction médicamenteuse chez 16 patients atteints d'un cancer du rein.....	55
I.Introduction : le cancer du rein et ses traitements.....	56
1)Diagnostic.....	56
2)Traitements.....	57
a)Stratégie thérapeutique.....	57
b)Les thérapies ciblées orales indiquées dans le cancer du rein métastatique.....	57
II.Enquête : Évaluation du risque d'interaction médicamenteuse chez 16 patients traités par une thérapie orale indiquée dans le cancer du rein.....	58
A)Objectif.....	58
B)Méthode de recueil des données.....	58
1)A partir des comptes rendus de consultation.....	58
2)Recueil de la liste des médicaments et des substances co-administrées et recherche des interactions.....	59
C)Résultats.....	60
1)Profil des patients.....	60
a)La pathologie.....	60
b)Le traitement anticancéreux en cours.....	60
2)Co-médications et risque d'interactions médicamenteuses.....	61
a)Description des traitements co-administrées.....	61
b)Interactions médicamenteuses référencées parmi les co-prescriptions.....	62
c)Interactions avec l'anticancéreux.....	62
3)Usage des CAM.....	65
4)Effets indésirables.....	68
a)Effets indésirables observés depuis le début du traitement par l'anticancéreux en cours d'utilisation.....	68
b)Effets indésirables et réduction de la dose.....	69
5)Conséquences des interactions médicamenteuses.....	70
a)Interactions médicamenteuses potentielles et variations des concentrations plasmatiques.....	70
b)Interactions avec des inhibiteurs et effets sur la toxicité.....	71
D)Discussion.....	72
1)Enquête descriptive: intérêt et limites.....	72
2)Interactions médicamenteuses observées: alternative thérapeutique ou surveillance du patient.....	73
3)Comparaison des effets indésirables observés avec les effets indésirables décrits dans la littérature.....	76
Conclusion.....	77
Annexes.....	78
Bibliographie.....	83

Table des illustrations

Figures :

Illustration 1: Cibles des anti-corps monoclonaux et des inhibiteurs de protéine kinase.....	12
Illustration 2: Schéma général d'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase.	14
Illustration 3: Voie de signalisation PI3K/Akt/m-TOR.	17
Illustration 4: Relation entre l'exposition au Sunitinib et la survie globale ou la durée de survie sans progression selon le type de tumeur.	24
Illustration 5: Réponse anti-tumorale en fonction des concentrations libres minimales d'Imatinib chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale et présentant une mutation sur l'exon 9 ou un type sauvage.	25
Illustration 6: Aire sous la courbe (AUC ₀₋₁₂) des concentrations de Sorafénib chez les patients présentant ou non une toxicité de grade 3-4.	26
Illustration 7: Relation concentrations plasmatiques en Erlotinib et toxicité cutanée.....	27
Illustration 8: Mécanisme de l'induction enzymatique par le Millepertuis.	52
Illustration 9: Répartition des interactions selon les enzymes et les transporteurs impliqués. .	63
Illustration 10: Répartition des interactions selon l'effet de la substance sur les enzymes hépatiques et les transporteurs (substrat, inhibiteur, inducteur).....	63
Illustration 11: Effets indésirables observés et pourcentage de patients touchés.....	68
Illustration 12: Effets indésirables mentionnés lors de la première réduction de dose.....	69
Illustration 13: Nombre d'interaction pharmacocinétiques potentielles par patient.....	70

Tableaux :

Tableau 1: Inhibiteurs de protéine kinase approuvé par la Food and Drug Administration, cibles et indications.	13
Tableau 2: Quelques paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de tyrosine kinase.	18
Tableau 3: Variations pharmacocinétiques des petites molécules.	20
Tableau 4: Modalités de prises et précautions d'utilisation des thérapies ciblées anti-cancéreuses orales.....	22
Tableau 5: Corrélations entre une meilleure efficacité et l'élévation de certains paramètres pharmacocinétiques.....	23
Tableau 6: Corrélation entre la survenue d'une toxicité et l'élévation de certains paramètres pharmacocinétiques.....	25
Tableau 7: Quelques molécules substrats, inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes.	36
Tableau 8: Quelques molécules substrats, inhibiteurs et inducteurs de transporteurs.....	38
Tableau 9: Différents niveaux de contrainte des interactions médicamenteuses selon l'ANSM	39
Tableau 10: Interactions pharmacocinétiques avec les thérapies ciblées utilisées dans les tumeurs solides décrites dans la littérature.	41
Tableau 11: Exemples d'interactions potentielles impliquant les cytochromes.	42
Tableau 12: Exemples d'interactions potentielles impliquant la P-gp et BCRP.....	44
Tableau 13: Effet des anti-acides sur l'absorption orale des inhibiteurs de tyrosine kinase.....	45
Tableau 14: Quelques médicaments qui allongent le QT.....	46
Tableau 15: Interactions médicamenteuses potentielles avec les thérapies ciblées.....	47
Tableau 16: Usage des médecines alternatives et complémentaires chez les patients atteints de cancer en France.....	49
Tableau 17: Quelques interactions possibles avec les plantes.....	54
Tableau 18: Traitements chroniques relevés chez les patients traités par Axitinib ou Sunitinib	61
Tableau 19: Nombre de patients concernés par au moins une interaction potentielle et nombre d'interactions répertoriées selon l'enzyme ou le transporteur impliqué et l'effet de la molécule (substrat, inhibiteur, inducteur).....	64
Tableau 20: Pourcentages de survenues de quelques effets indésirables.....	76

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II

AUC : Area Under the curve - Aire sous la courbe (des concentrations plasmatiques)

BCRP : Breast Cancer Resistance Protéine

CAM : Complementary and Alternative Medicine - Médecines complémentaires et alternatives

CAR : Constitutive Androstane Receptor

Cl : Clairance rénale d'élimination

Cmax : Concentration maximale

CYP : Cytochrome

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

GIST : Gastro-Intestinal Stromal tumor

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

OAT : Organic Anion Transporter

OCT : Organic Cation Transporter

OATP : Organic Anion-Transporting Polypeptide

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor

P-gp : P- Glycoprotéine

PXR : Pregnane X Receptor

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

UGT : UDP Glucuronosyl-Transférases

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Introduction

Les thérapies ciblées anticancéreuses administrées par voie orale occupent une place de plus en plus importante dans le traitement des cancers. En ciblant les anomalies identifiées dans les voies de signalisation des cellules cancéreuses, ces molécules ont permis d'augmenter la durée de survie sans progression des patients.

Contrairement, aux chimiothérapies cytotoxiques administrées par cycles et souvent par voie intraveineuse, les thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de m-tor, sont utilisées de façon continue par voie orale. Bien que ces molécules soient généralement mieux tolérées que les chimiothérapies classiques, elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables, notamment digestifs et cutanés, susceptibles de retentir sur la qualité de vie du patient voire sur son observance.

Du fait de leur métabolisme impliquant essentiellement les enzymes du cytochrome P450 et de leur action au niveau des transporteurs, mais aussi, du fait de leur utilisation quotidienne sur une longue période chez des patients présentant potentiellement des comorbidités et/ou utilisant des médecines alternatives et complémentaires, les thérapies ciblées anticancéreuses orales sont des molécules à risque d'interaction médicamenteuse.

Dans une première partie, les thérapies ciblées administrées par voie orale seront présentées en s'intéressant à leur mécanisme d'action, leur relation pharmacocinétique – pharmacodynamique et leurs principaux effets indésirables. Dans cette partie, nous aborderons également les mécanismes et les conséquences possibles des interactions médicamenteuses de ces molécules avec d'autres médicaments mais aussi avec des plantes médicinales parfois utilisées comme médecines alternatives et complémentaires.

La seconde partie présente les résultats d'une enquête visant à évaluer le risque d'interaction médicamenteuse chez 16 patients traités par une thérapie orale indiquée dans le cancer du rein. Cette enquête observe quels sont les médicaments et les autres substances utilisés par les patients, et si ces molécules sont à risque d'interaction avec l'anticancéreux en cours. La survenue d'effet indésirable est aussi observée.

Partie 1 :
Thérapies ciblées anticancéreuses orales
et interactions médicamenteuses

I. Thérapies ciblées orales anticancéreuses

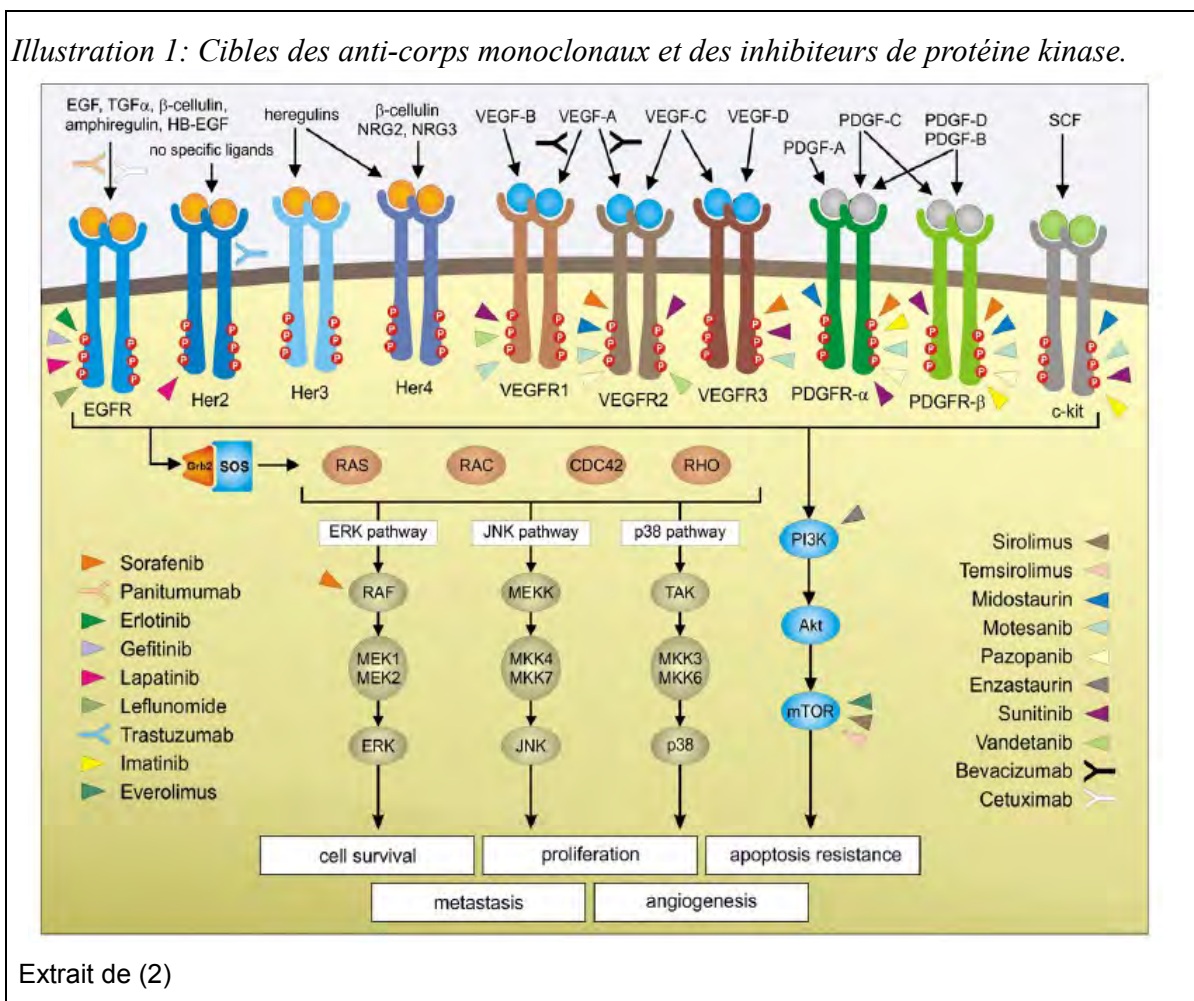
Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des «médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa destruction, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale» (1)

A) Mécanisme d'action, cibles et indications

1) Concept de cible

La découverte des mécanismes de la prolifération cellulaire et de leurs altérations dans les cancers a permis le développement de molécules ciblant ces altérations (2),(3). Les thérapies ciblées permettent de moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales. Les voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire dépendent de la liaison d'un facteur de croissance tel que l'EGF et le VEGF à son récepteur mais aussi de la transmission du signal au sein de la cellule impliquant des molécules telles que RAF, MEK, mTOR. L'illustration 1 montre les voies de signalisation ciblées par les anticancéreux.

Illustration 1: Cibles des anti-corps monoclonaux et des inhibiteurs de protéine kinase.



Extrait de (2)

Les thérapies ciblées anti-cancéreuses peuvent être divisées en deux classes :

- les anti-corps monoclonaux qui sont administrés par voie intraveineuse. Ils agissent au niveau extra-cellulaire et ciblent les ligands des récepteurs aux facteurs de croissance (comme le Bévacicumab (Avastin®), anti - VEGF-A) ou sur la portion extracellulaire de ces récepteurs (comme le Trastuzumab (Herceptin®) sur le récepteur HER 2)
- les petites molécules administrées par voie orale qui ciblent les tyrosine kinases au niveau des récepteurs aux facteurs de croissance ou des protéines kinases cytoplasmiques impliquées dans la signalisation cellulaire.(4)

Nous nous intéresserons ici aux thérapies ciblées anticancéreuses administrées par voie orale. Nous nous limiterons aux molécules qui ciblent des protéines kinases : les inhibiteurs de tyrosine kinases et les inhibiteurs de m-tor. Ces molécules ciblent une ou plusieurs protéines kinases et sont indiquées dans le traitement de cancers où cette cible joue un rôle clé (Tableau 1) (5).

Tableau 1: Inhibiteurs de protéine kinase approuvé par la Food and Drug Administration, cibles et indications.

<i>Tyrosine kinase inhibitors</i>		
Imatinib (Gleevec®, Glivec®)	2001	Breakpoint cluster region-Abelson complex (BCR-ABL), Mast/stem cell growth factor receptor Kit (c-KIT), Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)
Gefitinib (Iressa®)	2003	Epidermal growth factor receptor (EGFR)
Erlotinib (Tarceva®)	2004	EGFR
Sorafenib (Nexavar®)	2005	Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), PDGFR, RAF, Mitogen-activated protein kinase (MEK), extracellular signal-regulated kinase (ERK)
Sunitinib (Sutent®)	2006	Fms-like tyrosine kinase 2 (FLT3), PDGFR, VEGFR, c-KIT
Dasatinib (Sprycel®)	2006	BCR-ABL, Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (Src)
Lapatinib (Tyverb®)	2007	EGFR, Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)
Nilotinib (Tasigna®)	2007	BCR-ABL
Pazopanib (Votrient®)	2009	VEGFR 1,2,3
Vandetanib (Caprelsa®)	2011	VEGFR, EGFR
Crizotinib (Xalkori®)	2011	ALK, HGFR, cMet
Bosutinib (Bosulif®)	2012	BCR-ABL, Src
Axitinib (Inlyta®)	2012	VEGFR 1,2,3, PDGFR, c-Kit
Regorafenib (Stivarga®)	2012	VEGFR2, Endothelial specific receptor tyrosine kinase 2 (TIE2)
Cabozantinib (Cometriq®)	2012	Hepatocyte growth factor receptor (c-MET), VEGFR2
Afatinib (Gilotrif®)	2013	EGFR, HER2
Ibrutinib (Imbruvica®)	2013	Bruton's tyrosine kinase (BTK)
<i>B-Raf/MEK inhibitors</i>		
Vemurafenib (Zelboraf®)	2011	Serine/threonine-protein kinase B-raf (B-RAF)
Dabrafenib (Tafinlar)/ trametinib (Mekinist)	2013	B-RAF/Mitogen-activated protein kinase (MEK)
<i>Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors</i>		
Everolimus (Afinitor®, Votubia®)		

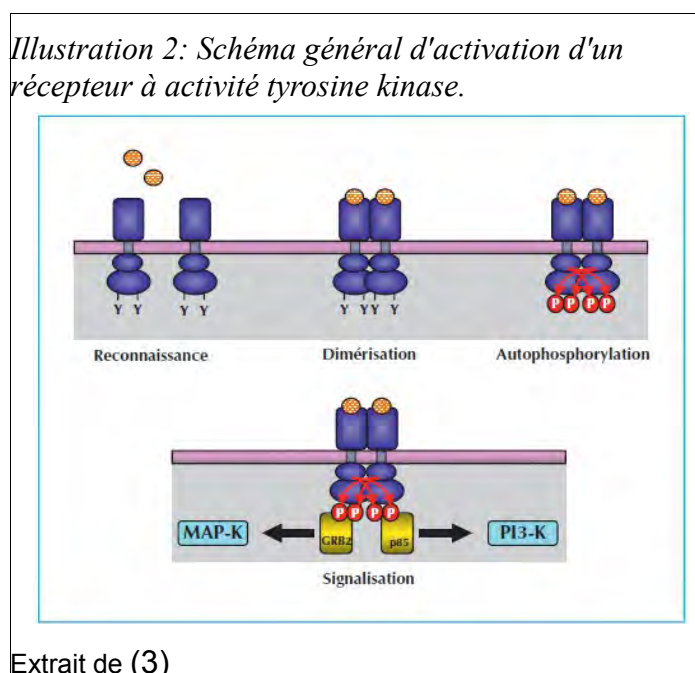
Extrait de (5)

2) Les récepteurs à activité tyrosine kinase

- Définition

Les **récepteurs à activité tyrosine kinase** sont des protéines trans-membranaires exposant du côté extracellulaire un domaine de liaison à un facteur de croissance et du côté intracellulaire un domaine catalytique (phosphorylation).

L'illustration 2 décrit le mécanisme d'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase : la fixation d'un facteur de croissance active le récepteur qui se dimérise, s'autophosphoryle et déclenche ainsi les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire (3).



Les **inhibiteurs de tyrosine kinase** sont de petites molécules qui bloquent l'activité de phosphorylation des récepteurs tyrosine kinases et des tyrosine kinases cytoplasmiques en prenant la place de l'ATP au niveau du site actif de l'enzyme. Ainsi, ils bloquent la signalisation nécessaire à la prolifération cellulaire (3).

- EGFR

Le récepteur aux facteurs de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, aussi appelé HER1) est sur-exprimé dans le cancer du poumon non à petites cellules (2). De plus, environ 15% des patients atteints de cette pathologie, présentent une mutation activatrice du domaine kinase de l'EGFR. Trois inhibiteurs de tyrosine kinase ciblent ces anomalies et sont indiqués dans le

traitement de ce cancer: le Géfitinib (Iressa ), l'Erlotinib (Tarceva ) et l'Afatinib (Giotrif ). Le Géfitinib et l'Afatinib sont indiqués chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique et présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. L'indication de l'Erlotinib n'est pas restreinte aux patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR même s'il apparaît que l'activité de l'Erlotinib est supérieure chez ces patients (3).

Dans 20% des cancers du sein, une sur-expression du récepteur HER2 est observée (2). Le Lapatinib cible l'EGFR (aussi appelé HER1) et HER2. A ce titre, il est indiqué en association avec la Capécitabine (cytotoxique administré par voie orale) pour le traitement du cancer du sein métastatique sur-exprimant HER2 en progression après un traitement par des taxanes, une anthracycline et le Trastuzumab.

- VEGFR, PDGFR et angiog nese

L'angiog nese est un mécanisme physiologique nécessaire à la croissance cellulaire car il permet l'apport des éléments indispensables au fonctionnement de la cellule. Au delà d'un volume de un à deux millimètres cubes, une néovascularisation est nécessaire à la croissance cellulaire. Lors de son développement, une tumeur acquiert la capacité à recruter de nouveaux vaisseaux pour satisfaire ses besoins. Dans 60% des tumeurs, une sur-expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est observée, elle est provoquée par l'hypoxie et par des mutations. Ce facteur de croissance en se liant à son récepteur, le VEGFR, favorise le recrutement et la croissance des cellules endothéliales et joue un rôle clé dans le développement et la différentiation cellulaire. Le PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) en recrutant des cellules nécessaires à la maturation des vaisseaux agit en synergie avec le VEGFR. D'autres facteurs comme le FGF (Fibroblast Growth Factor) et l'angiopo tine, sont impliqués dans les mécanismes complexes de l'angiog nese.(6)

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase sont des anti-angiog nes et ont pour cible le VEGFR et le PDGFR. Ils bloquent le développement de nouveaux vaisseaux et limitent ainsi la croissance tumorale. Le Sunitinib, le Sorafénib, l'Axitinib et le Pazopanib sont indiqués dans le traitement du cancer du rein métastatique où l'angiog nese joue un rôle important (6). Le Sunitinib, le Sorafénib et le Pazopanib ne sont pas sélectifs du VEGFR et du PDGFR, et inhibent d'autres cibles. Par

conséquent, ils sont qualifiés de « multi-cibles » et sont indiqués dans d'autres types de cancers. En effet, le Pazopanib est aussi indiqué dans le traitement des sarcomes, le Sorafénib dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires et le Sunitinib dans le traitements des GIST et des tumeurs neuroendocrines du pancréas. Le Régorafénib, un autre anti-angiogénique, est utilisé dans le cancer du colon. Le Vandétanib, qui inhibe aussi l'EGFR, est lui indiqué dans le cancer de la thyroïde.

- Autres récepteurs à activité tyrosine kinase

C-kit : Dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le récepteur c-kit est généralement muté. L'Imatinib est un inhibiteur de ce récepteur avec une activité variable selon la mutation : les patients présentant une mutation activatrice sur l'exon 11 ont une meilleure réponse que les patients présentant une mutation sur l'exon 9 (7). De plus, l'imatinib inhibe également le PDGFR qui est aussi impliqué dans les GIST. Le Sunitinib est utilisé en deuxième intention dans le traitement de GIST, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible qui inhibe, entre autres, le PDGFR et le récepteur c-KIT (4).

Alk : C'est un récepteur tyrosine kinase présentant une activité constitutive lorsqu'il est muté. Dans certains cancers du poumon non à petites cellules, on observe des translocations du gène Alk. Le Crizotinib cible cette mutation mais aussi cMet. (8)

3) Les kinases cytoplasmiques

Les tyrosine kinases peuvent aussi être cytoplasmiques. Dans ce cas, elles peuvent alors être couplées à un récepteur ou faire partie de la cascade de signalisation menant à la transcription de gènes nécessaires à la croissance et à la prolifération cellulaire (3).

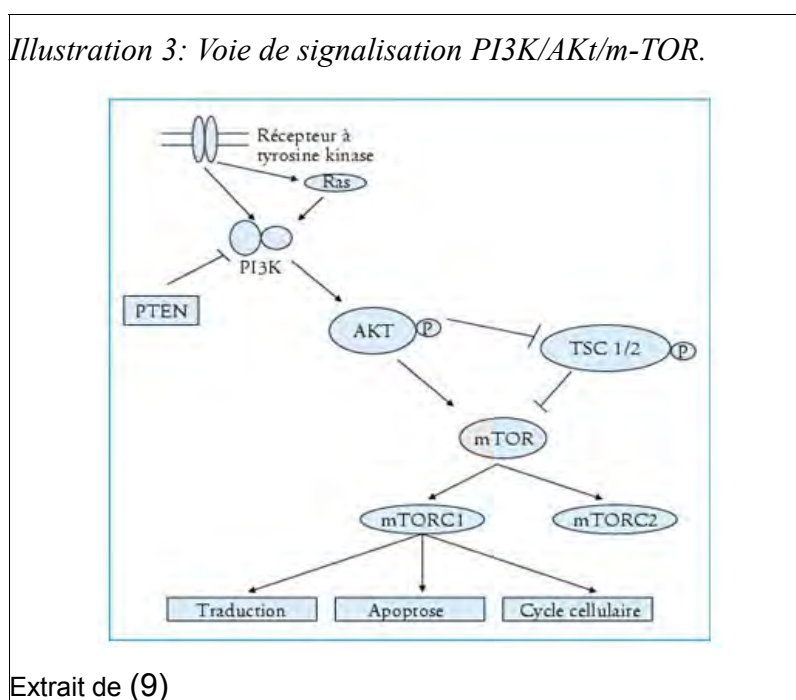
- BCR-ABL

La tyrosine kinase Bcr-Abl a une activité permanente même en l'absence de son ligand. Elle est due à une mutation : la translocation et la fusion des gènes bcr et abl formant le chromosome Philadelphie. Cette mutation est retrouvée dans certaines hémopathies malignes dont les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies lymphoïdes aiguës. Cinq inhibiteurs de tyrosine kinase ciblent cette mutation : l'Imatinib (Glivec®), le Nilotinib (Tasigna®), le Dasatinib (Sprycel®), le

Bosutinib (Bosulif®) et le Ponatinib (Iclusig®). L'imatinib est une avancée considérable dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques puisqu'il a permis d'obtenir des rémissions cliniques prolongées et même une réponse moléculaire (disparition du gène Bcr-Abl). Cependant, des mécanismes de résistance sont apparus conduisant au développement d'autres inhibiteurs de tyrosine kinases (3). Le Dasatinib et le Bosutinib, en plus d'inhiber Bcr-Abl, inhibent les kinases de la famille Src qui interviennent dans les voies de signalisation activées par Bcr-Abl. Le Ponatinib est indiquée chez les patients exprimant la mutation T315I qui est une mutation de résistance aux autres molécules.

- M-tor

M-Tor (mammalian target of rapamycin) est une serine-thréonine kinase cytoplasmique impliquée dans la voie de signalisation PI3K/AKT/m-TOR comme le montre l'illustration 3. Cette voie est une voie de signalisation importante dans la cellule par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire (9). Dans les cellules cancéreuses, elle est fréquemment dérégulée. Plusieurs molécules constituant cette voie peuvent être mutées ou sur-exprimées (10).



Le Temsirolimus (administré par voie intraveineuse) et l'Évérolimus (administré par voie orale) sont deux inhibiteurs de m-Tor. Leur efficacité a été démontrée notamment dans le cancer du rein métastatique.

→ B-raf / MEK

B-raf est une serine-thréonine kinase qui fait partie de la voie Ras/Raf/Mek/Erk. Cette voie est impliquée dans la signalisation de la division et de la différenciation cellulaire. Dans 40% des mélanomes, B-raf est mutée de façon à être constamment active. La mutation la plus fréquente porte sur le codon 600 et est appelée V600E. Le Vémurafénib (Zelboraf®) cible cette mutation et prolonge la survie globale et la survie sans progression de 4 mois (11). Le Dabrafénib, en plus de cibler B-raf, inhibe Mek qui appartient à la même voie de signalisation.

B) Variations pharmacocinétiques et conséquences pharmacodynamiques

1) Caractéristiques pharmacocinétiques

Le tableau 2 décrit quelques paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Tableau 2: Quelques paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Extrait de (12)

* molécules pour lesquelles l'absorption est susceptible d'être modifiée par les variations du pH gastrique.

Molécule	Biodisponibilité (%)	Liaison protéines plasmatiques (%)	Tmax (h)	Demi-vie (h)
Axitinib	58*	>99	2,5-4,1	2,5-6,1
Bosutinib	-	96	3-6	19-30
Crizotinib	43*	91	4-6	42
Dasatinib	95*	96	0,5-6	3-5
Erlotinib	60*	92	4	36
Géfitinib	60*	90	3-7	41-48
Imatinib	98	95	2-4	18
Lapatinib	-	>99	4	24
Nilotinib	30*	98	3	17
Pazopanib	14-39*	99	2-4	31
Régorafénib	-	99,5	4	28
Ruxolitinib	95	97	1-2	3-6
Sorafénib	38-49	99,5	3	25-48
Sunitinib	-	95	6-12	40-60
Vandétanib	-	96,7	4-10	450
Vémurafénib	-	>99	2	30-120

On remarque que la biodisponibilité est variable selon les molécules, de 30% pour le Sorafénib à 98% pour l'Imatinib, mais aussi que cette biodisponibilité peut varier pour une même molécule en fonction du pH gastrique, pour l'Axitinib par exemple.

Ces molécules se lient fortement aux protéines plasmatiques. En effet, la liaison aux protéines plasmatiques est généralement supérieure à 90%. L'Axitinib, le Lapatinib, le Sorafénib, le Vémurafénib présentent une très forte liaison aux protéines plasmatiques, supérieure à 99%. Seul l'Évérolimus a une liaison plus faible à 73% (13).

Quelques molécules présentent des demi-vies inférieures à 6 heures (l'Axitinib, le Dasatinib, le Ruxolitinib), mais la majorité de ces molécules ont une demi-vie comprise entre 20 et 60 heures. Seul le Vandétanib a une demi-vie plus longue de 450 heures.

Ces molécules font toutes l'objet d'une métabolisation hépatique. Elles sont principalement métabolisées par le CYP3A4/5. Mais d'autres enzymes telles que le CYP2D6, le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, l'UGT1A1, l'UGT1A9 sont des voies mineures d'élimination. Pour certaines molécules, le métabolite principal est actif. Par exemple, les métabolites N-déméthylés du Sunitinib et de l'Imatinib ont une activité comparable à leurs molécules mères. (5)

Certaines de ces molécules sont substrats des transporteurs d'efflux, notamment de la Pgp et de BCRP, et de protéine d'influx. (13)

Ces molécules sont majoritairement éliminées par la voie biliaire. La voie rénale représente une part faible de l'élimination, inférieure à 10% pour la plupart des inhibiteurs de protéine kinase (13).

2) Variations pharmacocinétiques

Des variations inter-individuelles des paramètres pharmacocinétiques sont observées avec les inhibiteurs de protéine kinase. Comme l'illustre le Tableau 3, les variations de l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) sont parfois importantes. En effet, les coefficients de variations pour l'aire sous la courbe du Sorafénib peuvent aller de 24 à 91%, de 39 à 94% pour l'Axitinib et de 40 à 83% pour l'Imatinib (13)

Tableau 3: Variations pharmacocinétiques des petites molécules.

Variability of pharmacokinetics expressed in %CV or difference in fold (x)					
Drug	Dosage per day	C _{max}	AUC	Half-life	C _{min}
Axitinib	10 mg	36-93%	39-94%	13-101%	
Dasatinib	50 mg/m ²	4.5×		1.4×	
Everolimus	10 mg	28%	45%		60%
Erlotinib	100 mg	28%	36%	43%	
	150 mg		64%		51%
Gefitinib	250 mg	9.6×	15×		
	500 mg	19×	16×		11×
Imatinib	300 mg MD	75%	113%		
	400 mg	30-80%	25-55%	18-39%	
	600 mg	47-70%	40-83%	18-35%	
Lapatinib	400 mg bid	27-39%	19-39%	13-22%	43%
	1200-1500 mg	2.5×	6×		6.2×
Nilotinib	250 mg	2.7×	5.2×	1.8×	
	800 mg		32-64%		
Sorafenib	400 mg	13-26%	15-18%	5-26%	
	800 mg	41-107%	24-91%	22-24%	
Sunitinib	50 mg	2×			
	50 mg	46%	41%		54%
Vandetanib	100 mg	73%	58%	21%	
Vatalanib	300 mg	56%	47%		20%

AUC: area under the curve, C_{max}: maximal concentration, C_{min}: minimal concentration, CV coefficient of variation.

Extrait de (11)

3) Causes des variations pharmacocinétiques

Ces variations inter-individuelles sont dues aux différences entre les patients qu'elles soient génétiques (polymorphisme génétique des cytochromes et des transporteurs), physiologiques (état des fonctions hépatiques et/ou rénales, pathologies associées), environnementales (alimentation, consommation d'alcool, de tabac) ou intrinsèques aux co-médications (interactions médicamenteuses). Ainsi, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination peuvent être modifiées.

L'absorption peut être modifiée par la prise concomitante d'aliments. Un repas riche en graisses augmente de 80% l'aire sous la courbe du Nilotinib. Cependant, pour d'autres molécules comme le Sunitinib, la prise d'aliment n'a pas d'influence (5,13). Les modalités de prises (pendant ou hors repas) sont donc différentes selon les molécules (Tableau 4).

Concernant la distribution, certaines de ces molécules se lient aux protéines plasmatiques (albumine et α -1-glycoprotéine acide). Une diminution de celles-ci entraîne une élévation de la concentration libre (active) de la molécule. Par conséquent, l'hypoalbuminémie causée par la dénutrition ou des atteintes hépatiques (métastases), augmente le risque d'apparition d'une toxicité (13).

Au niveau des cytochromes impliqués dans la métabolisation et des transporteurs impliqués dans l'absorption, la distribution et l'élimination, le polymorphisme génétique et les interactions avec des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la molécule (5,13).

L'élimination est majoritairement effectuée par la voie biliaire via les fèces après métabolisation hépatique. Une altération de la fonction hépatique peut donc entraîner des variations de concentration de la molécule. Les études cliniques exclues généralement les patients aux fonctions hépatique ou rénale altérées. (14) Cependant, des précautions et des recommandations d'adaptation de posologie sont mentionnées dans les monographies notamment chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Tableau 4).

L'observance du patient au traitement est un autre aspect à prendre en compte pour expliquer ces variations. En effet, même si la voie orale est préférée des patients de par son confort et sa facilité d'administration, il semble que la prise du médicament ne soit pas toujours rigoureuse. Des observations avec l'Imatinib montrent des taux élevés de non-observance entraînant des concentrations plasmatiques faibles de la molécule (5). La non-observance de patients sous Imatinib a également été corrélée à une perte de la réponse tumorale et à une probabilité plus élevée d'échec du traitement. En effet, les patients qui ont un taux d'observance inférieur à 85% ont une probabilité plus élevée de perdre leur réponse tumorale (15).

Les modalités de prise, les précautions d'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques et rénaux, et la détection des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ont pour but de diminuer ces variations. Le Tableau 4 référence les recommandations d'utilisation décrites dans les monographies.

Tableau 4: Modalités de prises et précautions d'utilisation des thérapies ciblées anti-cancéreuses orales.

Selon les monographies Vidal ®

Les posologies indiquées sont les posologies initiales et sont augmentées ou diminuées en fonction de la tolérance. Hors repas = 1h avant ou 2h après. IH = Insuffisance hépatique. IR = Insuffisance rénale ; IR légère (Cl : 90 à 60 ml/min), IR modérée (Cl : 60 à 30 ml/min), IR sévère (Cl : 30 à 15 ml/min) ; Précautions = surveillance de la survenue d'effets indésirables.

Molécules	Posologie	Modalités de prise	Précautions d'utilisation
Afatinib	40 mg/j	Hors repas	IH et IR sévère : non recommandé
Axitinib	5 mg x 2/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH modérée : diminution à 2mg x 2/j IH sévère : à éviter
Bosutinib	500mg/j	Pendant un repas	Atteintes hépatiques : contre-indication IR modérée : 400mg/j IR sévère : 300mg/j
Crizotinib	250mg x 2/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH légère ou modéré : précautions IH sévère : contre-indication IR sévère : 250 mg x 1/j
Dabrafénib	150 mg x 2/j	Hors repas	IH modérée ou sévère, IR sévère : précautions
Dasatinib	100 ou 140 mg/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH : précautions
Erlotinib	150 mg/j	Hors repas	IH modérée : précautions IH et IR sévère : non recommandé
Évérolimus	10 mg/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH légère : 7,5 mg/j IH modérée: 5 mg/j IH sévère : 2,5 mg/j
Géfitinib	250 mg/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH modérée ou sévère, IR sévère : précautions
Imatinib	400 à 600 mg/j ou 400mg x 2/j	Pendant un repas	IH et IR : dose minimale recommandée = 400 mg/j à adapter
Lapatinib	1250 mg/j	Hors repas	IH modérée ou sévère, IR sévère : précautions
Nilotinib	150 ou 200mg x 2/j	Hors repas	IH et IR : prudence
Pazopanib	800 mg/j	Hors repas	IH modéré : 200 mg/j IH sévère : déconseillé IR sévère : prudence
Ponatinib	45 mg/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH modéré et sévère, IR modéré et sévère : prudence
Régorafénib	160mg/j (3semaines/4)	Après un repas pauvre en graisse	IH modérée : précautions IH sévère : non recommandée
Ruxolitinib	15 ou 20 mg x 2/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IH et IR sévère : dose initiale divisée par 2, 2 prises par jour (IR terminale : dose unique après dialyse)
Sorafénib	400 mg x 2/j	Hors repas (ou pauvre en graisse)	IH sévère : précautions
Sunitinib	50mg/j (4semaines/6)	Pendant ou en dehors d'un repas	IH sévère : non recommandé
Vandétanib	300mg/j	Pendant ou en dehors d'un repas	IR modérée : 200 mg/j IR sévère : déconseillé
Vémurafénib	960mg x 2/j	Pendant ou en dehors d'un repas (mais jamais toujours à jeun)	IH modérée et sévère et IR sévère : précautions

4) Relation pharmacodynamique - pharmacocinétique

a) Effet sur l'efficacité du traitement

En général, une augmentation de l'exposition à la molécule entraîne une augmentation de l'efficacité. En effet, une aire sous la courbe des concentrations ou une concentration minimale élevée est corrélée à une meilleure survie et une meilleure réponse anti-tumorale. Comme l'illustre le Tableau 5, une amélioration de la survie globale et/ ou de la survie sans progression est observée avec l'Imatinib, le Géfitinib, l'Erlotinib, le Sorafénib, le Sunitinib, le Pazopanib, lorsque l'exposition à ces molécules est augmentée. De même, une meilleure réponse anti-tumorale est observée avec l'Imatinib, le Sunitinib, le Lapatinib, le Pazopanib et l'Évérolimus (5)

Tableau 5: Corrélations entre une meilleure efficacité et l'élévation de certains paramètres pharmacocinétiques.

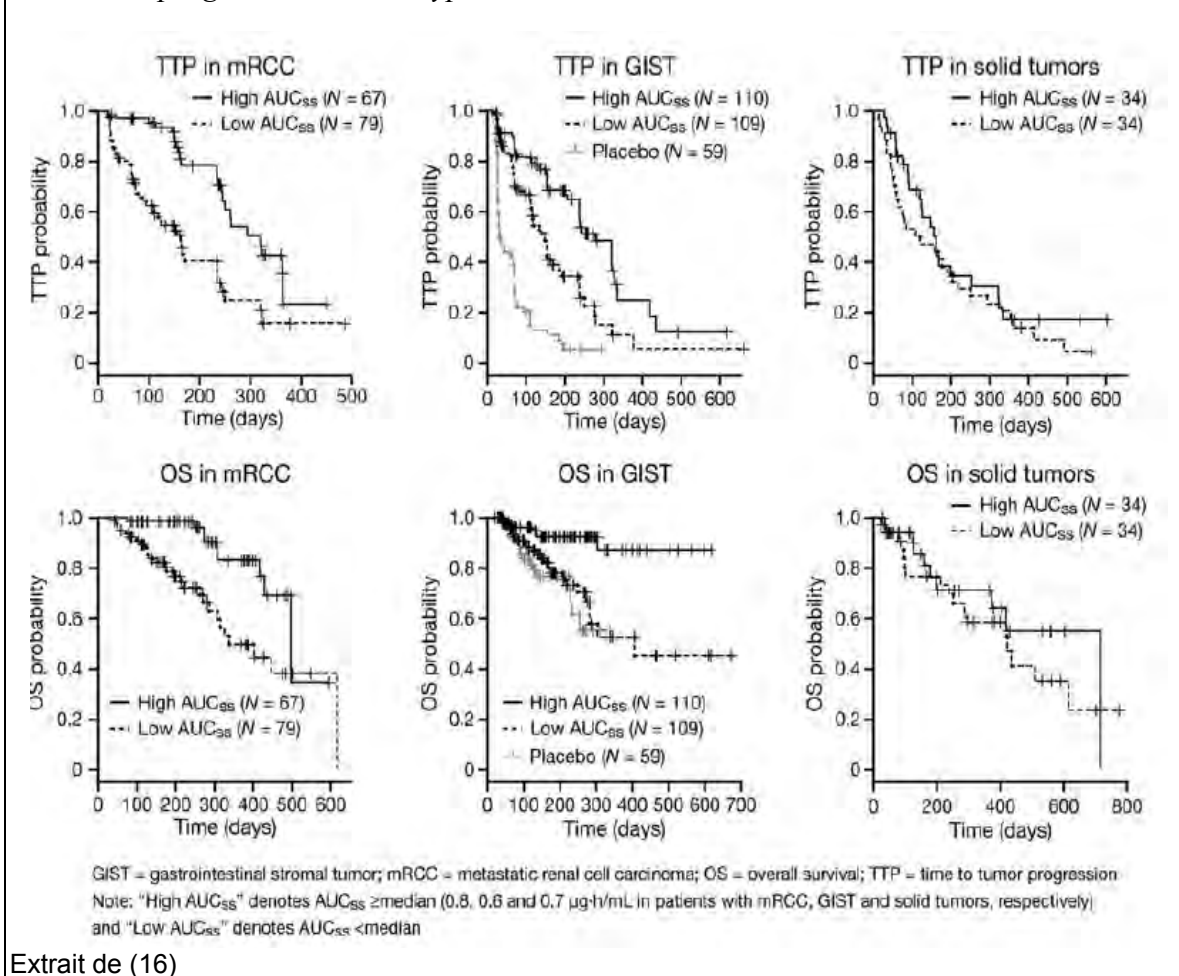
A partir de (5)

Molécules	Corrélations positives entre	
	Données d'efficacité	Paramètres pharmacocinétiques
Imatinib	Réponse hématologique, cytogénétique, moléculaire, tumorale – Survie sans progression	Concentrations minimales
Géfitinib	Survie globale – Survie sans progression	Concentrations minimales
Erlotinib	Réponse tumorale – Survie globale	Concentrations minimales
Sorafénib	Survie sans progression	Concentrations minimales
Sunitinib	Réponse tumorale – Survie sans progression – Survie globale	AUC
	Réponse tumorale	Concentrations minimales
Lapatinib	Réponse tumorale	Concentrations minimales
Nilotinib	Réponse moléculaire – Durée de progression	Concentrations minimales
Pazopanib	Réponse tumorale – Survie sans progression	Concentrations minimales
Évérolimus	Réponse tumorale	Concentrations minimales

- Effet sur la survie

Une étude (16) menée chez des patients traités par le Sunitinib montre que lors du traitement d'un cancer du rein métastatique ou une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), une aire sous la courbe des concentrations à l'équilibre (AUC_{ss}) élevée est significativement associée à une augmentation de la durée de survie sans progression et de la survie globale. Cependant, ces données semblent discordantes pour d'autres tumeurs solides (Illustration 4).

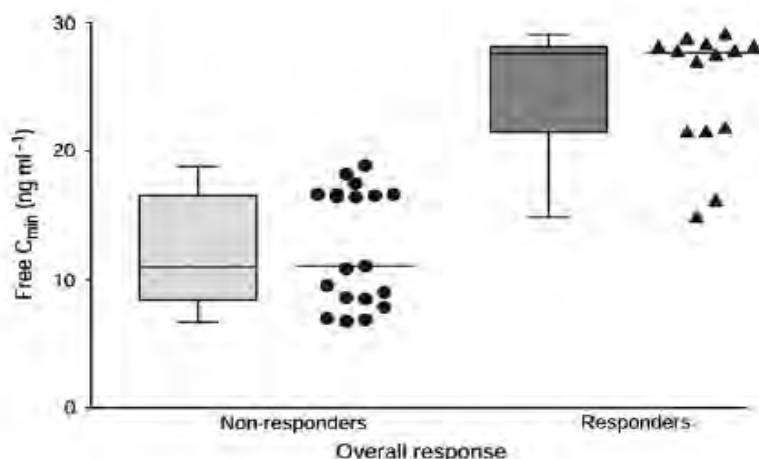
Illustration 4: Relation entre l'exposition au Sunitinib et la survie globale ou la durée de survie sans progression selon le type de tumeur.



- Effet sur la réponse anti-tumorale

Comme le montre l'illustration 5, chez des patients traités par Imatinib pour une tumeur stromale gastro-intestinale, les patients présentant une réponse totale ou partielle ou une stabilisation de la maladie ont des concentrations minimales libres plasmatiques supérieures à celles des patients dont la pathologie progresse (7).

Illustration 5: Réponse anti-tumorale en fonction des concentrations libres minimales d'Imatinib chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale et présentant une mutation sur l'exon 9 ou un type sauvage.



Les non-répondeurs présentent une progression de la maladie (n=19, moyenne = 10,1 ng/ml) alors que les répondeurs montrent une réponse totale ou partielle, ou une stabilisation de la maladie (n=14, moyenne=25,7ng/ml). Extrait de (7)

b) Effet sur la toxicité

Bien que l'augmentation de l'exposition à la molécule entraîne une amélioration de son efficacité, il semble que cette augmentation entraîne aussi une élévation de la toxicité. Le tableau 6 décrit l'augmentation du risque de survenue de toxicité lors de l'élévation de paramètres pharmacocinétiques tels que les concentrations minimales ou l'AUC.

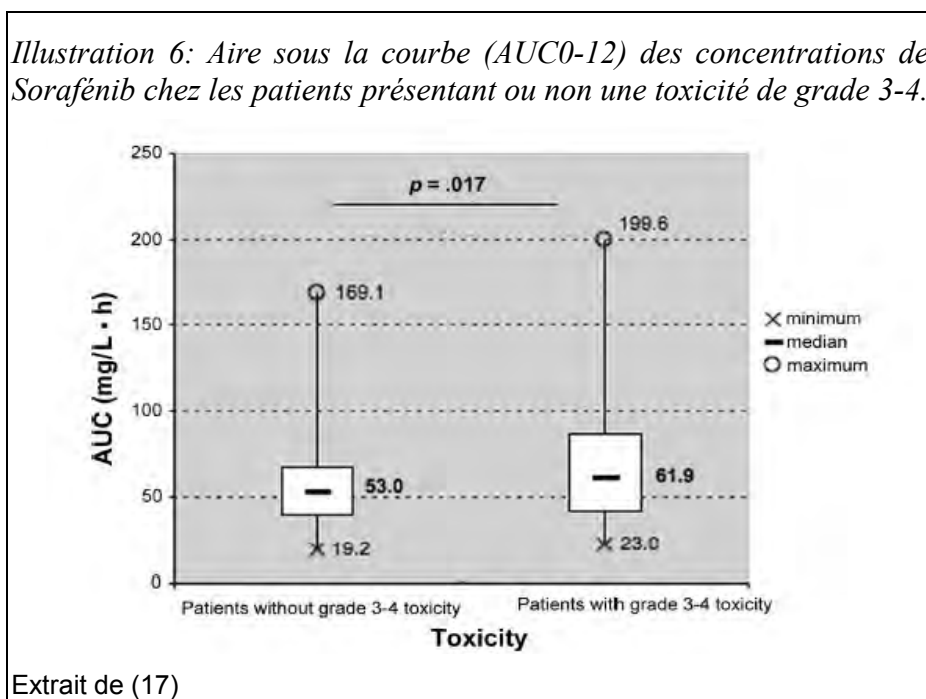
Tableau 6: Corrélation entre la survenue d'une toxicité et l'élévation de certains paramètres pharmacocinétiques

Extrait de (5)

Molécules	Corrélations positives entre	
	Toxicités	Paramètres pharmacocinétiques
Imatinib	Toxicité hématologique	Concentrations minimales libres
	Rash, rétention d'eau, nausée, douleur musculo-squelettique	Concentrations minimales
Géfitinib	Rash	Concentrations minimales libres
	Toxicité gastro-intestinale, toxicité cutané	Concentrations minimales
Erlotinib	Rash, paronychie	Concentrations minimales
	Toxicité cutanée	AUC
Sorafénib	Toxicité cutanée, syndrome main-pied, hypertension	Concentrations minimales
Sunitinib	Hypertension	Concentrations minimales
	Neutropénie	AUC
Nilotinib	Anémie, élévation bilirubine	AUC
	Prolongation de l'intervalle QT	Concentrations minimales
Pazopanib	Diarrhées, stomatites, élévation des transaminases	Concentrations minimales

- Lien entre AUC et grade de toxicité

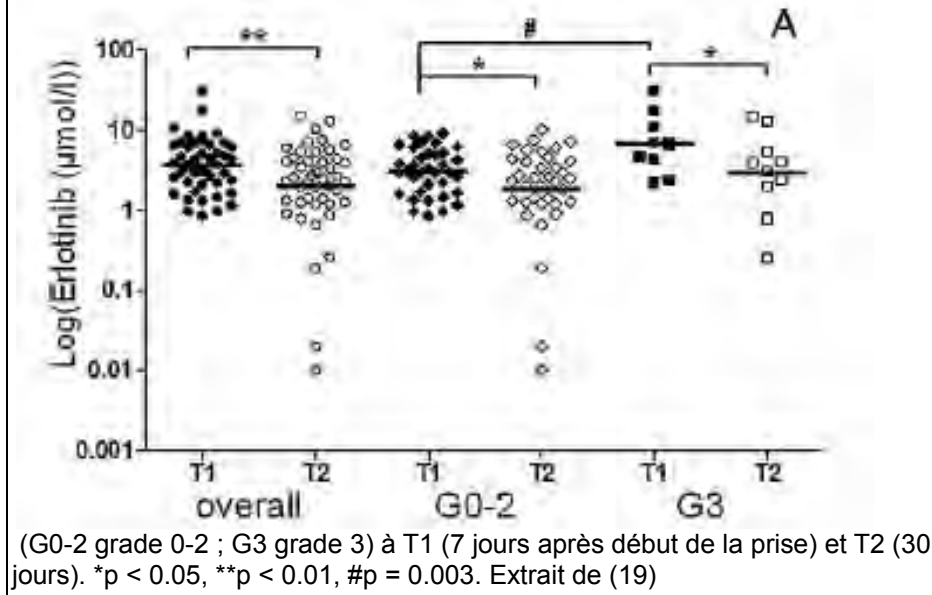
Comme l'illustre la figure suivante (Illustration 6), les patients traités par du Sorafénib qui présentent des effets indésirables de grade 3 et/ou 4, ont une médiane de l'aire sous la courbe des concentrations significativement supérieures à celle des patients ne présentant pas de tels effets (17). De même, une autre étude (18) montre que l'augmentation de l'exposition au Sorafénib est associée à un risque plus élevé de toxicité de grade supérieur ou égal à 3.



- Effet sur la toxicité cutanée

Pour plusieurs molécules, telles que l'Imatinib, le Géfitinib, l'Erlotinib, le Sorafénib, l'Afatinib, la toxicité cutanée est corrélée avec des concentrations minimales plasmatiques élevées (5). Par exemple, comme le montre l'illustration 7, les concentrations plasmatiques en Erlotinib sont plus élevées chez les patients présentant une toxicité cutanée de grade 3 que chez ceux présentant une toxicité cutanée de grade inférieur à 2 (19).

Illustration 7: Relation concentrations plasmatiques en Erlotinib et toxicité cutanée



- Effet sur l'hypertension artérielle

Une corrélation entre l'augmentation de la pression artérielle diastolique et une exposition supérieure à la molécule est observée, notamment pour le Sunitinib. En effet, il y a une relation positive entre les variations de la pression artérielle diastolique et la concentration minimale totale de Sunitinib (16).

D'autre part, pour l'Axitinib, la survie sans progression est supérieure chez les patients dont la pression artérielle diastolique est supérieure à 90mmHg, il en est de même pour la survie globale. Or, la survie sans progression et la survie globale sont prolongées pour les patients dont l'aire sous la courbe des concentrations est élevée. L'hypertension peut être un marqueur de l'efficacité de cette molécule. (20).

C) Principaux effets indésirables

1) Effets dermatologiques

Les effets indésirables cutanés sont fréquents avec les inhibiteurs de protéines kinases et différents selon les molécules.

→ Des anti-EGFR

- **Lésions papulo-pustuleuses «acnéiformes»**

Localisées au niveau du visage et du tronc, elles touchent 60 à 80 % des patients et apparaissent dès les premières semaines de traitement, elles ont tendance à s'estomper progressivement et spontanément après quelques mois. Le traitement consiste en l'application d'une crème émolliente, des traitements locaux antibiotiques, des dermocorticoïdes, des antibiotiques *per os* (doxycycline) en prévention ou en traitement. Enfin, les lésions étant doses dépendantes, une concession de posologie est parfois nécessaire.(21) (22)

- **Xérose cutanée**

Elle est observée dans 30% des cas, souvent localisée à la pulpe des doigts, elle cause des fissures douloureuses. Sa prévention et son traitement consistent en l'utilisation de crème émolliente. (21) (22)

- **Paronychies**

Cette inflammation du bord de l'ongle, souvent localisée au niveau du gros orteil, est fréquente, environ 15% des patients sont touchés. Son traitement repose sur des bains antiseptiques et des dermocorticoïdes, voire de la chirurgie. Elle touche aussi les patients traités par les inhibiteurs de m-tor. (21) (22)

- **Anomalies des phanères**

Une alopécie progressive et une trichomégalie des cils et des sourcils peuvent apparaître et sont réversibles à l'arrêt du traitement. (21) (22)

→ Des anti-VEGFR multi-cibles

- **Syndrome main-pied (ou érythrodysesthésie palmo-plantaire)**

Il est observé dans 48 % des cas sous Sorafénib et dans 36 % des cas sous Sunitinib, le plus souvent au cours des trois premières semaines. C'est un érythème parfois œdémateux et bulleux, hyperkératosique et douloureux aux zones d'appuis et de frottements de la plante des pieds et de la paume des mains.

Le traitement fait appel aux dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires et aux topiques kératolytiques à base d'acide salicylique ou d'urée. En prévention, il est conseillé d'éviter les pressions et les frottements autant que possible, d'éviter l'eau trop chaude, d'utiliser des crèmes émollientes.

- Un érythème desquamatif du visage, une alopécie, des nævi éruptifs, des kystes, des hémorragies sous-unguéales sont observés sous Sorafénib.
- Une coloration jaune de la peau, une dépigmentation des cheveux réversibles à l'arrêt du traitement, un œdème du visage peuvent apparaître avec le Sunitinib. (22) (23)

→ Des inhibiteurs de m-tor

- **Éruption acnéiforme folliculaire**

Ces lésions papulo-pustuleuses se situent à la racine des follicules pileux au niveau de la tête et du tronc. Le plus souvent modérées, prédominantes au cours des premières semaines de traitement, ces lésions apparaissent chez 25 à 61 % des patients traités par Evérolimus.

- **Paronychies (23)**

→ De l'Imatinib

Les effets dermatologiques sont fréquents mais d'intensité modérée, à type d'éruption maculo-papuleuse ressemblant à un psoriasis ou à un pityriasis rosé de Gilbert, de dépigmentation cutanée, d'œdème facial. (21)

→ Du Vémurafénib

Des carcinomes épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes induits se développent chez 18% à 24% des patients. Des Nævi éruptifs, des syndromes mains-pieds, une photosensibilité et une phototoxicité peuvent également apparaître.(21)

2) Effets digestifs

→ Diarrhées

Les diarrhées surviennent chez 20 à 58 % des patients, elles sont de grade 3-5 chez 6% des patients traités par Erlotinib et chez 5% des patients traités par Sunitinib . Le traitement des diarrhées de grade 1 et 2 (4 à 6 selles/jours) consiste en l'application des règles hygiéno-diététiques, en des traitements anti-diarrhéiques tel que le Lopréramide (Imodium®), le Racécadotril (Tiorfan®), la Diosmectite (Smecta®). Pour des grades plus élevés, la réduction des doses ou l'arrêt temporaire de l'anticancéreux est nécessaire.(24) (25)

→ Nausées et Vomissements

Les nausées/vomissements surviennent dans 12 à 44 % des cas. Cependant, ils sont rarement de grade élevé (3 à 4), moins de 1 % avec Sorafénib, 4 % sous Sunitinib, 2 % sous Pazopanib. La prise en charge consiste en des anti-émétiques: métoclopramide (Primpéran®), Dompéridone (Motilium®) ou Métopimazine (Vogalène®).(25)

→ Brûlures gastriques

Les brûlures œsophagiennes sont peu décrites mais une enquête rapporte que cet effet survient dans près de 50 % des cas sous Sunitinib. Lorsque les symptômes sont gênants, un inhibiteur de la pompe à proton peut être prescrit. (25)

3) Effets cardiovasculaires

→ Hypertension artérielle

Elle est fréquemment observée avec les anti-angiogéniques. Son incidence est de l'ordre de 20 à 30%, selon les molécules, elle est plus élevée pour l'Axitinib avec 40% des patients touchés, dont 16% présentent une toxicité de grade 3-4. Elle nécessite l'utilisation d'anti-hypertenseur (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques), parfois une réduction de dose ou un arrêt du traitement.(12) (26)

→ Allongement du QT

L'allongement du QT est une modification de la dépolarisation et de la repolarisation cardiaque observable sur un électrocardiogramme par un élargissement de l'onde QT. Le Crizotinib, le Lapatinib, le Nilotinib, le Pazopanib, le Sorafénib, le Sunitinib, le Vandétanib et le Vémurafénib ont un effet sur l'allongement du QT. Cependant, la nature de leur indication et la survenue rare de torsade de pointe limite les restrictions d'utilisation. En Europe, seule la monographie du Vandétanib mentionne une contre-indication chez les patients présentant un intervalle QT corrigé > 500ms. (12)

→ Insuffisance cardiaque

Elle est observée avec le Bosutinib, le Dasatinib, le Lapatinib, le Nilotinib, le Sorafénib, le Vandétanib, dans 2,7% à 11% des cas avec le Sunitinib, 5 à 8 % avec le Pazopanib. (12) (26)

→ Hémorragie et saignement

Son incidence est de 12% à 26% pour le Sunitinib, 15% à 22% pour le Sorafénib, 13% pour le Pazopanib. L'épistaxis est la plus fréquente mais on peut observer des hémorragies digestives, génitales, gingivales, tumorales (au niveau des métastases pulmonaires, cérébrales). L'arrêt temporaire de l'anticancéreux est recommandé en présence d'effet de grade élevé.(26)

→ Thromboses veineuses et artérielles

Les thromboses artérielles (accidents vasculaires cérébrales, infarctus du myocarde) sont observées dans 18% à 44% des cas avec le Sunitinib, 2,8% à 4,3% avec le Sorafénib et 3% avec le Pazopanib. Les thromboses veineuses (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) semblent moins fréquentes, <1% avec le Sunitinib. La reprise de l'anticancéreux après un tel épisode est évaluée au cas par cas. (26)

4) Autres effets indésirables

→ Mucites

Les mucites sont des lésions de la cavité buccale d'apparition fréquente. Lors d'un traitement par anti-angiogénique, ces lésions ont été rapportées dans 45% des cas avec le Sunitinib et dans 21% des cas avec le Sorafénib et se présentent sous forme de lésions érythémateuses, voire bulleuses et ulcérées. Avec l'Évérolimus, elles apparaissent dans 40% des cas et se présentent sous la forme d'aphtes qui surviennent à la deuxième semaine et disparaissent spontanément en deux à trois semaines. (27)

Il est conseillé de réaliser un examen bucco-dentaire avant l'instauration du traitement. Le traitement des mucites consiste en des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4%, en l'utilisation d'un anesthésique local (Xylocaïne®) si les douleurs sont importantes et d'anti-fongiques locaux uniquement s'il y a présence d'une mycose (28).

→ Protéinurie

Elle touche 8 à 63% des patients traités par anti-angiogénique. Elle est traitée par des IEC, des ARA2 ou des diurétiques thiazidiques et nécessite l'arrêt du traitement lorsqu'elle est importante. (29)

→ Effets pulmonaires

Des effets à type de toux, de dyspnées, de pneumopathies infectieuses et non infectieuses sont observées avec les inhibiteurs de m-tor.

Les épisodes infectieux (pulmonaires et non pulmonaires) sont plus fréquents

sous Evérolimus, 10% versus 2% avec le placebo. En cas de cytopénie ou d'association avec un immunosuppresseur, le risque de survenue d'une pneumopathie infectieuse, notamment à germes opportunistes, est plus élevée.

Une pneumopathie non infectieuse survient dans 8 à 48% des cas sous Evérolimus. Elle peut être asymptomatique, ou associée à une toux et une dyspnée. Le prise en charge consiste en l'utilisation de corticoïdes, en la réduction de la dose voire en l'arrêt du traitement.(30)

→ Dysthyroïdie

Les dysthyroïdies sont observées avec une fréquence élevée pour le Sunitinib (18 à 85 %) et le Sorafénib (21 %). Il s'agit le plus souvent d'hypothyroïdie (18 à 85 %), plus rarement d'hyperthyroïdie (0 à 5 %). L'hypothyroïdie nécessite l'administration de Lévothyroxine, l'hyperthyroïdie est traité par des bêtabloquants voire une corticothérapie (31).

→ Glycémie, Cholestérol et électrolytes

Les hyperglycémies sont fréquentes, 10 à 41% avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, 18 à 58% avec les inhibiteurs de m-tor et peuvent nécessiter l'utilisation d'anti-diabétiques oraux (Metformine) ou d'insuline. Les hypercholestérolémies sont essentiellement observées avec les inhibiteurs de m-tor, 21 à 76%. Elles sont prises en charge par l'application des règles hygiéno-diététiques et peuvent nécessiter l'usage de statine selon le risque cardiovasculaire. Des troubles électrolytiques sont retrouvés tels que des hypomagnésémies (7à 11%), des hyponatrémies (12%), des hyperkaliémies (23 à 26%).(31)

→ Troubles hématologiques

Des cytopénies sont observées notamment avec l'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib. Elles peuvent être de grade élevé. Une anémie, une neutropénie, une thrombopénie de grade 3-4 sont rapportées respectivement dans 8%, 21%, 11% des patients traités par Imatinib, 11%,24%, 18% avec le Dasatinib, 12%,11%,5% avec le Nilotinib. Ces troubles apparaissent durant les premiers mois de traitement et conduisent à des réductions de doses.(32)

II. Interactions médicamenteuses

A) Généralités

Une interaction médicamenteuse est une modification de l'effet (recherché ou indésirable), obtenu ou attendu avec un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance (médicamenteuse ou non). (33)

1) Mécanismes des interactions médicamenteuses

a) Interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique

Une interaction médicamenteuse pharmacodynamique a lieu lorsque sont associées deux substances ayant des effets (thérapeutiques ou indésirables) convergents ou divergents (34).

Ces interactions peuvent être de deux sortes :

- une interaction compétitive au niveau de la même cible pharmacologique, conduisant à une potentialisation de l'effet (association de deux agonistes ou de deux antagonistes d'une même cible) ou à une inhibition de l'effet (association d'un agoniste et d'un antagoniste)
- l'addition des effets physiologiques de deux substances obtenus par une action sur des cibles différentes.(33)

Elles sont prévisibles par la connaissance des principaux effets des molécules. Il s'agit par exemple de l'association de médicaments provoquant l'addition d'effets indésirables atropiniques, l'addition d'effets bradycardisants, l'allongement du QT, l'hypokaliémie, la majoration du risque de torsade de pointe, l'augmentation du risque hémorragique,... (34)

b) Interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique

Les interactions pharmacocinétiques entraînent la modification du profil cinétique du médicament. Ainsi, elles provoquent soit la diminution de l'exposition à la molécule qui peut conduire à l'échec thérapeutique, soit, au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables (35). Elles peuvent perturber les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme: l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

➤ Au niveau de l'absorption

Elle peut être perturbée par (34):

- des modifications de la solubilité de la molécule par modification du pH gastrique ou par chélation (formation de complexes insolubles)
- des modifications du transit modifiant la vidange gastrique ou la motilité intestinale
- des interactions au niveau des transporteurs présents au niveau des entérocytes. Ces transporteurs sont de deux types : des protéines d'efflux comme la P-gp qui s'opposent à l'entrée de la substance dans l'organisme (36), et des protéines d'influx comme les OATP qui permettent le passage de la membrane de l'entérocyte (37).

➤ Au niveau de la distribution

Une interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques peut modifier la distribution. Une molécule peut déplacer une autre molécule de sa liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi sa fraction libre (et donc la forme active). Cependant, ce phénomène est compensé par une augmentation du métabolisme et/ou de l'élimination de la fraction libre. Cette interaction concerne principalement les molécules dont le coefficient d'extraction est élevé. En pratique, les manifestations cliniques de cette interaction sont peu nombreuses. (35) (38)

➤ Au niveau de la métabolisation

Les principaux acteurs de la métabolisation sont les enzymes du cytochrome P450. Les enzymes de conjugaison, comme les UGT, sont également impliquées. Parmi les différents isoformes du CYP, les CYP 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 sont impliqués dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments (34). Selon chaque individu, l'expression des CYP peut varier. Certaines substances peuvent augmenter (inhibition) ou diminuer (induction) l'activité des enzymes (Tableau 7), et de ce fait, modifier les concentrations des médicaments substrats de ces enzymes. (35)

L'inhibition enzymatique peut se faire par compétition de deux substances pour le même site de fixation (réversible) ou par liaison covalente de l'inhibiteur sur l'enzyme (irréversible car le retour de l'activité dépend de la synthèse de nouvelles enzymes). Elle se traduit par une augmentation de la concentration de la molécule

mère et une diminution de la concentration des métabolites. Généralement, cela entraîne une augmentation de l'effet qui peut causer une toxicité. Mais si la molécule nécessite d'être métabolisée pour être active (pro-drogue), alors la quantité de métabolite actif décroît pouvant mener à une baisse de l'activité.(38) (35)

L'**induction enzymatique** est due à l'augmentation de la synthèse d'enzymes. Les inducteurs enzymatiques activent les récepteurs nucléaires PXR et CAR induisant une transcription accrue des gènes codant pour les enzymes. Ce mécanisme entraîne une diminution des concentrations plasmatiques, exposant à un risque de sous-dosage et d'échec thérapeutique (sauf dans le cas d'une pro-drogue où la situation est inversée). (38) (35)

Tableau 7: Quelques molécules substrats, inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes. A partir de (38), (39)

CYP	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	Amlodipine, Félodipine, Nicardipine Atorvastatine, Simvastatine Colchicine Dérivés ergotés Contraceptifs oraux (estradiol) Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Codéïne, Tramadol, Fentanyl, Méthadone Prednisolone Sirolimus, Tacrolimus Inhibiteurs de tyrosine kinase	Amiodarone Anti-fongiques azolés (Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Myconazole) Ciclosporine Diltiazem, Vérapamil Inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir, saquinavir,...) Macrolides (Clarithromycine, Erythromycine) Cimétidine Jus de pamplemousse	Anti-épileptiques (Carbamazépine, Phénitoïne, Phénobarbital, Topiramate) Rifampicine Névirapine, Efavirenz Millepertuis
2D6	Aripiprazole, Métoprolol, Propranolol, Nébivolol, Venlafaxine, Tamoxifène	Amiodarone, Chloroquine, Cimétidine, Clomipramine, Flécainide, Fluoxétine, Halopéridol, Métoclopramide, Paroxétine, Quinidine, Risperidone, Terbinafine	
2C9/2C19	AINS, AVK, Benzodiazépine	Acide valproïque, Antifongiques azolés, Erlotinib, Oméprazole, Lanzoprazole (2C9), Pantoprazole (2C19), Métronidazole	Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine, Ritonavir
1A2	Lidocaine, Ondansétron, Théophylline, Zolmitriptan	Fluoroquinolones	Tabac (goudrons)
2B6	Bupropion, Prasugrel, Clopidogrel, Sertraline, Tramadol	Clopidogrel, Nelfinavir, réglisse, Voriconazole	Efavirenz, Rifampicine

La puissance d'un inhibiteur ou d'un inducteur enzymatique est évaluée en fonction de sa capacité à modifier les concentrations plasmatiques d'un médicament test (le midazolam pour le CYP3A4). L'inhibition est qualifiée de faible si l'augmentation de l'AUC du substrat est inférieure à un facteur 2, modérée si elle est d'un facteur compris entre 2 et 5, ou forte si l'augmentation de l'exposition est supérieure à un facteur 5. L'impact des interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes dépend aussi de l'importance relative de la voie d'élimination impliquée par rapport à la clairance totale, de la présence ou non de métabolites actifs. (35)

➤ Au niveau de l'élimination

Des transporteurs peuvent être impliqués dans le passage des médicaments à travers la membrane cellulaire notamment au niveau des entérocytes, des hépatocytes et des cellules rénales. Il jouent donc un rôle dans l'absorption mais aussi dans l'élimination des médicaments. Il existe deux catégories de transporteurs :

- les transporteurs ATP Binding Cassette (ABC) : ils sont impliqués dans l'efflux cellulaire et jouent un rôle dans la sécrétion biliaire des médicaments et de leurs métabolites. Le plus connu est la P-gp, elle est impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses. La plupart des inhibiteurs et inducteurs de la P-gp sont aussi inhibiteurs du CYP3A4. Cette famille comprend aussi un autre transporteur souvent impliqué : BCRP (Breast Cancer Resistance Protéine) (36).
- les transporteurs Solute Carrier (SLC) : cette catégorie est impliquée dans le transport des molécules à travers les membranes des cellules hépatiques et rénales, passage nécessaire à leur élimination. Elle comprend les OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptides), les OAT (Organic Anion transporters) et les OCT (Organic Cation Transporters) (37).

Des interactions au niveau de ces transporteurs sont susceptibles de modifier la cinétique des médicaments au niveau de leur absorption et de leur élimination par une action inductrice ou inhibitrice (Tableau 8).

Tableau 8: *Quelques molécules substrats, inhibiteurs et inducteurs de transporteurs.*
 A partir de (39) et (38)

Transporteurs	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
P-gp	Bisoprolol, Carvédilol, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Colchicine Dasatinib, Erlotinib, Géfitinib,... Digoxine Féلودipine Fentanyl, Méthadone Atorvastatine, Fluvastatine Prednisolone Sirolimus, Tacrolimus Citalopram	Amiodarone Anti-fongiques azolés Ciclosporine Diltiazem, Vérapamil Inhibiteurs de la protéase VIH (Ritonavir, Saquinavir,...) Macrolides (Clarithromycine, Erythromycine) Erlotinib, Nilotinib Fluoxétine, Duloxétine, Paroxétine Simvastatine Lansoprazole Jus de pamplemousse	Carbamazépine, Dexaméthasone, Millepertuis, Névirapine, Rifabutine, Rifampicine, Ritonavir
OATP 1B	Ciclosporine, méthotrexate, rifampicine, statines	Ciclosporine, Rifampicine	
OAT1	Aciclovir, Acide valproïque, AINS, bétalactamines, Furosémide, IEC, Ranitidine	Bétalactamines, Probénécide	

L'inhibition des transporteurs peut diminuer l'élimination de la molécule substrat et donc augmenter sa concentration plasmatique. Les mécanismes d'inhibition de la P-gp peuvent être de type compétitif au niveau de la liaison au substrat ou bloquer la fixation de l'ATP sur le transporteur. Inversement, l'induction des transporteurs peut diminuer la concentration plasmatique d'une molécule substrat de ce transporteur. Comme pour l'induction enzymatique, l'induction des transporteurs est due à l'augmentation de la synthèse du transporteur.(35)

2) Références

→ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM

Le thésaurus (40) référence les interactions médicamenteuses. «Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.» (41) (42) Les interactions sont classées en quatre niveaux de contrainte (Tableau 9).

Tableau 9: Différents niveaux de contrainte des interactions médicamenteuses selon l'ANSM

Contre-indication	Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

→ Le résumé des caractéristiques du produit

Le risque d'interaction médicamenteuse est recherché dès les phases de développement du médicament par des études *in vitro* et *in vivo* (43). Les résultats de ces études sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit. Les monographies des médicaments établies par les laboratoires comportent un paragraphe «interactions médicamenteuses» qui référence les associations à risque d'interaction et la conduite à tenir. Les bases de données comme le Vidal®, la banque Claude Bernard® rapportent également ces informations.(38)

B) Interactions des thérapies ciblées anticancéreuses orales avec d'autres médicaments

A ce jour, les interactions médicamenteuses impliquant les inhibiteurs de protéines kinases n'entraînent pas de contre-indications absolues avec d'autres médicaments (uniquement avec une plante, le millepertuis). Cependant, des associations avec d'autres médicaments peuvent être déconseillées, nécessiter des précautions d'emploi ou être prises en compte dans le but d'éviter l'apparition d'effets indésirables et/ou d'optimiser le traitement.(40)

1) Prévalence des interactions médicamenteuses

Quelques études illustrent le risque de survenue d'interaction médicamenteuse avec les anticancéreux oraux. Une enquête en Irlande auprès de pharmaciens montre que 40% des pharmaciens ont rencontré des problèmes lors de la dispensation de traitements anticancéreux oraux dont 10% sont en rapport avec une interaction médicamenteuse (44).

Dans une autre enquête en Allemagne, l'analyse globale des traitements retrouve un risque d'interaction médicamenteuse chez 46% des patients, et parmi toutes les interactions médicamenteuses recensées, 14% impliquent l'anticancéreux oral. (45)

Enfin, une étude chez des patients traités par le Sunitinib rapporte que, en moyenne, 6,8 co-médications sont prises par les patients. 47% des patients présentent un risque d'interaction pharmacodynamique avec un risque d'allongement du QT, 8% des patients sont à risque d'interaction avec un inhibiteur de CYP, 11% avec un inducteur de CYP, 53% avec un substrat de CYP et 19% avec un substrat de la P-gp.(46)

2) Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

a) Interactions pharmacocinétiques et variations des concentrations plasmatiques

L'association avec certaines molécules provoque des variations des aires sous la courbe des concentrations (AUC) des thérapies ciblées orales. Ces interactions peuvent diminuer ou augmenter l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (Tableau 10) (47).

Tableau 10: Interactions pharmacocinétiques avec les thérapies ciblées utilisées dans les tumeurs solides décrites dans la littérature.

Extrait de (47)

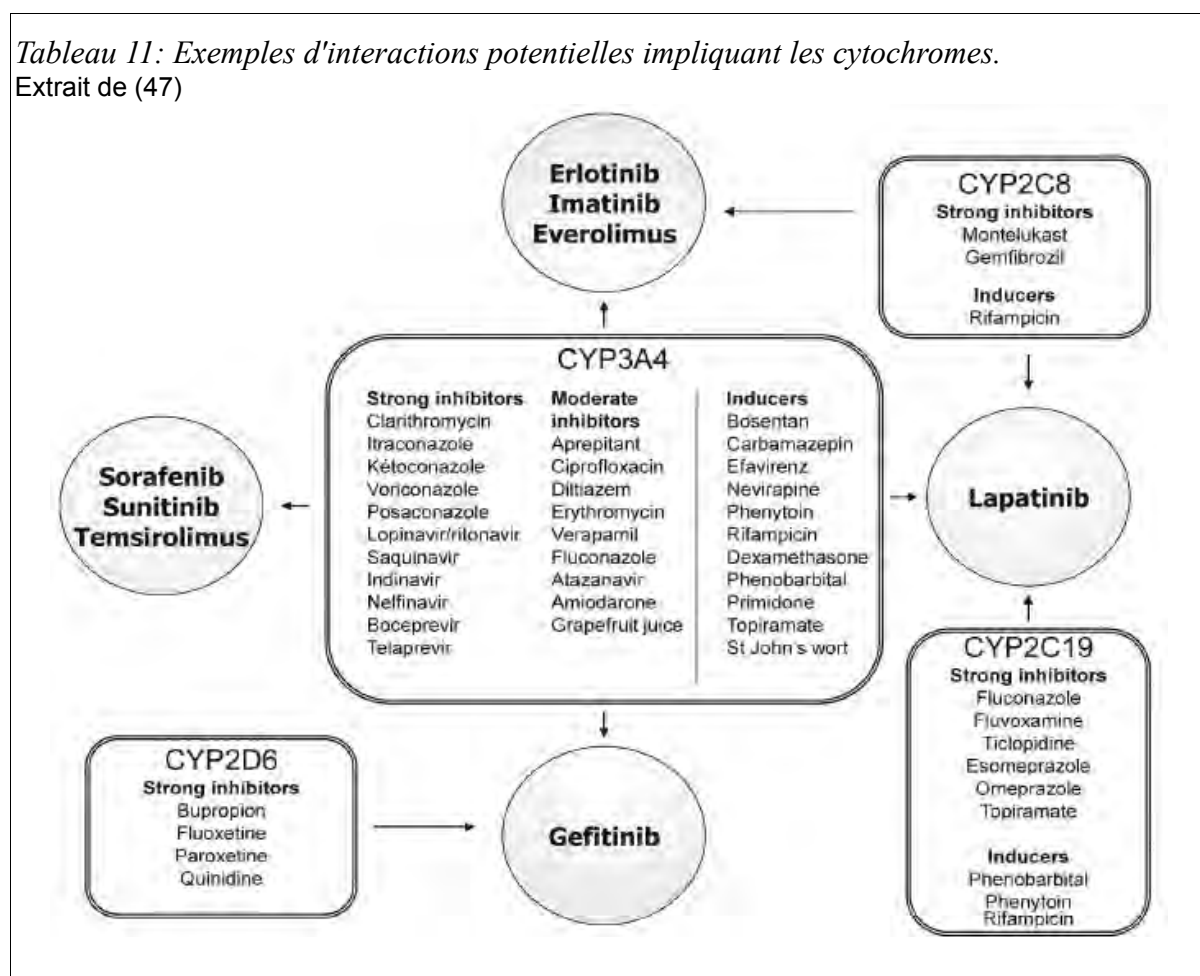
	Erlotinib	Géfitinib	Évérolimus	Sorafénib	Sunitinib	Lapatinib	Imatinib
Aprépitant	*						
Azithromycine			*				
Carbamazépine							
Ciprofloxacine							
Erlotinib							
Erythromycine							
Féلودipine							
Fénofibrate							
Itraconazole			*				
Kétoconazole							
Lévothyroxine							*
Néomycine							
Oméprazole							
Pantoprazole							
Phénytoïne							*
Ranitidine							
Rifampicine							
Ritonavir							
Sorafénib							
Millepertuis							
Vérapamil							
Voriconazole			*				
	Diminution modérée (20 à 30%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
	Forte diminution (>50%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
	Augmentation modérée (20 à 30%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
	Forte augmentation (>50%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
	Pas d'interactions pharmacocinétiques						
*	Cas témoin						

b) Rôle des cytochromes

Tous les inhibiteurs de protéine kinase administrés par voie orale sont métabolisés par le CYP3A4. Souvent, ce cytochrome est la voie majoritaire de métabolisation, mais d'autres enzymes (CYP et UGT) jouent un rôle secondaire. L'association avec des inducteurs enzymatiques diminue l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC). Par exemple, la co-administration de Rifampicine, qui est un inducteur puissant des CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2B6, diminue l'AUC de 67% pour l'Erlotinib, de 85% pour le Géfitinib, de 68% pour l'Imatinib, de 80% pour le Nilotinb, de 51% pour le Sunitinib. Inversement, la co-administration avec un inhibiteur enzymatique tel que le Kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP 3A4), augmente l'AUC de 86% de l'Erlotinib, de 40% de l'Imatinib, de 220% du Pazopanib, de 50% du Sunitinib.(13)

La connaissance des cytochromes impliqués dans le métabolisme des thérapies ciblées anticancéreuses orales et des molécules inductrices, inhibitrices et substrats de ces cytochromes permet d'envisager la survenue d'interactions pharmacocinétiques potentielles (Tableau 11).

Tableau 11: Exemples d'interactions potentielles impliquant les cytochromes.
Extrait de (47)



Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont eux-même des inhibiteurs des cytochromes, ils peuvent donc modifier les concentrations et donc les effets des substances co-administrées.

c) Rôle des transporteurs

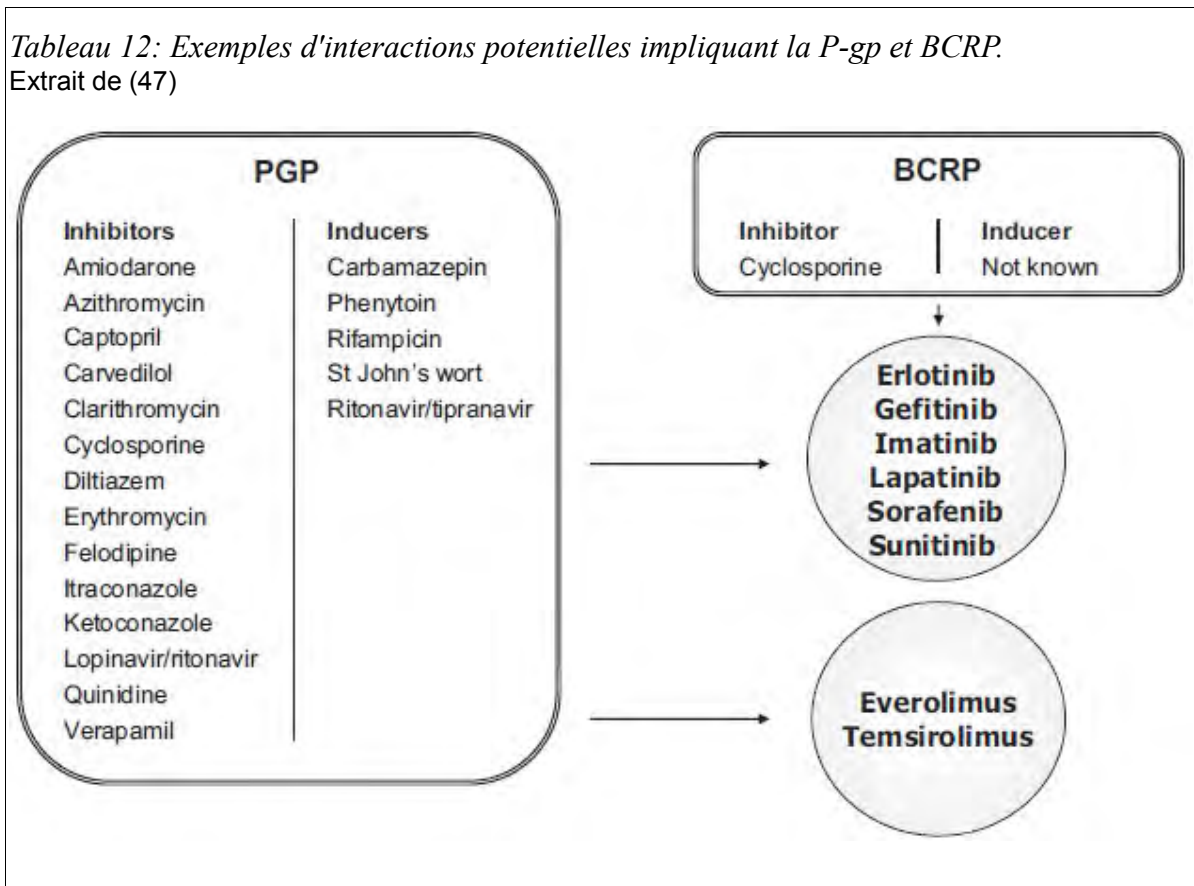
La plupart des inhibiteurs de protéine kinase sont des substrats de la Pgp et de BCRP, parfois ils les inhibent. C'est le cas, par exemple, du Sorafénib et du Sunitinib qui inhibent la P-gp. Les anticancéreux oraux sont aussi substrats de transporteurs d'influx tels que l'OATP1A2, l'OATP1B1, l'OCT-1.(47) (13)

On peut penser que la co-administration d'inhibiteur, d'inducteur ou de substrat de ces transporteurs est à risque d'interaction. La plupart des inhibiteurs et inducteurs de la P-gp sont aussi inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. Quelques études montrent l'implication des transporteurs dans des interactions. Par exemple, l'association Paclitaxel – Carboplatine entraîne une augmentation de l'exposition au Sunitinib de 44% et de son métabolite actif (SU12662) de 66%. Or, le Paclitaxel est un inhibiteur de la P-gp et du CYP 3A4. Cela peut expliquer l'augmentation de l'exposition à la molécule et à son métabolite (47). Une autre étude chez la souris, montre une augmentation des concentrations de Vandétanib dans le cerveau, lors de la co-administration avec des inhibiteurs de m-tor qui sont des inhibiteurs des transporteurs d'efflux exprimés à la barrière hémato-encéphalique (5).

De même que pour les cytochromes, la connaissance des molécules inhibitrices, inductrices et substrats des transporteurs permet d'envisager les interactions médicamenteuses potentielles à ce niveau (Tableau 12).

Tableau 12: Exemples d'interactions potentielles impliquant la P-gp et BCRP.

Extrait de (47)



d) Cas des anti-acides

Certains inhibiteurs de tyrosine kinase présentent une solubilité pH-dépendante et sont plus solubles à pH acide. Par exemple, la solubilité du Géfitinib est de 21mg/ml à pH=1,0 et <0,001mg/ml à pH=7 (48). La co-administration d'anti-acides qui augmentent le pH gastrique, peut diminuer la solubilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, diminuant ainsi son absorption et donc les concentrations plasmatiques. Mais, les anti-acides inhibent les cytochromes et/ou les transporteurs, ce qui devrait augmenter leurs concentrations plasmatiques. Cependant, il semble que l'utilisation concomitante d'un anti-acide diminue l'exposition de l'inhibiteur de tyrosine kinase. (48)

Le tableau 13 illustre la diminution de l'AUC et de la Cmax lors de la co-administration d'un anti-acide anti-histaminique ou d'un inhibiteur de la pompe à proton et d'un inhibiteur de tyrosine kinase. L'Oméprazole administré une fois par jour pendant 5 jours entraîne une diminution de l'AUC du Dasatinib administré au

cinquième jour de 43%. De même, l'administration concomitante d'un anti-acide topique (Maalox®) avec du Dasatinib diminue son AUC de 55%. En revanche, l'administration du Maalox® 2 heures avant le Dasatinib ne modifie pas l'AUC.(48)

Tableau 13: Effet des anti-acides sur l'absorption orale des inhibiteurs de tyrosine kinase. Extrait de (43)

Drug (dose)	Acid-reducing agent	Mean change		Subjects
		AUC	C _{max}	
Dasatinib (50 mg)	Famotidine (40 mg) 10 hours prior to dasatinib	↓ 61%	↓ 63%	Healthy subjects
	Famotidine (40 mg) 2 hours after dasatinib	↔	↔	
Dasatinib (50 mg)	Maalox 30 ml 2 hours prior to dasatinib	↔	↑ 26%	Healthy subjects
	Maalox 30 ml coadministered with dasatinib	↓ 55%	↓ 58%	
Dasatinib (100 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with dasatinib	↓ 43%	↓ 42%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 7 days	↓ 46%	↓ 61%	Healthy subjects
		↓ 58% ^a	↓ 69% ^a	
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 300 mg daily for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours after ranitidine dose on third day	↓ 33%	↓ 54%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 150 mg b.i.d. for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours before and 10 hours after ranitidine on third day	↓ 15%	↓ 17%	Healthy subjects
Gefitinib (250 mg)	Two oral doses of 450 mg ranitidine (13 hours and 1 hour before 250 mg of gefitinib) followed by sodium bicarbonate to maintain gastric pH above 5 for 8 hours	↓ 44%	↓ 70%	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Maalox Max (20 ml) 15 minutes before imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Lapatinib (1,250 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 7 days at bedtime	↓ 26%	NA	Cancer patients
Nilotinib (400 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 6 days and on day 6 with nilotinib	↓ 34%	↓ 27%	Healthy subjects
Axitinib (5 mg)	Rabeprazole (20 mg) q.d.	↓ 15%	↓ 40%	Cancer patients

AUC, area under the curve; C_{max}, peak plasma concentration; NA, not applicable.

La modification de la solubilité peut expliquer la diminution de l'exposition. Mais, d'autres facteurs sont susceptibles de modifier l'absorption comme la prise d'aliments, les modifications du transit, les interactions avec les transporteurs au niveau des membranes des entérocytes. D'autre part, les modifications du pH gastrique par les anti-acides peuvent varier en amplitude et dans le temps. (48) Quoiqu'il en soit, au vue de la diminution de l'exposition des inhibiteurs de tyrosine kinase par les anti-acides, le thésaurus des interactions médicamenteuses signale les anti-sécrétoires anti-histaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à proton comme des associations «à prendre en compte» pour un «risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase en raison de leur absorption pH-dépendant»(40).

3) Interactions pharmacodynamiques: allongement du QT et risque de torsade de pointe

La torsade de pointe de pointe est un type particulier de tachycardie ventriculaire. Elle est souvent résolutive mais peut parfois évoluer vers une fibrillation ventriculaire mortelle. Elle peut être provoquée par des médicaments (Tableau 14). Elle survient généralement en présence de facteurs de risques tels que le syndrome du QT long congénital, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie cardiaque, le bloc auriculo-ventriculaire, la bradycardie, l'hypokaliémie. La prise simultanée de plusieurs médicaments allongeant le QT ou une interaction pharmacocinétique augmentant les concentrations plasmatiques d'un médicament allongeant le QT accroît le risque d'allongement du QT et de survenue d'une torsade de pointe. (12) (34) (49)

Certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont connus pour leur capacité à augmenter l'intervalle QT. En général, aux doses cliniques, cet effet est rare. Cependant, des cas de torsades de pointes ont été rapportés pour le Pazopanib, le Vandétanib et le Sunitinib. Dans l'un de ces cas, le patient prenait du Pazopanib et de l'Amiodarone. (12)

Le risque de survenue de torsade de pointe est multifactoriel et dépend du contexte propre de chaque patient. La recherche de la co-administration de médicaments torsadogènes, d'interactions pharmacocinétiques, la surveillance du rythme cardiaque, de la kaliémie, de l'intervalle QT peut permettre de diminuer ce risque. (50)

Tableau 14: Quelques médicaments qui allongent le QT.
A partir de (34)

Classe thérapeutique	Molécules
Anti-arythmiques	Flécaïne, Quinidine, Amiodarone, Sotalol
Neuroleptiques	Cisapride, Dropéridol,...
Anti-émétiques	Dompéridone, Ondansétron
Anti-dépresseurs	Citalopram, Escitalopram, Venlafaxine
Anti-infectieux	Moxifloxacine, Erythromycine (surtout en intraveineuse) Clarithromycine, Télithromycine, certains inhibiteurs de protéases du VIH, Chloroquine

4) Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses potentielles

Le tableau 15 résume les interactions potentielles avec les inhibiteurs de protéine kinase selon leurs propriétés pharmacocinétiques (métabolisation, transport, absorption/solubilité), leurs effets sur les enzymes et les transporteurs, leur risque d'allonger l'intervalle QT.

*Tableau 15: Interactions médicamenteuses potentielles avec les thérapies ciblées
A partir de (51), (47),(12)*

Molécules	Métabolisation	Transport	Effet inhibiteur (Inh.) /inducteur (Ind.)	Solubilité selon pH	Allongement QT
Afatinib		P-gp, BCRP	Inh. P-gp, BCRP		
Axitinib	CYP 3A4/5 CYP 1A2, 2C19, UGT 1A1	P-gp OATP 1B1		x	
Bosutinib	CYP 3A4	P-gp	Inh. P-gp	x	
Crizotinib	CYP 3A4/5	P-gp	Inh. CYP 3A4/5, P-gp	x	x
Dabrafénib	CYP 2C8, 3A4	P-gp, BCRP	Ind. 3A4, Inh. BCRP, OATP1B1/3, OAT 1 et 3	x	x
Dasatinib	CYP 3A4/5, 1A1/2, 1B1	P-gp, BCRP	Inh. P-gp, BCRP	x	
Erlotinib	CYP 3A4/5 CYP 1A1/2, 2C8, 2D6 (Métabolite actif)	P-gp, BCRP	Inh. 2C8, UGT1A1, BCRP	x	
Évérolimus	CYP 3A4/5, 2C8	P-gp			
Géfitinib	CYP1A1, 2D6, 3A4/5	P-gp, BCRP	Inh. 2D6, 1A1, 2C9/19, P-gp, BCRP	x	
Imatinib	CYP 3A4/5, CYP 1A1/2, 1B1, 2C9/19, 2D6 (Métabolite actif)	P-gp	Inh. 3A4/5/7, 2C9, 2D6, OCT1, OCT2, P-gp, BCRP		
Lapatinib	CYP 3A4/5 CYP 2C8/19	P-gp, BCRP	Inh. 3A4, P-gp	x	x
Nilotinib	CYP 3A4	P-gp, BCRP	Inh. 3A4, 2C8/9, 2D6, UGT1A1, P-gp, BCRP Ind. 2B	x	x
Pazopanib	CYP3A4 CYP1A2, 2C8	P-gp, BCRP	Inh. 3A4, UGT1A1, OATP1B1	x	x
Ponatinib	CYP 3A4/5, 2D6/8	P-gp, BCRP	Inh. 2C8, P-gp, BCRP	x	
Régorafénib	CYP 3A4, UGT1A9		Inh. 3A4, 2B6, 2C8/9/19, P-gp, BCRP		
Ruxolitinib	CYP 3A4				
Sorafénib	CYP 3A4, UGT1A9	P-gp, BCRP	Inh. 1A2, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, UGT1A1/9, P-gp, BCRP, MRP2/4		x
Sunitinib	CYP 3A4 (Métabolite actif)	P-gp, BCRP	Inh. P-gp, MRP2/4		x
Vandétanib	CYP 3A4		Inh. P-gp, BCRP	x	x
Vémurafénib	CYP 3A4	P-gp, BCRP	Inh. 1A2, 2D6, P-gp		x

C) Interactions avec les plantes médicinales

1) Usage des médecines alternatives et complémentaires par les patients atteints de cancer.

Les médecines alternatives et complémentaires (CAM) regroupent des méthodes de soins non conventionnelles dont l'efficacité est souvent non prouvée. Elles sont aussi désignées par les termes «médecines douces» ou «médecines parallèles». C'est un domaine vaste et varié qui comprend l'homéopathie, les plantes, les vitamines et minéraux et diverses substances naturelles, mais aussi l'ostéopathie, l'acupuncture, les massages, la relaxation, l'hypnose, le magnétisme, la médecine traditionnelle chinoise,... (52), (53), (54)

En France, deux enquêtes, réalisées en 2007, ont observé les usages des médecines alternatives et complémentaires par les patients atteints de cancer (Tableau 16). Dans les 2 études, un tiers des patients interrogés déclarent utiliser une médecine alternative et complémentaire, le plus souvent de l'homéopathie, de la phytothérapie et de la diététique. Le but étant principalement de renforcer les défenses de l'organisme, et de mieux supporter les effets du traitement conventionnel.

Une enquête au niveau européen (14 pays) montre que 36% des patients utilisent les CAM, dans 12% des cas les plantes sont utilisées, elles sont la première catégorie de CAM utilisées dans 9 pays européens.(55)

L'homéopathie, qui par définition, utilise des doses infinitésimales de substances naturelles, ne pose, à priori, pas de problème d'interaction pharmacocinétique avec les anticancéreux. En revanche, certaines plantes utilisées en phytothérapie sont susceptibles d'interagir au niveau des cytochromes et/ou des transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique des anticancéreux et notamment des thérapies ciblées orales .

Tableau 16: Usage des médecines alternatives et complémentaires chez les patients atteints de cancer en France

	Enquête de Simon et al.(52)	Enquête de Träger-Maury et al. (54)
Utilisation des CAM	28,00% Le sexe féminin et un âge compris entre 20 et 50 ans apparaissent significativement associés au recours aux CAM	34,00% Les utilisateurs de médecine complémentaire étaient plus jeunes que les non utilisateurs
CAM les plus utilisées		
Homéopathie	60,00%	42,00%
Phytothérapie	37,50%	27,00%
Diététique (régimes spéciaux, suppléments en vitamines, minéraux et autres substances naturelles)	44,00%	39,00%
Acupuncture	26,50%	22,00%
Objectifs		
Renforcer les défenses de l'organisme	78,50%	61,00%
Aider à supporter les effets indésirables	85,00%	66,00%
Traiter le cancer (en plus du traitement conventionnel)	27,50%	15,00%
Sources d'information		
Entourage	36,50%	75,00%
Autres patients		25,00%
Médecins	77% (majoritairement homéopathes)	15,00%
Autres (presse, internet)	-	16,00%
Autres données	- 30 % n'informent pas leur cancérologue - 50 % n'avaient jamais utilisé ces méthodes avant - 41% sont satisfaits de l'amélioration de leur état général.	- association de plusieurs de ces méthodes : 18% en associent 2, 15% en associent 3, 9% en associent 4 et 12% en associent 5 ou plus - 52% pensent qu'il n'y a pas d'effets indésirables et pas d'interactions

2) Généralités sur les plantes médicinales

→ Définition

Les **produits à base de plantes médicinales** sont des produits contenant des substances actives provenant de substances végétales et/ou de préparations à base de plantes. Les substances végétales sont des fragments, parties ou totalité de plantes, algues, champignons, lichens, généralement séchés parfois frais ; elles sont définies par leur nom botanique (genre espèce) et la partie de la plante utilisée. Les préparations à base de plantes sont obtenues par traitement de substances végétales, telles que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la

purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus et les exsudats traités.(56)

→ Statut et réglementation

Les plantes peuvent être commercialisées sous le statut de médicaments ou de compléments alimentaires.

Un médicament à base de plantes est un médicament dont les substances actives sont exclusivement d'origine végétale. Pour obtenir le statut de médicaments à base de plantes, les produits doivent bénéficier d'une autorisation de mise sur la marché (AMM) délivrée par l'ANSM et généralement fondée sur un usage médical bien établi (c'est-à-dire dont les substances actives sont identifiées, l'efficacité reconnue dans la littérature scientifique et le niveau de sécurité acceptable) depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne (article R.5121-26 du Code de la santé publique). Cependant, le statut de médicaments traditionnels à base de plantes est attribué sans autorisation de mise sur le marché aux plantes qui font l'objet d'un usage traditionnel depuis plus de 30 ans (articles L.5121-14-1 du Code de la santé publique). (57)

Les compléments alimentaires sont définis comme «des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés». Ils sont commercialisés sous forme de doses (les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules, les sachets de poudre, les ampoules de liquide,...). Les ingrédients pouvant entrer dans leur composition sont inscrits sur une liste; ce sont des vitamines, des minéraux, et diverses substances telles que les plantes dont la quantité est limitée par des doses maximales journalières. Un complément alimentaire ne peut avoir, ni revendiquer d'effets thérapeutiques. Les allégations nutritionnelles et de santé, susceptibles d'être indiquées sur les produits, sont strictement encadrées par la réglementation européenne.(58)

→ Variabilité de la composition et de la concentration en substances actives

Chaque plante contient une multitude de substances (alcaloïdes, terpènes, flavonoïdes, coumarines, saponosides...) susceptibles d'être actives. Certaines de ces molécules isolées de plantes sont des principes actifs utilisés en médecine allopathique conventionnelle comme le Paclitaxel et le Docétaxel qui sont des dérivés de l'if (*Taxus* sp.), ou les vinca-alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine,...) qui sont dérivés de la pervenche de Madagarscar (*Catharanthus roseus* sp.). En revanche, en phytothérapie, c'est un mélange de substances végétales aussi appelé « totum » qui est utilisé (53). Or, la concentration de ces substances peut varier suivant la partie de la plante utilisée, ses conditions de cultures, de séchage et de conservation, son origine, mais aussi selon son mode de préparation et sa forme galénique (59). Pour une même plante, les concentrations et la composition en différentes substances seront variables selon qu'elle soit sous forme de poudre de plante sèche, d'extrait ou d'huile essentielle.

3) Interactions pharmacocinétiques médicament/plante médicinale et médicament/aliment.

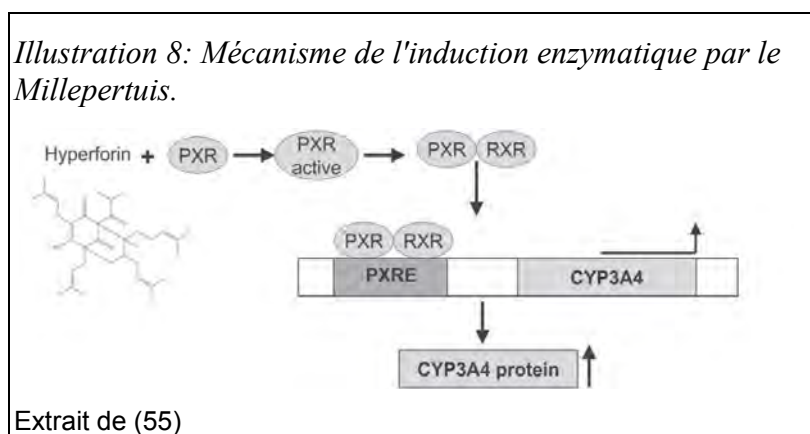
Les plantes médicinales et certains aliments sont susceptibles d'interagir avec les médicaments, notamment au niveau de cytochromes et des transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique des anticancéreux oraux. Le millepertuis qui est contre-indiqué avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (selon le thesaurus) et le jus de pamplemousse qui lui est déconseillé (selon les RCP des ITK), sont les deux interactions les plus décrites. Mais d'autres plantes sont capables d'inhiber ou d'induire les cytochromes et les transporteurs.

→ Le millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisé pour ses propriétés anti-dépressives, est un inducteur du CYP 3A4, mais aussi d'autres CYP (2E1, 2C9, 2C19) et de la P-gp. Son administration concomitante avec des molécules substrats de ces CYP et de la P-gp diminue leurs concentrations plasmatiques.

Cet effet est observé pour de nombreuses molécules telles que la Ciclosporine, l'Indinavir, les contraceptifs oraux, la Digoxine, l'Oméprazole...(59) Concernant les anticancéreux oraux, l'AUC de l'Imatinib est diminuée de 32% et la Cmax et la demi-vie d'élimination baissent significativement lors d'une association avec le millepertuis.(60)

L'Hyperforine a été identifiée comme la substance étant responsable de l'induction enzymatique. En effet, en se liant aux récepteurs nucléaires, elle entraîne la transcription du gène codant pour le cytochrome et augmente la synthèse de l'enzyme (Illustration 8). (61)



→ Le pamplemousse

Le pamplemousse est un inhibiteur des CYP 3A4 intestinaux et à dose élevée des CYP3A4 hépatiques. Les Furanocoumarines qu'il contient telles que la Bergamottine et la Dihydroxybergamottine, ont été identifiées *in vitro* comme des inhibiteurs de forte affinité. Ce phénomène est persistant puisque la demi-vie du processus d'inhibition est évaluée à 23 heures. Le pamplemousse inhibe aussi les transporteurs comme l'OATP 1A2 (transporteur d'influx au niveau des entérocytes). Les flavonoïdes dont la Naringine est le principal représentant sont impliqués dans cette inhibition et peuvent diminuer la biodisponibilité de certains médicaments, mais ce phénomène est transitoire et se limite à quelques heures. La P-gp semble aussi être inhibée par les composants du pamplemousse. (62)

La teneur du pamplemousse en substance inhibitrice varie selon la maturité du fruit, son stockage, son exploitation (jus frais, jus pasteurisé, jus à longue durée de conservation). Des degrés variables d'inhibition sont observés en fonction des produits.(62)

Des modifications de l'exposition de plusieurs médicaments ont été observées lors de la prise de jus de pamplemousse. Leurs conséquences cliniques pour le patient ont parfois été identifiées (59). Concernant les anticancéreux oraux, l'AUC du Nilotinib est augmentée de 29%, la Cmax de 60%, la demi-vie d'élimination n'a pas été altérée par le jus de pamplemousse, la fréquence d'apparition des effets indésirables n'a pas été modifiée.(63)

→ Autres plantes

Les études *in vitro* de l'inhibition (64) et de l'induction enzymatique (60), permettent d'évaluer le risque d'interactions potentielles mais leur interprétation reste délicate car les concentrations et les préparations utilisées dans les études peuvent être très différentes de celles utilisées par les patients (59). Quelques plantes ont montré des effets sur l'exposition des médicaments (Tableau 17).

Des résultats contradictoires sont retrouvés. L'ail n'a pas eu d'effet sur la cinétique du Midazolam et du Ritonavir qui sont des substrats du 3A4, mais a diminué les concentrations du Saquinavir, un autre substrat du 3A4. Il est possible que cette variation soit due à une variation dans les préparations végétales utilisées (59). Le ginseng semble impliqué dans deux cas contradictoires. Le premier a présenté une hépatotoxicité lors de la prise de ginseng et l'Imatinib, cette toxicité n'est pas réapparue lors de la prise d'Imatinib seul. L'inhibition du métabolisme de l'Imatinib au niveau CYP3A4 par le ginseng est suspecté. Le second cas présente une progression de la maladie chez une patiente traitée par Géfitinib qui prenait un complément alimentaire contenant du ginseng, du sélénium et différents champignons. L'auteur a conclu à une induction du CYP3A4 par le ginseng.(47) L'échinacée diminue l'exposition au Midazolam lorsque celui-ci est administré par voie intraveineuse et l'augmente lorsque le Midazolam est pris par voie orale. Il est possible que l'échinacée inhibe les CYP 3A4 intestinaux et induise les CYP 3A4 hépatiques. (59)

Les études cliniques concernant les interactions médicamenteuses avec les plantes sont peu abondantes. Les études *in vitro* sont plus fréquentes, elles peuvent permettre d'envisager un mécanisme d'interaction, notamment face à l'apparition d'une toxicité ou à l'inefficacité d'un médicament co-administré.(59)

Tableau 17: Quelques interactions possibles avec les plantes

Plantes	Propriétés	Données cliniques sur les interactions	Mécanisme d'interaction	Sour ce
Ail (<i>Allium cepa</i>)	Anti-arythmique, vasodilatateur, chronotrope, inotrope	Diminution de l'exposition du saquinavir	Induction 3A4	(59) (53)
Chardon-marie (<i>Silybum marianum</i>)	Hépatoprotecteur	Pas de modifications des concentrations du midazolam et de l'irinotecan	(Inhibiteur 3A4)	(53) (61)
Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Troubles digestifs (ballonnements)	Diminution de l'AUC du talinolol	Induction P-gp	(59) (53)
Echinacées (<i>Echinacea angustifolia, pallida et purpurea</i>)	Immunostimulant	Diminution AUC midazolam en IV et augmentation par voie orale	Inhibition/Induction 3A4	(59) (53)
<i>Ginkgo biloba</i>	Troubles mineurs de la circulation – troubles cognitifs	Diminution de l'exposition au midazolam	Induction du 3A4	(59)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Lutte contre la fatigue	Diminution des concentrations du midazolam cas de diminution de l'efficacité du Géfitinib Augmente les concentrations de nifédipine cas de toxicité avec l'Imatinib	Inhibition/Induction 3A4	(53) (61) (47)
Menthe poivrée (HE) (<i>Mentha piperita</i>)	Troubles digestifs (ballonnements) voie orale	Augmentation de l'exposition de la féلودipine	Inhibition 3A4	(59)
Levure de riz rouge	hypocholestérolémiant	Un cas de rhabdomyolyse chez un patient traité par de la Ciclosporine	Compétition entre la ciclosporine et la monacolone (analogue des statines contenue dans la levure de riz rouge)	(59)
Thé vert		Diminution de la biodisponibilité du Sunitinib	?	(47)

Des plantes (Radis noir, Desmodium,...), algues (Chlorella) et champignons (Ganoderme) sont utilisés pour leurs propriétés hépatostimulantes, hépatoprotectrices, et de draineurs hépatiques et ont des effets sur les enzymes hépatiques. En effet, le radis noir montre *in vitro* des propriétés inductrices des CYP 1A1, 1A2 et 1B1 (65) alors que le ganoderme inhibe les cytochromes 2E1, 1A2 et 3A chez le rat (66). On peut se poser la question de l'effet des draineurs hépatiques sur la cinétique des médicaments métabolisés par le foie et le risque d'une administration concomitante régulière.

Partie 2 :
Évaluation du risque d'interaction médicamenteuse
chez 16 patients atteints d'un cancer du rein

I. Introduction : le cancer du rein et ses traitements

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer du rein en France est estimé à 11 573. Cette pathologie est deux fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Selon l'INVS, ces dernières années, son incidence est en augmentation mais le taux de mortalité a tendance à diminuer (67). L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans. La survie relative à 5 ans est de 63%. Le tabagisme, l'obésité, la dialyse sont des facteurs de risque reconnus. L'hypertension artérielle, l'exposition au cadmium et à l'amiante sont des facteurs de risques suspectés. Il existe également des formes héréditaires. (68)

1) Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent fortuit (60% des cas) lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Il peut également être suspecté lors d'une hématurie, d'une douleur du flanc, de la palpation d'une masse lombaire, en présence de symptômes généraux tels qu'une altération de l'état général, une perte de poids, une fièvre inexpliquée, lors de la découverte de métastases.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire ou d'une biopsie permet de confirmer le diagnostic. Cet examen permet aussi d'identifier :

- le type histologique : Les carcinomes à cellules claires, aussi appelés adénocarcinomes, sont les plus fréquents (80%). Deux autres types sont retrouvés moins fréquemment : le carcinome papillaire ou tubo-papillaire (10 à 15%) et le carcinome chromophile (environ 5%).
- le grade de Furhman : il comprend 4 grades selon les caractéristiques du noyau. C'est un facteur de pronostic : plus le grade est élevé, moins le pronostic est bon.

Le stade TNM (Tumor, Nodes, Métastasis) permet d'évaluer l'étendue de la pathologie en fonction de la taille de la tumeur, de l'atteinte des ganglions, de la présence de métastases. Les métastases sont le plus souvent pulmonaires (75% des cas). Elles peuvent aussi être osseuses, cérébrales et hépatiques.(68) (69)

2) Traitements

a) Stratégie thérapeutique

Pour les formes localisées, la chirurgie est le traitement de référence. La néphrectomie peut être totale ou partielle selon la taille de la tumeur.

Pour les formes métastatiques, une néphrectomie est effectuée chez les patients en bon état général. En effet, elle semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. Selon les cas, une chirurgie ou une radiothérapie ciblant les métastases peuvent être réalisées. (68), (69)

Les traitements médicamenteux ont une place importante dans le traitement du cancer du rein métastatique. On distingue plusieurs types de traitements : l'immunothérapie (Interféron), les anti-angiogéniques (Bévacizumab, Sunitinib, Sorafénib, Axitinib, Pazopanib) et les inhibiteurs de m-tor (Evérolimus, Temsirolimus).

Les recommandations concernent les cancers du rein à cellules claires. Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire :

- **en première ligne** : Sunitinib ou Pazopanib ou l'association Bévacizumab – Interféron
- **en deuxième ligne** : Axitinib ou Evérolimus ou Sorafénib
- **en troisième ligne** : Evérolimus si l'Axitinib a été donné en deuxième ligne ou soit un nouveau TKI, soit un rechallenge du premier, si l'Evérolimus a été donné en deuxième ligne.

Chez les patients de mauvais pronostic, le Temsirolimus est le traitement recommandé. (70)

b) Les thérapies ciblées orales indiquées dans le cancer du rein métastatique

Parmi les molécules indiquées dans le traitement du cancer du rein, cinq sont des thérapies ciblées administrées par voie orale: l'Axitinib, l'Evérolimus, le Pazopanib, le Sorafénib, et le Sunitinib. Ces molécules occupent une place importante dans le traitement de ce cancer. Elles sont à risque d'interactions médicamenteuses du fait de leur métabolisme impliquant majoritairement les cytochromes P450 et de leur transport par la P-gp et BCRP, mais aussi, de part leur utilisation quotidienne sur une longue période chez des patients présentant potentiellement des comorbidités et/ou utilisant des médecines alternatives et complémentaires.

II. Enquête : Évaluation du risque d'interaction médicamenteuse chez 16 patients traités par une thérapie orale indiquée dans le cancer du rein.

A) Objectif

Cette enquête a pour but d'évaluer, en pratique courante, la prévalence du risque d'interaction médicamenteuse chez les patients traités par une thérapie orale indiquée dans le cancer du rein. En effet, ces molécules, de par leur métabolisme impliquant des cytochromes P450 et des transporteurs tel que la P-gp, sont susceptibles d'interférer avec des molécules substrats, inhibitrices ou inductrices de ces protéines.

Le premier objectif est d'observer la prévalence des interactions médicamenteuses. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact clinique de ces interactions sur la survenue d'effet indésirable. (Voir Annexe 1 : Synopsis)

B) Méthode de recueil des données

1) A partir des comptes rendus de consultation

Les données suivantes ont été relevées dans les comptes rendus de consultations :

- le patient : âge, sexe
- le traitement anticancéreux en cours : la molécule, la date d'initiation, la dose (réduite ou non)
- la pathologie : la date du diagnostic (si non mentionnée, la date de la néphrectomie a été relevée), le grade, les métastases
- les traitements antérieurs : une néphrectomie, la ligne thérapeutique.
- les effets indésirables : quels sont les effets indésirables mentionnés depuis le début de la prise de l'anticancéreux ? Quels sont les premiers effets indésirables qui apparaissent et combien de temps après le début du traitement ? Quels sont les effets indésirables entraînant la première réduction de dose ?

2) Recueil de la liste des médicaments et des substances co-administrées et recherche des interactions

→ Recueil

La liste des traitements et des médecines complémentaires prises par le patient en plus du traitement anticancéreux a été recueillie lors d'un entretien téléphonique réalisé après obtention du consentement du patient à participer à cette enquête et à être contacté par téléphone (voir Annexe 2 et 3). Lors de cet entretien, la liste des médicaments et autres substances administrées est recueillie ainsi que la date de début de prise si elle est connue.

→ Analyse des traitements: recherche des interactions

L'analyse des traitements est effectuée par trois méthodes :

- Une recherche des interactions entre les traitements co-administrés dans la base de données Vidal Interactions (71).
- Une recherche des interactions avec l'anticancéreux dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (40) .
- Une recherche des interactions médicamenteuses potentielles au niveau des enzymes et des transporteurs impliqués dans le métabolisme de l'anticancéreux: CYP 3A4 et P-gp pour toutes les molécules étudiées, CYP 3A5, 1A2, 2C19 et UGT1A1 pour l'Axitinib, CYP 3A5 et 2C8 pour l'Évérolimus, CYP 1A2, 2C8 pour le Pazopanib, UGT 1A9 pour le Sorafénib, BCRP pour le Pazopanib, le Sorafénib et le Sunitinib. Pour chaque molécule co-administrée, l'effet (substrat, inhibiteur, inducteur) sur ces enzymes et ces transporteurs est relevé sur DrugBank (51). Si la molécule est mentionnée comme substrat et inhibiteur (ou inducteur), elle est comptée comme inhibiteur (ou inducteur). Si la molécule est référencée comme possédant des propriétés à la fois inhibitrice et inductrice pour une même enzyme ou un même transporteur, elle est comptée comme deux interactions : une inductrice et une inhibitrice. Si la substance n'est pas référencée dans cette base de données, une recherche sur les cytochromes et transporteurs impliqués dans son métabolisme est effectuée sur la monographie de la molécule ou sur PubMed (72). (Voir Annexe 4).

C) Résultats

1) Profil des patients

Parmi les 16 patients qui ont participé à cette enquête, 12 sont des hommes (75 %) et 4 sont des femmes (25 %). Ils ont entre 53 et 71 ans, et une moyenne d'âge de 63 ans .

a) La pathologie

Ils sont tous atteints d'un cancer du rein à cellules claires métastatique. En moyenne, il s'est écoulé 6 années depuis le diagnostic (minimum: 5,2 mois; maximum: 18,2 ans).

Le grade de Furhman, au moment du diagnostic, était de I pour 2 patients (16%), de II pour 5 patients (31%), de III pour 5 patients (31%), de IV pour 3 patients (19%), pour 1 patient cette donnée n'était pas disponible.

Les métastases sont le plus souvent pulmonaires (9 patients) et osseuses (5 patients), mais aussi ganglionnaires (3 patients), pancréatiques (3 patients), médiastinales (2 patients), cérébrales (1 patient), intestinales, (1 patient), intra-cardiaques (1 patient) et surrénales (1 patient). 6 patients (38 %) ont reçu un traitement par rayon de leurs métastases.

15 patients, soit 94 %, ont subi une néphrectomie.

b) Le traitement anticancéreux en cours

Parmi les patients participants, 6 sont traités par Axitinib (38 %), 9 par Sunitinib (56 %), 1 par Pazopanib (6 %) et aucun par Evérolimus ou Sorafénib. La durée moyenne écoulée depuis le début du traitement par la molécule en cours est de 251 jours (minimum: 6 jours; maximum: 767 jours). La dose au moment du recueil des données était réduite chez 13 patients (81%).

Ce traitement constitue la première ligne du traitement médicamenteux pour 9 patients (51%), la deuxième pour 3 patients (19 %), la troisième pour 2 patients (12,5 %) et la quatrième pour 2 patients (12,5 %) .

Le Sunitinib est utilisé en première ligne de traitement du cancer pour 8 patients et en quatrième ligne chez un patient qui l'avait déjà utilisé en première

ligne. L'Axitinib est utilisé en deuxième ligne pour trois patients, en troisième ligne pour deux patients, en quatrième ligne pour un patient. Le Pazopanib est utilisé en première ligne.

2) Co-médications et risque d'interactions médicamenteuses

a) Description des traitements co-administrés

En moyenne, 7 co-médications sont utilisées par les patients (minimum: 1; maximum: 15) au moment du recueil des données. Les traitements chroniques administrés (Tableau 18) aux patients reflètent en partie les comorbidités qu'ils présentent.

Tableau 18: Traitements chroniques relevés chez les patients traités par Axitinib ou Sunitinib

	Patients sous Axitinib	Patients sous Sunitinib
Médicaments à visée cardiaque et vasculaire	Bisoprolol, Aténolol, Amlodipine, Nifédipine, Périndopril, Irbesartan, Losartan, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Acide salicylique (Kardégic®), Clopidogrel, Fondaparinux, Warfarine	Bisoprolol, Amlodipine, Ramipril, Olmésartan, Valsartan, Furosémide, Acide salicylique (Kardégic®), Rilmenidine, Amiodarone
Médicaments de supplémentation	Carbonate de Calcium, Lévothyroxine, Vitamine D	Carbonate de Calcium, Lévothyroxine, Acide folique, Vitamine B12, Fer
Traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate	Alfuzosine, Silodosine, Dutasteride	Alfuzosine, Doxazosine, Tamsulosine, Dutasteride, Permixon® (Serenoa repens)
Antalgique, anti-inflammatoires	Paracétamol, Tramadol, Prégabaline	Celecoxib, Naproxene, Oxycodone, Prednisolone
Anti-diabétique	Metformine	Insuline, Metformine
IPP	Esoméprazole, Oméprazole, Rabéprazole	Esoméprazole, Lanzoprazole, Rabéprazole
Hypocholestérolémiant	Atorvastatine, Rosuvastatine, Ezetimibe	
Hypouricémiant		Allopurinol, Febuxostat
Médicaments agissant sur le système nerveux central	Amitriptyline, Fluoxétine, Oxazépam, Zolpidem	
Anti-rejets		Ciclosporine, Evérolimus
Traitement des métastases osseuses	Dénosumab	Dénosumab
Anti-asthmatique	Fluticasone, Salmétérol	
Anti-migraineux	Pizotifène	

Les patients utilisent aussi des traitements symptomatiques ponctuels. Notamment pour traiter des troubles digestifs tels que des anti-diarrhéiques (Diosmectite, Racécadotril, Lopéramide), des anti-vomitifs (Métoclopramide, Métopimazine, Dompéridone), un anti-spasmodique (Phloroglucinol), du charbon végétal. On retrouve l'usage du paracétamol ponctuellement selon les besoins et la prise d'un sirop anti-tussif codéiné.

Certains patients utilisent des traitements locaux à visée dermatologique (corticoïde et anesthésique) ou anti-hémorroïdaire. Il a été choisi de ne pas tenir compte de ces traitements locaux lors de la recherche d'interaction médicamenteuse, même si un passage systémique du principe actif est possible.

b) Interactions médicamenteuses référencées parmi les co-prescriptions.

Sans tenir compte de l'anticancéreux, en soumettant la liste des autres médicaments déclarés pris par le patient à une recherche d'interactions médicamenteuses dans la base de donnée Vidal®, on relève 41 interactions médicamenteuses chez 11 patients (69 %). Parmi ces interactions, 25 sont à prendre en compte (61 % des interactions médicamenteuses relevées), 13 sont des précautions d'emploi (32 %), 3 sont déconseillés (7 %), aucune n'est contre-indiquée.

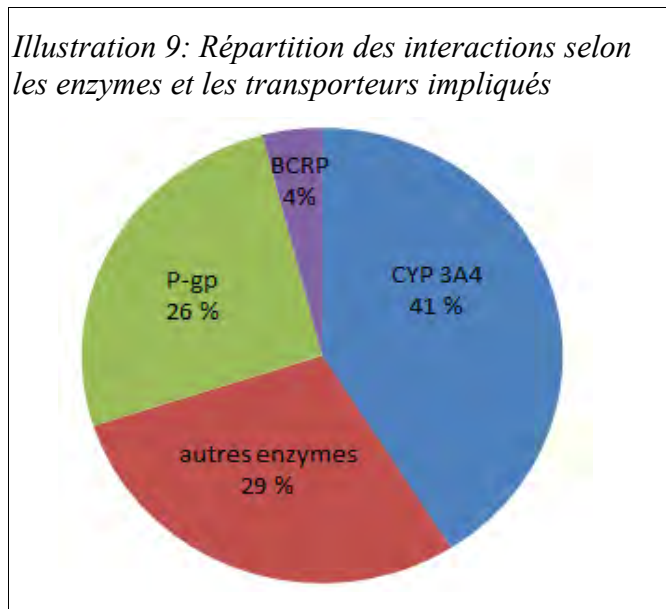
c) Interactions avec l'anticancéreux

• **Interactions référencées dans le thésaurus**

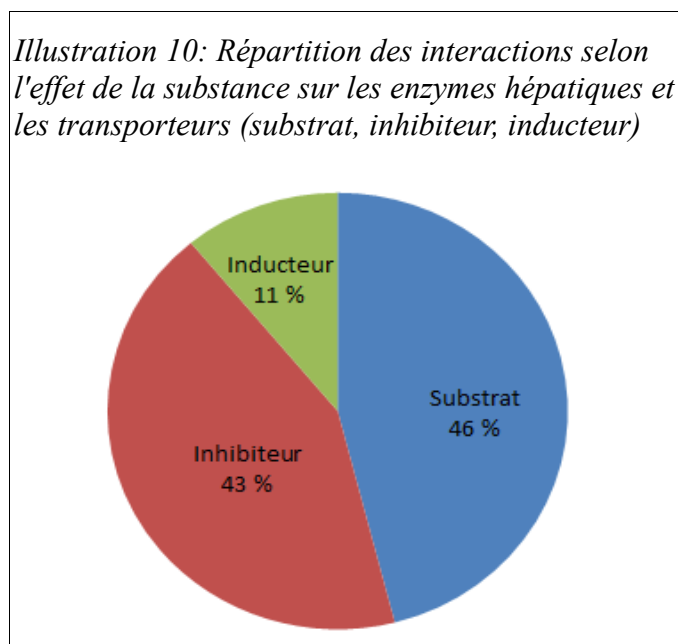
Les inhibiteurs de tyrosine kinase présentent des interactions référencées dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Selon ce document, 14 interactions sont dénombrées parmi tous les patients. 12 sont référencées comme «à prendre en compte», elles concernent les IPP (8 patients), et l'association Lévothyroxine – Sunitinib (4 patients). L'association avec des inhibiteurs puissants du 3A4 est mentionnée comme une «précaution d'emploi». Deux patients utilisent des molécules pouvant être considérées comme des inhibiteurs puissants du 3A4 : la Ciclosporine et l'Amiodarone (39).

- **Interactions pharmacocinétiques potentielles**

On retrouve 184 interactions pharmacocinétiques potentielles qui touchent 14 patients (88 %). 41% de ces interactions impliquent le CYP 3A4, 29 % impliquent d'autres enzymes mises en jeu dans le métabolisme de l'anticancéreux, 26 % impliquent la P-gp et 4 % BCRP (Illustration 9).



Parmi les interactions relevées, 46 % ont lieu avec des molécules substrats des mêmes enzymes et transporteurs que l'anticancéreux, 43 % avec des molécules potentiellement inhibitrices, 11 % avec des molécules potentiellement inductrices (Illustration 10).



Le tableau 19 présente le nombre d'interaction ainsi que le nombre de patients à risque selon l'effet sur les enzymes et les transporteurs.

Tableau 19: Nombre de patients concernés par au moins une interaction potentielle et nombre d'interactions répertoriées selon l'enzyme ou le transporteur impliqué et l'effet de la molécule (substrat, inhibiteur, inducteur)

	Nombre de patients à risque d'interaction (% de patients, n=16)	Nombre d'interactions (% des interactions, n=185)
CYP 3A4	14 (88 %)	75 (41 %)
- substrat	13 (81 %)	39 (21 %)
- inhibiteur	14 (88 %)	29 (16 %)
- inducteur	6 (38%)	7 (4%)
Autres enzymes	7 (50 %)	54 (29 %)
- substrat	7 (44 %)	32 (17 %)
- inhibiteur	5 (31 %)	19 (10 %)
- inducteur	2 (19 %)	3 (2 %)
P-gp	14 (88 %)	48 (26 %)
- substrat	7 (44%)	11 (6 %)
- inhibiteur	11 (69%)	26 (14%)
- inducteur	11 (69%)	11 (6 %)
BCRP	6 (38 %)	7 (4 %)
- substrat	2 (13 %)	2 (1 %)
- inhibiteur	5 (31 %)	5 (3 %)
- inducteur	0	0
Total	14 (88 %)	184
- substrat	14 (88 %)	84 (46%)
- inhibiteur	14 (88 %)	79 (43%)
- inducteur	12 (75 %)	21 (11 %)

Concernant les molécules potentiellement inhibitrices des enzymes et des transporteurs impliqués dans le métabolisme de l'anticancéreux, elles représentent 43 % des interactions recensées, et, 14 patients (88 %) en comptent parmi leurs traitements. 1 patients est exposé à une seule interaction potentiellement inhibitrice, 1 patient compte deux interactions de ce type, 5 patients en associent trois et 7 patients en associent cinq ou plus. Seul 2 patients n'ont pas de molécules potentiellement inhibitrices parmi leurs co-médications.

Les interactions avec des molécules potentiellement inductrices représentent 11 % des interactions recensées et touchent 12 patients (75 %) : 7 patients ont parmi leur traitement une seule molécule potentiellement inductrice et 3 patients associent deux molécules inductrices et 2 patients en associent quatre.

Selon une table référençant les inhibiteurs et les inducteurs puissants et modérés des cytochromes et de la P-gp (39), 4 molécules sont référencées comme des inhibiteurs puissants de la P-gp (la Fluoxétine, la Ciclosporine, l'Amiodarone et l'Irbésartan), l'Amiodarone et la Ciclosporine sont des inhibiteurs puissants du CYP 3A4, la Fluoxétine et la Nifédipine sont des inhibiteurs modérés du CYP 3A4. L'Oméprazole est référencé comme un inhibiteur puissant du CYP 2C19 impliqué dans le métabolisme de l'Axitinib. Cinq patients sont concernés par ces interactions (31%).

3) Usage des CAM

Trois patients déclarent utiliser des substances qui peuvent être considérées comme des médecines alternatives et complémentaires. Une patiente utilise de la chlorella, du reishi (*Ganoderma lucidum*), de l'aloès (*Aloes arborescens*) frais préparé avec du miel et de l'alcool. Un autre patient utilise des ampoules contenant du radis noir, du desmodium, de l'artichaut et du romarin pendant les deux semaines où il ne prend pas le Sunitinib. Enfin, le troisième utilise la médecine anthroposophique basée sur l'administration de complexes homéopathiques et d'injections sous-cutanées de *Viscum album* (Gui).

- La chlorella (*Chlorella pyrenoidosa* et *Chlorella vulgaris*)

C'est une algue verte unicellulaire qui revendique de nombreuses propriétés sans réelles preuves scientifiques, parmi lesquelles la stimulation de l'immunité et de la croissance de la flore digestive, la diminution du taux de cholestérol, la capacité à capter les toxines et les métaux lourds, des propriétés anticancéreuses et hépatoprotectrices (73). Son effet sur les enzymes hépatiques n'est pas bien défini. Des études chez le rat montrent un effet hépatoprotecteur lors de l'exposition au tétrachlorure de carbone avec une diminution des transaminases, de l'expression du CYP 2E1 et une augmentation des enzymes anti-oxydantes (74).

- Le reishi (*Ganoderma lucidum*)

C'est un champignon traditionnellement utilisé en médecine chinoise pour ses propriétés anticancéreuses, immunomodulatrices, anti-bactériennes et anti-virales, anti-hypertensives et hépatoprotectrices (75). Les polysaccharides contenus dans ce champignon inhibent les cytochromes 2E1, 1A2 et 3A chez le rat. (66)

- L'aloès

L'*Aloes arborescens* administré sous forme d'une préparation de feuilles fraîches mélangées avec du miel et de l'alcool est présenté comme augmentant la survie et la régression tumorale lors de l'association avec la chimiothérapie conventionnelle chez des patients atteints de cancers métastatiques du foie, du colon, de l'estomac et du pancréas (76). Les effets sur les enzymes hépatiques et sur les transporteurs ne sont pas rapportés.

- Les plantes hépatostimulantes

Le radis noir (*Raphanus sativus*), le desmodium (*Desmodium sp.*), l'artichaut (*Cynara scolymus*) et le romarin (*Rosmarinus officinalis*) sont des plantes traditionnellement utilisées pour leurs propriétés hépatoprotectrices et hépatostimulantes (77). On peut supposer que ces draineurs hépatiques ont un effet sur la cinétique des médicaments métabolisés par le foie et envisager le risque d'une administration concomitante régulière. Le radis noir montre *in vitro* des propriétés inductrices des CYP 1A1, 1A2 et 1B1 (65), alors que le desmodium est un inhibiteur du CYP 3A4 *in vitro*. Certains composés du romarin inhibent la P-gp (78).

- La médecine anthroposophique

La médecine anthroposophique est une CAM dont les principes sont basés sur une conception globale de l'être humain (biologique, psychique et de la conscience). Les médicaments anthroposophiques visent à stimuler l'auto-guérison du patient, et sont issus de substances naturelles. Ces médicaments sont principalement des complexes homéopathiques, c'est à dire des associations de plusieurs souches homéopathiques à des dilutions basses (décimales D) (79), (80). Par exemple, le complexe 632 utilisé par ce patient, dont l'indication est «stimulation de l'activité hépatique, biliaire, pancréatique, et intestinale en cas de faiblesse

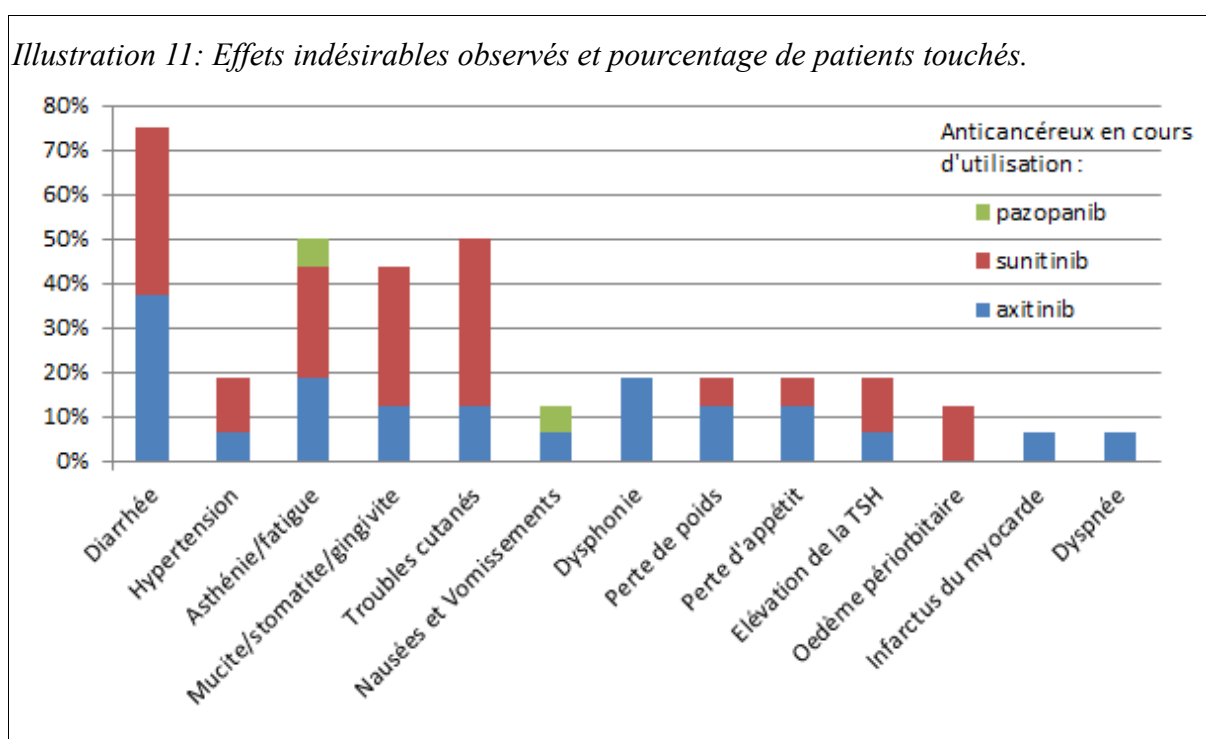
digestive, également au cours de la maladie cancéreuse et des dermatoses eczémateuses», contient 7 composés faiblement dilués (*Carduus marianus* D1 16%, *Chelidonium majus radix* Teinture Mère (TM) 2%, *Aspidium* D1 10%, *Salix alba* D1 10%, *Onopordon acanth. Fol.* TM 3%, *Taraxacum dens. Leonis* TM 3%, *Urtica dioïca* TM 4%) administrés sous forme de gouttes.

La médecine anthroposophique prône aussi l'usage d'injections sous-cutanées d'extrait de *Viscum album* (Gui) fermenté de différents types selon l'espèce d'arbre sur lequel il pousse. Ce produit est utilisé en association avec les thérapies conventionnelles pour réduire les effets indésirables et améliorer la qualité de vie. Des études *in vitro* semblent montrer un effet sur la mort cellulaire et sur la stimulation du système immunitaire des viscotoxines et des lectines contenues dans la plante. Les études *in vivo* sur la survie de patients atteints de cancer sont contradictoires et discutées (81) (82). Peu de données illustrent le risque d'interaction, un étude *in vitro* d'un type d'extrait montre l'absence d'effet sur les cytochromes P450 (83). Cette substance ne semble pas provoquer d'effets indésirables majeurs, hormis des réactions cutanées au site d'injection et une élévation de la température (>38°C)(81). On notera qu'une légère fièvre est un symptôme mentionné dans le compte rendu du patient qui utilise ces injections sans toutefois pouvoir conclure à son implication sans avoir éliminé toutes les autres causes de fièvre possible.

4) Effets indésirables

a) Effets indésirables observés depuis le début du traitement par l'anticancéreux en cours d'utilisation

Pour chaque patient, les effets indésirables mentionnés dans les comptes rendus de consultation ont été relevés. 15 patients (94%) ont manifesté un effet indésirable depuis le début du traitement par l'anticancéreux. Le délai moyen d'apparition des premiers effets indésirables est de 45 jours. La figure suivante (Illustration11) représente les effets retrouvés ainsi que le pourcentage de patients touchés par chaque effet.



Les diarrhées ont touché 12 des patients (75 %). Tous les patients traités par Axitinib ont manifesté cet effet. Parmi tous les patients atteints de diarrhée, 9 patients (75 %) ont déclaré utiliser des anti-diarrhéiques.

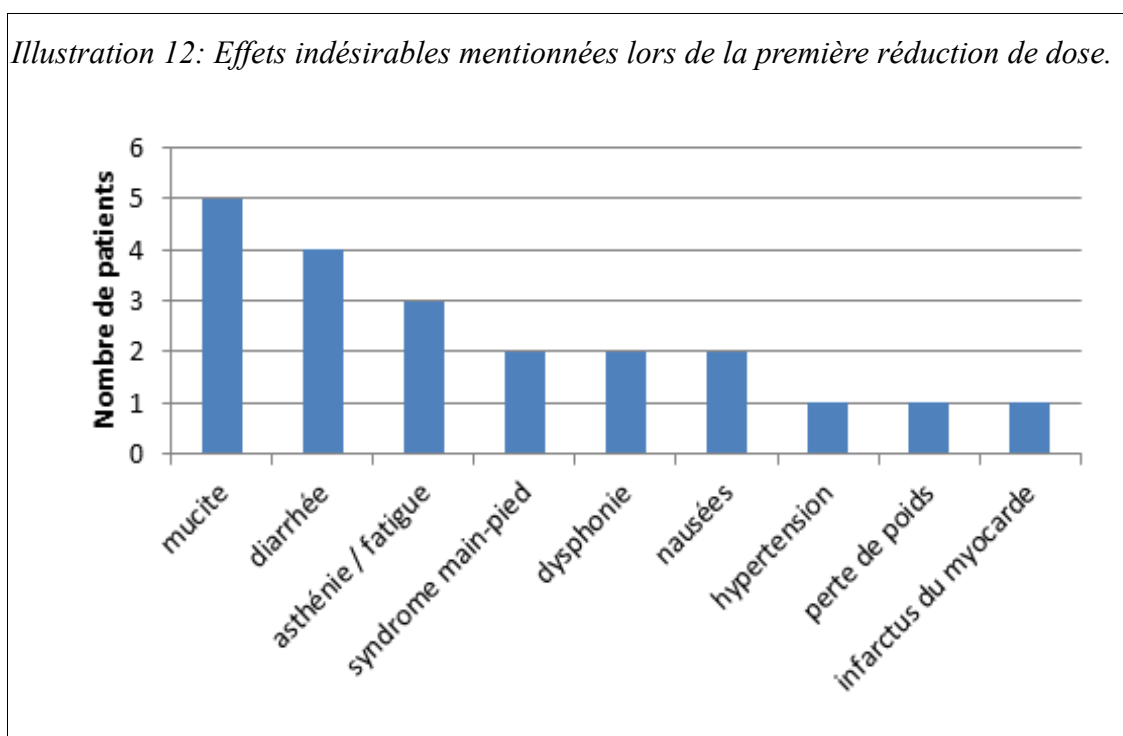
Parmi les effets les plus fréquemment observés, outre les diarrhées, on retrouve l'asthénie et la fatigue chez 8 patients (50 %), les atteintes de la muqueuse chez 7 patients (44 %), les troubles cutanés chez 8 patients (50 %).

Une hypertension est relevée chez 3 patients, elle a entraîné l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur pour un patient, l'augmentation de la dose de l'anti-hypertenseur déjà administré pour un autre et un changement du traitement anti-hypertenseur pour le dernier. On remarque que 9 patients ont des traitements anti-hypertenseurs dans la liste des traitements co-administrés.

b) Effets indésirables et réduction de la dose

Au moment du recueil des données, 13 patients (81 %) ont une dose réduite. Le délai moyen de la première réduction de dose est de 132 jours soit 4,4 mois. 8 patients ont vu leur dose réduite dès l'apparition des premiers effets indésirables. L'illustration 12 décrit les effets indésirables observés lors de la première réduction de dose.

Illustration 12: Effets indésirables mentionnées lors de la première réduction de dose.



5) Conséquences des interactions médicamenteuses

a) Interactions médicamenteuses potentielles et variations des concentrations plasmatiques

Comme le montre l'illustration 13, un même patient est susceptible de cumuler plusieurs interactions au niveau d'une même enzyme ou d'un même transporteur. Lors de l'association de plusieurs substrats et/ou de plusieurs inhibiteurs au niveau de la même protéine, on peut penser que l'effet inhibiteur peut s'additionner. On peut alors envisager une élévation de la concentration plasmatique de l'anticancéreux. Inversement, lors de l'association d'un inhibiteur et d'un inducteur, les effets s'opposent. La conséquence sur les concentrations plasmatiques est alors plus difficile à envisager.

Illustration 13: Nombre d'interaction pharmacocinétiques potentielles par patient.

Numéro du patient	3A4			autres enzymes			Pgp			BCRP			Total			
	sub	inh	ind	sub	inh	ind	sub	inh	ind	sub	inh	ind	sub	Inh.	Ind.	total
1	7	4	1	13	7	2	2	4	1	0	0	0	22	15	4	41
2	2	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	3	3	1	7
3	3	2	2	3	3	1	0	4	1	0	0	0	6	9	4	19
4	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	3	1	5
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	3	3	1	7
7	2	3	0	0	0	0	2	2	1	0	1	0	4	6	1	11
8	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2	1	5
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	3	3	1	2	1	0	1	2	1	0	0	0	6	6	2	14
11	3	2	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	4	3	1	8
12	5	1	0	2	3	0	0	1	0	0	0	0	7	5	0	12
13	5	4	1	9	5	0	2	4	1	0	0	0	16	13	2	31
14	2	4	0	0	0	0	2	3	1	0	0	0	4	7	1	12
15	2	1	1	2	0	0	0	2	1	0	0	0	4	3	2	9
16	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	3

(sub=substrat, inh=inhibiteur, ind=inducteur)

Un même patient peut aussi cumuler un même effet sur différentes protéines impliquées dans sa pharmacocinétique. Ainsi, on peut supposer que l'association d'interactions inhibitrices sur différentes protéines augmente le risque d'élévation des concentrations plasmatiques de l'anticancéreux.

Un dosage des concentrations plasmatiques en anticancéreux permettrait d'évaluer l'exposition à l'anticancéreux lorsqu'il est administré en même temps que des substances à risque d'interactions pharmacocinétiques.

b) Interactions avec des inhibiteurs et effets sur la toxicité

14 patients sont à risque d'interaction dont 5 présentent une interaction avec un inhibiteur puissant ou modéré des enzymes ou de la P-gp, 15 patients ont eu un effet indésirable au cours de leurs traitements. Statistiquement, aucune corrélation n'a pu être établie entre le risque d'interaction médicamenteuse et la fréquence d'apparition des effets indésirables.

Les patients exposés à une interaction avec un inhibiteur puissant ou modéré des enzymes ou de la P-gp semblent avoir un délai d'apparition des effets indésirables plus court que ceux ne présentant pas ce risque d'interaction. Même si les données ne sont pas statistiquement significative, on remarque que les patients traités par Sunitinib qui ont un risque d'interaction présentent un délai médian d'apparition de 41 jours, alors que ceux n'ayant pas ce risque ont un délai d'apparition de 251 jours ($p=0,17$). De même, les patients traités par Axitinib exposés à un risque d'interaction ont un délai médian d'apparition de 26,5 jours, alors que les non exposés ont un délai médian d'apparition de 55 jours ($p=0,12$).

D) Discussion

1) Enquête descriptive: intérêt et limites

Cette enquête décrit les interactions et les effets indésirables observés chez 16 patients, en pratique courante. Elle montre l'usage des médicaments à travers des cas concrets et permet d'illustrer comment les traitements chroniques visant à traiter les comorbidités et les traitements symptomatiques ponctuels peuvent interagir avec le traitement anticancéreux. Cependant, de part le nombre réduit de patients inclus, elle ne peut pas être considérée comme représentative de l'ensemble des patients.

La recherche d'interactions mentionnées dans le thésaurus de l'ANSM révèle des interactions nécessitant des précautions d'emploi avec les IPP et la Lévothyroxine. Concernant les interactions au niveau des enzymes hépatiques, ce document s'intéresse aux interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4. La recherche d'interaction potentielle au niveau des enzymes et des transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique de l'anticancéreux permet d'illustrer plus largement le risque d'interaction pharmacocinétique.

Un nombre important d'interactions potentielles ont été relevées : 185 interactions médicamenteuses potentielles touchant 14 patients. Toutes les interactions susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'anticancéreux au niveau des enzymes et des transporteurs (P-gp, BCRP) ont été dénombrées, qu'elles aient été identifiées par de simples études *in vitro* ou que l'effet de la molécule soit connue pour faire varier *in vivo* les concentrations de molécules substrats des enzymes et transporteurs observés. Il n'a pas non plus été fait de distinction entre les traitements chroniques et ceux pris ponctuellement au moment du recueil des données, alors que l'on peut supposer qu'une administration répétée et prolongée est plus à risque de modifier les concentrations plasmatiques de l'anticancéreux qu'une administration ponctuelle et occasionnelle.

Le nombre limité de patient ne permet pas de mettre en évidence de lien entre le risque d'interactions médicamenteuses et la fréquence d'effets indésirables. Concernant l'usage des CAM, elles sont utilisées par environ 20% des patients participants à cette enquête. Même si notre population est faible, cela reste cohérent avec les fréquences 28% et 34% observées dans la littérature (53) (54).

2) Interactions médicamenteuses observées: alternative thérapeutique ou surveillance du patient

Face à une interaction médicamenteuse, il est possible de modifier le traitement par une molécule ne présentant pas de risque d'interaction. Lorsque l'interaction est de type pharmacocinétique et implique le métabolisme par les cytochromes, on peut envisager de remplacer la molécule impliquée par une molécule de la même classe éliminée par voie rénale. Cependant, l'insuffisance rénale est fréquente chez les patients atteints d'un cancer du rein et ce risque est majoré en cas de néphrectomie (29). Dans ce cas, l'usage de médicaments éliminés par voie rénale peut être contre-indiqué ou nécessiter une adaptation de posologie.

Il est aussi possible de ne pas modifier le traitement, de surveiller le patient, et d'adapter les doses en fonction des variations des paramètres surveillés.

→ Les médicaments anti-hypertenseurs et interactions pharmacocinétiques

Les **antagonistes calciques** bradycardisants, Diltiazem et Vérapamil qui sont connus pour être des inhibiteurs puissants de la P-gp et du CYP 3A4 (84), n'ont pas été retrouvés dans la liste des co-prescriptions. En revanche, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques tel que l'Amlodipine et la Nifédipine ont été relevés plusieurs fois. Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques sont des substrats et des inhibiteurs plus ou moins puissants du CYP 3A4 et de la P-gp. La Nicardipine, la Manidipine, la Bardinipine, la Bénidipine sont des inhibiteurs puissants *in vitro* du CYP 3A4 et de la P-gp. La Nilvadipine, la Nifédipine, le Nitrendipine et l'Amlodipine sont des inhibiteurs faibles du CYP 3A4.(85)

Deux patients utilisent du Bisoprolol et deux de l'Aténolol. Les **béta-bloquants** ont des propriétés pharmacocinétiques hétérogènes. Les béta-bloquants hydrophiles (Aténolol, Nadalol, Sotalol) sont principalement éliminés par voie rénale et les béta-bloquants lipophiles par métabolisme hépatique principalement par le CYP 2D6 (84). Le Bisoprolol, le Carvédilol et le Propranolol sont substrats du CYP 3A4. Au niveau de la P-gp, l'Acébutolol, le Nadalol, le Timolol, sont des substrats et l'Aténolol, le Métoprolol et le Propranolol sont des inhibiteurs (51).

Différents **ARA II** ont été relevés parmi les co-prescriptions : l'Irbésartan, l'Olmésartan, le Valsartan, le Losartan. Les ARA II subissent un métabolisme

hépatique par différents cytochromes dont le CYP 2C9 (84). De plus, l'Irbésartan et le Losartan inhibent le CYP 3A4, et le Candésartan, l'Irbésartan et le Telmisartan inhibent la P-gp (51). L'Olmésartan, le Valsartan et l'Eprosartan par leur voie d'élimination mixte (84) et leur absence d'effet sur la P-gp (51) semblent les moins à risque d'interactions.

Les **IEC et les diurétiques** sont éliminés par voie rénale et sont une alternative qui limite les interactions pharmacocinétiques (84). Seul l'Enalapril, le Lisinopril et le Périndopril semblent inhiber la P-gp (51).

→ Les médicaments du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et interactions pharmacocinétiques

Cinq patients (31%) utilisent une ou plusieurs molécules indiquées dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate : un alpha-bloquant et/ou un inhibiteur de la 5 alpha-réductase. Ces molécules sont majoritairement métabolisées par le foie, notamment par le CYP3A4 pour l'Alfuzosine, la Silodosine, la Tamsulosine, la Dustastéride et la Finastéride. Certains sont des inhibiteurs de la P-gp comme la Doxazosine, la Prazosine et la Térazosine. (51) Leur métabolisme hépatique les expose à un risque d'interaction par compétition pour le CYP 3A4 susceptible de faire varier les concentrations d'autres molécules substrats ou/et leurs propres concentrations.

→ Les statines et interactions pharmacocinétiques

Les statines, utilisées par deux patients, sont des substrats et des inhibiteurs du CYP 3A4, certaines en sont même des inductrices (Atorvastatine, Fluvastatine, Simvastatine), et l'Atorvastatine, la Pravastatine et la Simvastatine sont des inhibiteurs de la P-gp (51). Cependant, le métabolisme hépatique n'est pas toujours la voie principale de leur élimination. En effet, selon les monographies Vidal®, l'Atorvastatine (Tahor®), la Fluvastatine (Lescol®) et la Simvastatine (Zocor®) sont majoritairement métabolisées par plusieurs cytochromes. L'implication du CYP 3A4 est majoritaire pour la Simvastatine et importante pour l'Atorvastatine. La Pravastatine (Elisor®) a une élimination mixte (biliaire et rénale), une faible part est métabolisée par le CYP 3A4. La Rosuvastatine a un métabolisme hépatique faible et est majoritairement retrouvée sous forme inchangée dans les selles et les urines, elle est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère et à dose élevée chez l'insuffisant rénal modéré.

Le risque de variation des concentrations plasmatiques des statines par interaction au niveau des cytochromes semble limité par la diversité des cytochromes impliqués et par leurs différentes voies d'élimination. Seule la Simvastatine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4. En revanche, les statines sont susceptibles d'avoir un effet les concentrations des molécules substrats du CYP 3A4.

→ Les IPP

Huit patients utilisent un IPP. Le thésaurus des interactions médicamenteuses signale les anti-sécrétoires anti-histaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à proton comme des associations «à prendre en compte» pour un «risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase en raison de leur absorption pH-dépendant». Cependant, il n'y a pas d'alternative thérapeutique équivalente pour le traitement du reflux gastro-oesophagien avec ou sans oesophagite, la prévention et le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque et dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

→ La lévothyroxine et suivi biologique

Huit patients utilisent la Lévothyroxine, tous ont commencé à l'utiliser avant le traitement par l'anticancéreux en cours. Les inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans le traitement du cancer du rein ont pour effet indésirable les dysthyroïdies (31). Un risque de variation de l'efficacité des hormones thyroïdiennes est possible. Une surveillance régulière par dosage de la TSH est recommandée (31). Celle-ci peut conduire à des modifications de la posologie en Lévothyroxine.

3) Comparaison des effets indésirables observés avec les effets indésirables décrits dans la littérature

Le tableau 20 met en parallèle les pourcentages de survenues de quelques effets indésirables obtenus dans cette enquête, donc lors de l'usage en pratique courante de ces molécules, avec ceux obtenus lors des études de phase 3 sur des patients sélectionnés. Même si le faible nombre de patients participants à cette enquête rend difficile la comparaison, on remarque des pourcentages de survenue d'effets indésirables plus élevés lors de cette enquête, notamment concernant les diarrhées, les mucites, les syndromes mains-pieds avec le Sunitinib. Mais, seul le pourcentage de survenue de diarrhée chez les patients traités par Axitinib (100% Intervalle de confiance : 54,07 -100) est réellement supérieur au pourcentage observé dans l'étude (54%).

En revanche, lors de cette enquête, il est observé, avec l'Axitinib, moins de cas d'hypertension artérielle que lors de l'étude de phase 3. Pour le Sunitinib, les pourcentages de survenus d'hypertension dans l'enquête (22%) sont proches de ceux de l'étude de référence (24%). (Tableau 19)

Tableau 20: Pourcentages de survenues de quelques effets indésirables

Pourcentage des effets indésirables	Patients traités par Axitinib		Patients traités par Sunitinib	
	Enquête (n=6) (Intervalle de confiance)	Etude de phase 3 (n=359) (86)	Enquête (n=9) (Intervalle de confiance)	Etude de phase 3 (n=376) (87)
Diarrhée	100% (54,07-100)	54%	67% (29,93 -92,51)	53%
Mucites	33% (4,33- 77,72)	15%	56% (21,20 -86,30)	25%
Syndrome Main-Pied	33% (4,33- 77,72)	28%	44%(13,70 -78,80)	20%
Dysphonie	50% (11,81-88,19)	28%	-	-
Hypertension artérielle	17% (0,42- 64,12)	50%	22% (2,81-60,01)	24%

Conclusion

Les co-médications utilisées par les patients traités par une thérapie ciblée anti-cancéreuse orale sont potentiellement à risque d'interaction médicamenteuse. En effet, certaines d'entre elles sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs, des enzymes et des transporteurs impliqués dans le métabolisme de l'anticancéreux. Ces interactions médicamenteuses potentielles pourraient faire varier les concentrations plasmatiques de l'anticancéreux, et ainsi, diminuer son efficacité, ou augmenter sa toxicité. Or, l'apparition d'une toxicité peut retentir sur la qualité de vie du patient et sur son observance.

Avec une moyenne de 7 co-médications utilisées par les 16 patients atteints d'un cancer du rein participant à l'enquête, la prévalence des interactions médicamenteuses potentielles est importante puisque 14 d'entre eux sont à risque d'interactions. L'analyse de la liste des médicaments et substances utilisés par ces patients montre qu'un même patient est susceptible de cumuler plusieurs interactions pharmacocinétiques potentielles au niveau des enzymes et des transporteurs dont les effets s'ajoutent et parfois s'opposent. Il est difficile d'estimer les conséquences de ces interactions potentielles sur les concentrations plasmatiques de l'anticancéreux. Seul le dosage de ces concentrations pourrait permettre de les évaluer.

Le nombre limité de patient ne permet pas de mettre en évidence de lien entre le risque d'interactions médicamenteuses et la fréquence d'effets indésirables, mais on peut noter que dans notre population non sélectionnée, on observe des effets indésirables (tendance non significative) plus fréquents que dans une population sélectionnée comme dans les essais de phase III. Si l'on suppose que les effets indésirables sont liés à des concentrations plasmatiques élevées en anticancéreux comme le montrent les études sur la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de ces molécules, il est envisageable que des interactions médicamenteuses avec des substrats et des inhibiteurs participent à cette élévation des concentrations et donc à la survenue d'une toxicité. Même si, d'autres facteurs (génétique, physiologique, environnementaux) sont susceptibles de faire varier les concentrations plasmatiques.

Annexes

Annexe 1 : Synopsis	78
Annexe 2 : Notice d'information.....	79
Annexe 3 : Note de consentement d'appel téléphonique.....	80
Annexe 4 : Grilles d'analyse des interactions.....	81

Annexe 1:

SYNOPSIS

TITRE	Evaluation du risque d'interactions médicamenteuses chez les patients traités par une thérapie orale indiquée dans le cancer du rein.
INTRODUCTION	Les thérapies ciblées anticancéreuses administrées par voie orale sont des molécules qui présentent un risque d'interactions médicamenteuses. En effet, de par leur métabolisme impliquant des cytochromes P450 et des transporteurs tel que la P-glycoprotéine, ils sont susceptibles d'interférer avec des molécules substrats, inhibiteurs, ou inducteurs de ces protéines. Ces interactions pourraient expliquer une diminution de la réponse au traitement ou l'apparition d'effets indésirables.
OBJECTIF	Évaluer la prévalence du risque d'interaction médicamenteuse.
TYPE D'ENQUETE	Statistiques descriptives évaluant le pourcentage de patients exposés à un risque d'interaction médicamenteuse
SUJETS CONCERNES	Patients traités par Inlyta® (axitinib), Afinitor® (Evérolimus), Sutent® (sunitinib), Nexavar® (Sorafénib), Votrient® (pazopanib) et volontaires
METHODE	<p>Recueil de la liste des médicaments et substances prescrits ou conseillés, utilisés par les patients, lors d'un entretien téléphonique. Un premier appel permettant de fixer un rendez-vous et un deuxième appel permettant d'effectuer l'entretien et de recueillir les données.</p> <p>L'analyse des interactions médicamenteuses potentielles est effectuée à partir d'une grille de recueil de donnée. Si un risque est détecté, il est signalé au médecin.</p>
Coordonnateurs	Christine Chevreau et Loïc Mourey
Dirigée par	Florent Puisset

Annexe 2:

NOTICE D'INFORMATION

Titre : « Evaluation du risque d'interactions médicamenteuses chez les patients traités par thérapie orale indiquée dans le cancer du rein.»

Madame, Monsieur,

Nous réalisons une enquête sur les traitements pris à domicile en plus des médicaments prescrits à l'Institut Universitaire du Cancer - Oncopôle. Nous souhaitons vous solliciter pour y participer. Nous vous présentons ici les modalités de cette enquête.

Le but de cette enquête est de rechercher les interactions médicamenteuses potentielles chez les patients traités par un anti-angiogénique tel que Inlyta®, Afinitor®, Sutent®, Nexavar®, Votrient®. Pour cela, il nous est nécessaire de connaître quels médicaments prescrits et conseillés (automédication, phytothérapie, compléments alimentaires,...) chaque patient prend en plus de son traitement prescrit à l'Institut Universitaire de Cancer.

Le déroulement de cette enquête ne modifie en rien les modalités de votre traitement. Votre participation consiste simplement à transmettre, lors d'un entretien téléphonique, la liste des médicaments et substances prescrites ou conseillées que vous utilisez. Cet entretien durera une quinzaine de minutes, il sera réalisé par Célia Massat (étudiante en pharmacie), la date et l'heure seront convenues à l'avance. Ces données permettront une analyse globale des interactions potentielles entre ces différentes substances. Si une contre-indication est détectée lors de cette analyse, elle sera signalée à votre médecin. Les informations recueillies seront strictement confidentielles.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette enquête. Nous vous demandons, si vous consentez à y participer, de bien vouloir signer la note de consentement d'appel téléphonique ci-jointe et :

- de la remettre au secrétariat des consultations
- ou de la renvoyer à l'adresse suivante :

Pharmacie de l'Institut Universitaire du cancer Toulouse Oncopôle
A l'attention de Mr PUISSET Florent
1 avenue Irene Joliot-Curie
31059 Toulouse Cedex 9

Annexe 3:

NOTE DE CONSENTEMENT D'APPEL TELEPHONIQUE

De M., Mme, Mlle (Nom, Prénom)

Numéro de téléphone:.....

Il m'a été proposé de participer à une enquête intitulée: «Evaluation du risque d'interactions médicamenteuses chez les patients traités par thérapie orale indiquée dans le cancer du rein» réalisée à l'Institut Universitaire de Cancer - Oncopôle.

J'ai reçu une notice d'information précisant les modalités de déroulement et le but de cette enquête.

Ma participation est totalement volontaire et je peux si je le désire interrompre ma participation à cette enquête à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui me sont dispensés.

Je bénéficie à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données me concernant dans le cadre de cette enquête, conformément aux dispositions légales en vigueur. En ce qui concerne des données de santé à caractère personnel, ce droit pourra être directement exercé par moi ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

J'accepte librement et volontairement d'être contacté par téléphone pour participer à cette enquête.

Fait à

Le / /

Signature

Annexe 4 :

Grilles d'analyse des interactions

Axitinib (Inlyta®):

Molécules	Date début	Thésaurus (40)	3A4	3A5	1A2	2C19	UGT1A1	P-gp

Évérolimus (Afinitor®):

Molécules	Date début	Thésaurus (40)	3A4	3A5	2C8	P-gp

Sunitinib (Sutent®):

Molécules	Date début	Thésaurus (40)	3A4	P-gp	BCRP

Sorafénib (Nexavar®):

Molécules	Date début	Thésaurus (40)	3A4	UGT1A9	P-gp	BCRP

Pazopanib (Votrient®):

Molécules	Date début	Thésaurus (40)	3A4	1A2	2C8	P-gp	BCRP

Selon les monographies Vidal (71), Drug Bank (69) et (47)

Bibliographie

1. Dictionnaire - Institut National Du Cancer [Internet]. 2012 [cited 2014 Jul 1]. Available from:
http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/ressources-utiles/dictionnaire/t_therapie-ciblee/
2. Giamas G, Man YL, Hirner H, Bischof J, Kramer K, Khan K, et al. Kinases as targets in the treatment of solid tumors. *Cell Signal*. 2010;22:984–1002.
3. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Bull Cancer (Paris)*. 2011;98:1321–34.
4. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Rev Médecine Interne*. 2009;30:416–24.
5. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2014;50:2020–36.
6. Billemont B, Méric J-B, Izzedine H, Taillade L, Sultan-Amar V, Rixe O. Angiogenèse et cancer du rein. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94:232–40.
7. Von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): An emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev*. 2011;37:291–9.
8. Translocation du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules - Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2014 Jul 28]. Available from:
<http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/un-programme-pour-faciliter-laces-aux-therapies-ciblees/translocation-du-gene-alk-dans-les-cancers-du-poumon-non-a-petites-cellules>
9. Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond É. Actualités sur la voie mTOR et ses inhibiteurs. *Bull Cancer (Paris)*. 2009;96:87–94.
10. Polivka Jr. J, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol Ther*. 2014;142:164–75.
11. Mutations du gène BRAF dans les mélanomes - Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2014 Jul 28]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/un-programme-pour-faciliter-laces-aux-therapies-ciblees/mutations-du-gene-braf-dans-les-melanomes>
12. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2013;36:295–316.
13. Klümpen H-J, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:251–60.

14. Sáez MI, Quero C, Trigo JM, Muros B, Alba E. Practical guidelines for dose individualization of anticancer targeted drugs. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2012;14:812–9.
15. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood.* 2011;117:3733–6.
16. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:357–71.
17. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, Coriat R, Billefont B, Tod M, et al. Variability of Sorafénib Toxicity and Exposure over Time: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis. *The Oncologist.* 2012;17:1204–12.
18. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL, Thomas-Schoemann A, Mir O, Taieb F, et al. Early Sorafénib-induced toxicity is associated with drug exposure and UGT1A9 genetic polymorphism in patients with solid tumors: a preliminary study. *PloS One.* 2012;7:e42875.
19. Tiseo M, Andreoli R, Gelsomino F, Mozzoni P, Azzoni C, Bartolotti M, et al. Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2014;83:265–71.
20. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:491–504.
21. Sibaud V, Delord J-P, Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. *Ann Chir Plast Esthét.* 2012;57:106–13.
22. Hello M, Barbarot S, Connault J. Manifestations cutanées des thérapies ciblées. *Rev Médecine Interne.* 2012;33:273–8.
23. Robert C, Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques. *Bull Cancer (Paris).* 2011;98:35–46.
24. Castel M, Pathak A, Despas F, Mazières J. Effets indésirables des nouvelles thérapeutiques biologiques du cancer bronchique non à petites cellules. *Presse Médicale.* 2011;40:415–9.
25. Davin J-L, Ducrotté P, Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. *Bull Cancer (Paris).* 2011;98:69–78.
26. Ederhy S, Duclos B, Mahammedi H, Doublet J-D. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires

- cardiovasculaires. Bull Cancer (Paris). 2011;98:19–34.
27. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). Bull Cancer (Paris). 2011;98:117–26.
 28. Procédure mucite - Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support [Internet]. [cited 2015 Jan 18]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpica-afsos_V3.pdf
 29. Izzedine H, Négrier S, Neuzillet Y, Zini L. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires néphrologiques. Bull Cancer (Paris). 2011;98:7–18.
 30. Girard P, Bergeron A, Soulié M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires pneumologiques. Bull Cancer (Paris). 2011;98:95–115.
 31. Caron P, Gravis G, Oudard S, Pignot G. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. Bull Cancer (Paris). 2011;98:47–59.
 32. Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2013;37:713–20.
 33. lexique_pharmacologie_2013.pdf [Internet]. [cited 2014 Mar 8]. Available from: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lexique_pharmacologie_2013.pdf
 34. La revue Prescrire. Prescrire le guide 2014 - Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. 2013.
 35. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. Rev Médecine Interne. 2010;31:170–9.
 36. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. Drug Efflux Transp Implic Drug Deliv Dispos Response. 2003;55:3–29.
 37. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. Br J Pharmacol. 2012;165:1260–87.
 38. Le moniteur Hospitalier. Les interactions médicamenteuses - Dossier. 2011;n°235:15–26.
 39. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Service de pharmacovigilance et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Available from: http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450pgp.pdf

40. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf
41. Interactions médicamenteuses - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
42. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
43. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 2013.
44. Hammond L, Marsden E, O'Hanlon N, King F, Henman MC, Keane C. Identification of risks associated with the prescribing and dispensing of oral anticancer medicines in Ireland. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:893–901.
45. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108:1071–8.
46. Kruse V, Somers A, Van Bortel L, De Both A, Van Belle S, Rottey S. Sunitinib for metastatic renal cell cancer patients: observational study highlighting the risk of important drug-drug interactions. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:259–65.
47. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89:179–96.
48. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy[quest]. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:203–13.
49. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes d'origine médicamenteuse [Internet]. [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://www.cbip.be/Folia/2012/F39F11B.cfm>
50. Prescrire - Petit manuel de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique - Torsades de pointes médicamenteuses en bref [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://campus.prescrire.org/fr/DownloadPharmacovig.aspx?name=PrescrireManuelPharmacovig>
51. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, et al. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:D1091–7.
52. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al.

Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. Bull Cancer (Paris). 2007;94:483–8.

53. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. Bull Cancer (Paris). 2013;100:485–95.
54. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Afchain P, Gramont A de, Garcia-Larnicol M-L, et al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. Bull Cancer (Paris). 2007;94:1017–25.
55. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol. 2005;16:655–63.
56. European Medicines Agency - Human regulatory - Herbal medicinal products [Internet]. [cited 2014 Jun 1]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf
57. Règles particulières selon la catégorie de médicaments - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/regles-particulieres-selon-la-categorie-de-medicaments.html>
58. Que sont les compléments alimentaires ? | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2014 Jun 1]. Available from: <http://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>
59. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. Phytothérapie. 2012;10:170–82.
60. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. The Oncologist. 2006;11:742–52.
61. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb–drug interactions in cancer patients. Cancer Treat Rev. 2013;39:773–83.
62. Gautier S, Béné J, Auffret M, Caron J. Interactions entre pamplemousse et médicaments. Phytothérapie. 2014;12:98–104.
63. Yin OQP, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants. J Clin Pharmacol. 2010;50:188–94.
64. Mukherjee PK, Ponnusankar S, Pandit S, Hazam PK, Ahmmed M, Mukherjee K. Botanicals as medicinal food and their effects on drug metabolizing enzymes.

Food Chem Toxicol. 2011;49:3142–53.

65. Hanlon PR, Webber DM, Barnes DM. Aqueous extract from Spanish black radish (*Raphanus sativus* L. Var. *niger*) induces detoxification enzymes in the HepG2 human hepatoma cell line. *J Agric Food Chem*. 2007;55:6439–46.
66. Wang X, Zhao X, Li D, Lou Y-Q, Lin Z-B, Zhang G-L. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull*. 2007;30:1702–6.
67. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2013. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
68. HAS (Haute Autorité de Santé). ALD Cancer du rein de l'adulte [Internet]. 2010 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_985455/fr/ald-n30-cancer-du-rein-de-l-adulte
69. INCa. Les traitements du cancer du rein [Internet]. collection Guides patients Cancer info; 2013. Available from: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epublic/publications/Les-traitements-du-cancer-du-rein.pdf>
70. Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, Bernhard J-C, Bigot P, Escudier B, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Recomm 2013-2016 En Onco-Urol Com Cancérologie L'Association Fr D'urologie*. 2013;23, Supplement 2:S177–204.
71. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cited 2014 Sep 29]. Available from: <http://www.vidal.fr/>
72. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2014 Sep 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
73. American Cancer Society. Chlorella [Internet]. [cited 2014 Oct 15]. Available from: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/herbsvitaminsandminerals/chlorella>
74. Li L, Li W, Kim Y-H, Lee YW. Chlorella vulgaris extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Für Toxikol Pathol*. 2013;65:73–80.
75. Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): A Medicinal Mushroom. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herb Med Biomol Clin Asp* [Internet]. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011 [cited 2014 Oct 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92757/>

76. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Zago R, Colciago M, Messina G, et al. A Randomized Study of Chemotherapy Versus Biochemotherapy with Chemotherapy plus *Aloe arborescens* in Patients with Metastatic Cancer. *In Vivo*. 2009;23:171–5.
77. Goetz P. Phytothérapie des hépatopathies. *Phytothérapie*. 2005;3:260–4.
78. Nabekura T, Yamaki T, Hiroi T, Ueno K, Kitagawa S. Inhibition of anticancer drug efflux transporter P-glycoprotein by rosemary phytochemicals. *Pharmacol Res*. 2010;61:259–63.
79. APMA - Association de Patients de la Médecine Anthroposophique - Les médicaments anthroposophiques [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.apma.fr/med2.html>
80. AREMA | Qu'est-ce que la médecine anthroposophique ? [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.arema-anthropomed.fr/definition-de-la-medecine-anthroposophique/>
81. Steele ML, Axtner J, Happe A, Krüger Z M, Matthes H, et al. Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:e724258.
82. Iscador - La Société Française du Cancer [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.sfc.asso.fr/spip.php?article898>
83. Doehmer J, Eisenbraun J. Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res PTR*. 2012;26:11–7.
84. Girardin F., Pechère-Bertschi. Traitement de l'hypertension artérielle et interactions médicamenteuses. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2005 [cited 2014 Nov 2];32. Available from: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=30651>
85. Miki Katoh, Miki Nakajima, Hiroshi Yamazaki, Tsuyoshi Yokoi. Inhibitory Potencies of 1,4-dihydropyridine Calcium Antagonists to P-glycoprotein-Mediated Transport: Comparison with the Effects on CYP3A4 - Springer. *Pharm Res*. 200AD;17:1189–97.
86. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus Sorafénib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:552–62.
87. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–24.

Résumé en Anglais

Prevalence of drug interaction with oral tumor-targeted therapies: example of renal cell cancer

Oral tumor-targeted therapies have an increasingly important place in cancer treatment. These drugs can potentially interact with other drugs or herbal remedies, given that their metabolism involves mainly cytochromes P450-enzymes and that they are substrates of P-gp and BCRP. They could also have interactions given the fact that they are used daily over long periods of time for patients with comorbidities and/or using complementary and alternative medicines. Interactions could change plasma concentrations and decrease efficacy or increase toxicity.

The list of treatments used by 16 patients with renal cell cancer was evaluated with an average of 7 co-medications was taken: treatment of chronic comorbidities, occasional symptomatic treatments, alternative and complementary medicines. 184 potential pharmacokinetic interactions for 14 patients (88%) were observed. These interactions involved CYP3A4 (41%), other enzymes (29%), P-gp (26%), BCRP (4%) and caused by substrates (46%), inhibitors (43%), inductors (11%). 5 patients (31%) used drugs known as strong or moderate inhibitors of enzymes or transporters. 15 patients (94%) reported adverse effects. However, it was not possible to establish a link between exposure to a risk of drug interactions and frequency or time of occurrence of adverse events.

RESUME en français

Les thérapies ciblées anticancéreuses administrées par voie orale occupent une place de plus en plus importante dans le traitement des cancers. Ces molécules sont à risque d'interactions médicamenteuses de par leur métabolisme impliquant majoritairement les cytochromes P450 et leur transport par la P-gp et BCRP. Elles le sont aussi, de par leur utilisation quotidienne sur une longue période chez des patients présentant potentiellement des comorbidités et/ou utilisant des médecines alternatives et complémentaires. Ces interactions pourraient faire varier les concentrations plasmatiques de l'anticancéreux, et ainsi, diminuer son efficacité, ou augmenter sa toxicité.

L'analyse de la liste des traitements utilisés par 16 patients atteints d'un cancer du rein montre l'utilisation en moyenne de 7 co-médications: des traitements chroniques de comorbidités, des traitements symptomatiques ponctuels mais aussi des médecines alternatives et complémentaires. Ces co-médications sont impliquées dans 184 interactions pharmacocinétiques potentielles touchant 14 patients (88%). Ces interactions impliquent le CYP 3A4 (41%), d'autres enzymes (29%), la P-gp (26%), BCRP (4%) et sont dues à des substrats (46 %), des inhibiteurs (43 %), des inducteurs (11 %). 5 patients (31%) utilisent des molécules connues comme étant des inhibiteurs puissants ou modérés des enzymes et des transporteurs. 15 des patients (94%) ont présentés des effets indésirables. Mais, il n'a pas été possible d'établir un lien entre l'exposition à un risque d'interaction médicamenteuse et la fréquence ou le délai d'apparition des effets indésirables.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Interactions médicamenteuses – Anticancéreux oraux – Prévalence – Thérapies ciblées anticancéreuses – Cancer du rein

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : Monsieur PUISSET Florent