



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 25 octobre 2022
par **Marine BECK**
née le 04 mars 1995

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur la créatininémie :
Etude rétrospective au sein de
l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

Membres du Jury

Président : Madame le Professeur Béatrice DEMORE, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Directeur : Madame le Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM, MCU-PH, Faculté de Pharmacie de Strasbourg et Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

Madame le Professeur Béatrice DEMORE, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Juges : Monsieur le Professeur Thierry PETIT, Oncologue médical, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

Monsieur le Docteur Mathieu COTTON, Pharmacien assistant spécialiste, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSGSI

Xavier BELLANGER

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Igor CLAROT

Commission d'agrément des maîtres de stage

Luc FERRARI

ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrcik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Emmanuelle BENOIT
 François BONNEAUX
 Géraud CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN ^H	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines

Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Au Professeur Béatrice Demoré,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Nelly Etienne-Selloum,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Merci à toi Nelly pour ta disponibilité, le partage de connaissances, ta rigueur, ton soutien et pour tes précieux conseils. Je te remercie également pour le temps et l'énergie consacrés à cette thèse. Je ne peux que me réjouir de partager à présent ce métier avec une pharmacienne aussi passionnée que toi.

Au Professeur Thierry Petit,

Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur Mathieu Cotton,

Merci d'avoir accepté si spontanément de participer à mon jury de thèse. Merci également pour ta disponibilité sans faille, tes conseils judicieux, ton soutien constant et de partager cet intérêt commun pour l'oncologie. L'aventure ne fait que commencer !

A l'ensemble du personnel de l'ICANS,

Au Docteur Pierre Coliat,

Merci pour votre accueil au sein de l'ICANS. C'est un honneur pour moi de faire à présent partie de votre équipe.

Au Docteur Dominique Levêque,

Merci à vous Dominique pour votre partage de connaissances (qui sont débordantes...), jamais quelqu'un ne vous égalera.

Je vous remercie chaleureusement pour les nombreux partages d'articles qui m'ont beaucoup aidée. C'est avec un immense plaisir que je me projette à travailler avec vous. P.S. : Préparez votre stylo d'insuline, les plaisirs culinaires seront nombreux !

A Delphine Exinger, Delphine Ravily, Edith, Dan, Tristan et Malek

A Myriam et Barbara,

J'ai adoré travailler avec vous durant 1 an. Je n'aurais pas pu rêver mieux !

Merci pour votre joie de vivre, pour les moments partagés avec vous dans votre bureau autour d'un café, pour vos mots gentils à mon égard et l'accueil que vous m'aviez réservé en novembre 2021. Ne changez pas les filles !

A Luigi,

L'italien-corse ! Merci d'avoir toujours répondu présent (ou presque) pour prendre un café et pour tous ces moments de rigolade qui ne sont pas près de s'arrêter.

A tous les préparateurs en pharmacie

A mes co-internes nancéiens,

Tiphaine, Julie, Pauline et les autres : ce premier semestre restera inoubliable (même si l'Alsace me manquait beaucoup trop) ...

A Tiphaine,

Heureusement que tu étais là durant ce premier semestre ! 4 ans après, voilà qu'on passe notre thèse (c'est passé tellement vite). Merci pour cette belle amitié qui ne fait que commencer ! A présent, place à la *dolce vita* !

A mes co-internes strasbourgeois,

A Cécile,

Nous avons débuté l'internat ensemble et voilà qu'on le termine ensemble également. Ce premier semestre avec toi restera mémorable. Le dernier semestre aussi... mais pas pour les mêmes raisons (QUEL ENFER)

Merci d'être toi, de ne pas être uniquement ma co-interne, d'avoir toujours été là pour moi, merci pour cette complicité, pour tous ces fous rires et merci pour toutes ces soirées et moments partagés ensemble !

Aux « polites », A Elisabeth et Hugo,

Ce dernier semestre je l'aurais apprécié pour tous ces moments qu'on aura partagé ensemble. C'était un quatuor parfait pour terminer l'internat (même si on n'était pas souvent tous les 4 réunis 😊)

A Claire,

Extrêmement heureuse de débiter mon assistanat avec toi comme 1^{ère} interne !

A Seb,

Merci d'avoir toujours une réplique pour me faire rire. Ne change surtout pas ton style vestimentaire et garde toujours ton sac de parachutiste.

Et à tous les autres : Elise, Emilie, Tiffany, Elisa, Elodie, Aristide...

A ma famille,

A mes parents,

Maman, Papa, merci à vous car c'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui. Merci pour votre soutien durant mes études, d'avoir toujours cru en moi, d'être toujours là pour moi et de me soutenir aujourd'hui pour ce jour si particulier. Plus simplement, je vous aime.

A mes grands-parents,

Merci pour cette enfance enrichie par les moments que nous avons partagés.

A Claire,

Tu sais déjà tout... Ma sœur, ma meilleure amie, ma confidente, mon TOUT. Merci à toi Claire de m'avoir soutenu durant toutes ces années, d'être présente dès que j'en ai besoin, de toujours croire en moi.

Et maintenant quand tu diras à tes collègues que ta sœur est « docteur en pharmacie » ce sera ENFIN juste !

A Anthony (et toute sa petite tribu),

Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble ! Merci pour tout ce que tu fais pour moi et merci de me soutenir aujourd'hui par ta présence.

Sache que je suis extrêmement fière de l'homme que tu es et de cette magnifique famille que tu as construite (Mes princesses, je vous aime).

Et sans oublier, **ma belle-sœur et mon beau-frère adorés,**

J'espère qu'on rattrapera tous ces repas et sorties que je n'ai pas pu faire avec vous ces derniers temps 😊

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
PARTIE 1 : GENERALITES.....	7
I. Le cancer du sein	7
A. Anatomie du sein	7
B. Cancer du sein	8
1. Epidémiologie	8
a. Prévalence.....	8
b. Incidence.....	8
c. Mortalité	9
d. Survie	10
2. Facteurs de risque	10
a. Facteurs de risque démontrés du cancer du sein	10
b. Facteurs de risque discutés du cancer du sein.....	11
3. Dépistage	12
4. Diagnostic	13
a. Clinique	13
b. Imagerie	14
c. Biopsie.....	15
d. Bilan d'extension.....	16
5. Classification du cancer du sein	18
a. Classification histologique	18
b. Classification moléculaire	19
II. Prise en charge du cancer du sein hormonodépendant.....	21
A. Cancer du sein localisé (phase précoce)	21
1. Chirurgie.....	21
2. Radiothérapie	22
3. Chimiothérapie cytotoxique	23
4. Hormonothérapie	23
a. Les analogues de la GnRH.....	24
b. Les anti-œstrogènes	25
c. Les anti-aromatases.....	25
B. Cancer du sein métastatique (stade avancé)	28
1. Le cycle cellulaire et l'axe cycline-D/CDK4/6	28
2. Les inhibiteurs de CDK4/6.....	30
3. Modalités de traitement.....	34
4. Etudes cliniques de phase III des inhibiteurs de CDK4/6 en situation métastatique	35
a. Palbociclib.....	35
b. Ribociclib.....	36

c.	Abémaciclib	38
d.	Résumé des études de phase III des inhibiteurs de CDK4/6	40
III.	Impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur les transporteurs membranaires au niveau rénal	42
A.	Généralités.....	42
B.	Les transporteurs de la superfamille SLC	43
C.	La créatinine : substrat endogène	47
D.	Inhibiteurs de CDK4/6 et impact sur la créatininémie	50
1.	Abémaciclib.....	50
2.	Ribociclib.....	50
3.	Palbociclib	51
	PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE	52
	Elevation of serum creatinin by CDK4/6 inhibitors: is it a true adverse event ?	53
	Introduction.....	53
	Methods	55
	Results	57
	Discussion	73
	Conclusion.....	77
	BIBLIOGRAPHIE (PARTIE ETUDE RETROSPECTIVE)	78
	BIBLIOGRAPHIE (PARTIE GENERALITES).....	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la glande mammaire (Anapath CHU Montpellier)	7
Figure 2 : Structure du sein, d'après l'Institut National du Cancer (INCA)	7
Figure 3 : Ganglions lymphatiques du sein, d'après la Société Canadienne du cancer	8
Figure 4 : Score d'Eisinger, d'après l'INCA.....	11
Figure 5 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (33).....	24
Figure 6 : Régulation du cycle cellulaire et complexe CDK 4/6 et cycline D (38)	29
Figure 7 : Hormonosensibilité et hormonorésistance dans le cancer du sein.....	34
Figure 8 : Etudes de phase III dans le cancer du sein hormonodépendant, résultats survie sans progression et survie globale	41
Figure 9 : Illustration des différents types de transporteurs membranaires	42
Figure 10 : Transporteurs rénaux au niveau des cellules du tube contourné proximal.....	45
Figure 11 : Représentation de l'élimination rénale de la créatinine (82)	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification BI-RADS de l'ACR	14
Tableau II : Grade histopronostique SBR modifié par Elston et Ellis.....	16
Tableau III : Classification TNM AJCC 8ème édition	17
Tableau IV : Classification moléculaire, d'après les <i>guidelines</i> de l'ESMO	20
Tableau V : Caractéristiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein	27
Tableau VI : Caractéristiques des inhibiteurs de CDK4/6	31
Tableau VII : Caractéristiques des principaux transporteurs exprimés au niveau des cellules du tube contourné proximal	46
Tableau VIII : Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatinine plasmatique	48
Tableau IX : Classification des stades d'évolution de l'insuffisance rénale	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-Binding Cassette
ACR : American College of Radiology
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AKI : Acute kidney injury
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATP : Adenosine TriPhosphate
AUC : Area Under Curve
BCRP : Breast Cancer Resistant Protein
BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System
BIG : Breast International Group
BRCA : BReast CAncer
CCIS : Carcinome canalaire *in situ*
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CDK : Kinase dépendante des cyclines (Cyclin-Dependant Kinase)
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKI : Inhibiteur de kinases-cycline-dépendantes (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor)
CLIS : Carcinome lobulaire *in situ*
CLI : Carcinome lobulaire infiltrant
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDI : Drug-drug interaction
DFG : Débit de filtration glomérulaire
ECIS : European Cancer Information System
eGFR : Estimate glomerular filtration rate
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
eGFR-CC : Cystatin-C-based eGFR
eGFR-Cr : Creatinine-based estimated Glomerular Filtration Rate
EHR : Electronic Health Records
ERE : Eléments de réponse aux œstrogènes
ESMO : European Society for Medical Oncology
ETP : Education thérapeutique du patient
FDA : Food and Drug Administration
FISH : Hybridation fluorescente *in situ*
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR : *Hazard Ratio*
IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien
ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe
IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane (half maximal Inhibitory Concentration)
IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%
IHC : Immunohistochimie
INCA : Institut National du Cancer
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITT : Intention de traiter (Intention To Treat)
LH : Luteinizing Hormone
LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MATE : Multidrug And Toxin Extrusion
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
OCT : Organic Cation Transporter
PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymérase
P-gp : Glycoprotéine P
PS : Performans Status
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RH : Récepteurs hormonaux
RP : Récepteurs à la progestérone
SBR : Scarff-Bloom-Richardson
SeCr : Serum creatinine
SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulator
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
SLC : Solute Carrier
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positions
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
ULN : Upper Limit of Normal

PARTIE 1 : GENERALITES

I. Le cancer du sein

A. Anatomie du sein

Le sein a pour fonction biologique de produire du lait pour le nouveau-né.

Une glande mammaire est présente dans chaque sein. Cette glande est formée de quinze à vingt lobes séparés par du tissu graisseux. Ces lobes sont divisés en lobules pour former des alvéoles sécrétoires ou acini dont le rôle est la production de lait durant l'allaitement. Chaque alvéole ou acinus est drainé par un canal intralobulaire ou alvéolaire.

Chaque lobule est drainé par un canal interlobulaire ou galactophore de deuxième ordre. Les lobes sont reliés à des canaux interlobulaires ou galactophores de premier ordre dont le rôle est d'acheminer le lait vers le mamelon où s'ouvre une dizaine de pores galactophoriques. Les canaux intra- et interlobulaires forment avec les acini l'unité terminale ducto-lobulaire. De par sa grande hormonoréceptivité, cette unité est le lieu de développement de la majorité des cancers du sein. (1)

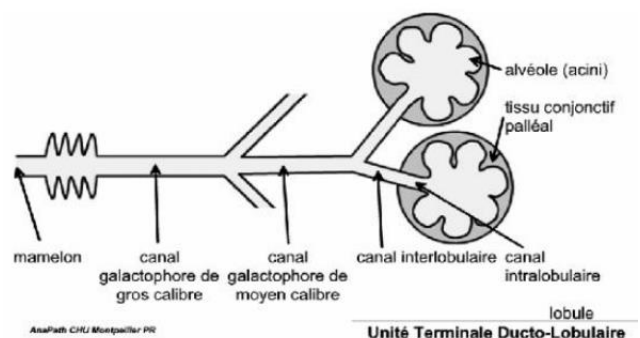
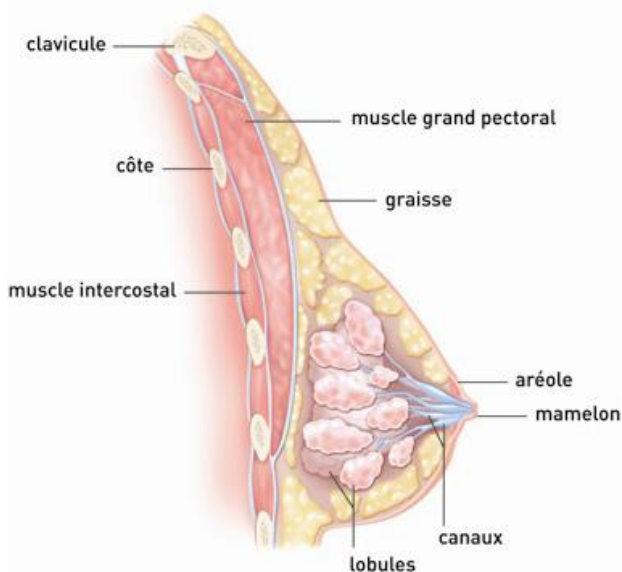


Figure 1 : Structure de la glande mammaire (Anapath CHU Montpellier)

Figure 2 : Structure du sein, d'après l'Institut National du Cancer (INCA)

Chaque sein contient également du tissu de soutien constitué de vaisseaux, de tissu conjonctif et de tissu adipeux.

De nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques parcourent le sein. Les ganglions lymphatiques du sein sont localisés principalement au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), au-dessus ou sous la clavicule (ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires, respectivement) et autour du sternum (ganglions mammaires internes).

Lors de la dissémination de cellules cancéreuses du sein, les premiers ganglions à être potentiellement atteints sont les ganglions axillaires.

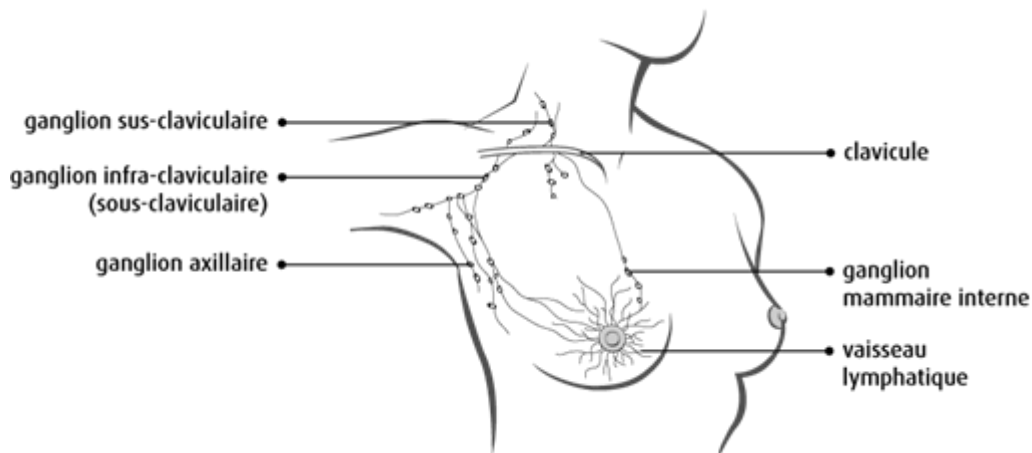


Figure 3 : Ganglions lymphatiques du sein, d'après la Société Canadienne du cancer

B. Cancer du sein

1. Épidémiologie

a. Prévalence

En France métropolitaine, en 2017, la prévalence du cancer du sein est estimée à 913 089 personnes. (2)

b. Incidence

- Monde

Le cancer du sein est désormais le cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas en 2020, dépassant pour la première fois l'incidence du cancer du poumon.

Il représente 11,7% de tous les cancers diagnostiqués, sexes et âges confondus. L'incidence est beaucoup plus élevée dans les pays développés que dans les pays en développement (55,9/100 000 et 29,7/100 000 respectivement). Les facteurs de risque liés au mode de vie présents dans ces pays développés (tabac, alcool, sédentarité, obésité, report de la maternité, diminution du nombre d'enfants) peuvent notamment expliquer cette différence mais également le fait d'avoir recours au dépistage précoce. (3)

- Union Européenne

D'après l'European Cancer Information System (ECIS), le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est de 355 457 en 2020.

- France

En France, en représentant 33% des cancers féminins, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Selon l'Institut National du Cancer (INCA), le nombre de nouveaux cas est de 58 459 en France métropolitaine en 2018. Il a quasiment doublé depuis 1990 où le nombre annuel de nouveaux cas était de 29 970. Malgré une stabilisation de l'incidence entre 2003 et 2010, on note à nouveau une augmentation de 0,6% par an en moyenne entre 2010 et 2018. Toutefois cette hausse est plus modérée que dans les années 1990. L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans (4). Le cancer du sein chez l'homme est rare, il ne représente que 1% des cas.

c. Mortalité

- Monde

En termes de mortalité, le cancer du sein représente la 5ème cause de mortalité par cancer dans le monde avec près de 685 000 décès en 2020. (3)

- Union Européenne

Le cancer du sein représente la 1ère cause de mortalité par cancer féminin dans l'Union Européenne avec 91 826 décès en 2020. (5)

- France

Avec 14% des décès féminins par cancer en 2018, le cancer du sein est le cancer le plus meurtrier chez la femme. Le nombre de décès est de 12 146 en France métropolitaine en 2018 avec un âge médian de 74 ans au moment du décès. La mortalité est en baisse, avec une diminution de 1,6% par an en moyenne entre 2010 et 2018. Ceci peut notamment s'expliquer par un dépistage précoce et par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique. (2) (4)

d. Survie

- France

Dépisté tôt, le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 88% pour les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015. Avec une survie nette à 20 ans supérieure à 63% pour les personnes diagnostiquées entre 1989 et 2000 et âgées de moins de 75 ans, le cancer du sein reste de très bon pronostic (6). Plusieurs paramètres peuvent faire varier le taux de survie, notamment l'âge, le stade et le sous-type tumoral au diagnostic. Ce dernier point sera évoqué à la page 19. La survie nette à 5 ans (pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010) est maximale (92-93%) chez les femmes âgées de 45 à 74 ans, diminue légèrement (90%) pour les femmes âgées de 15 à 44 ans et est minimale pour les femmes de 75 ans et plus. (7)

2. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que plusieurs facteurs influent sur le risque de sa survenue. On parle alors de facteurs de risque. A l'heure actuelle, un certain nombre de facteurs de risque du cancer du sein sont connus. Toutefois l'implication et le poids que représentent certains de ces facteurs restent incertains. (8) (9)

a. Facteurs de risque démontrés du cancer du sein

Parmi les facteurs de risque démontrés de cancer du sein, on compte :

- Le **sexe féminin** : 99% des cancers du sein touchent les femmes.
- L'**âge** : Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans.
- Les **antécédents personnels** de cancer du sein :
 - Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein ont 3 à 4 fois plus de risque de développer un autre cancer du sein par rapport aux femmes du même âge qui n'en ont jamais eu.
 - L'hyperplasie atypique, caractérisée par la multiplication rapide de cellules ou par une augmentation du nombre de cellules dans le sein, est une affection bénigne mammaire mais qui augmente de 3 à 5 fois le risque de développer un cancer du sein.
 - L'exposition du thorax à de hautes doses de radiations augmente le risque de cancer du sein.
- Les **antécédents familiaux** de cancer du sein : D'après l'INCA, 20 à 30% des cancers du sein surviennent chez des femmes ayant plusieurs cas de cancer du sein

au sein de la même famille. Le risque serait doublé si une parente au premier degré (mère, sœur, fille) a déjà eu un cancer du sein à un âge jeune (avant 50 ans).

- Les **prédispositions génétiques** : La prédisposition génétique est la transmission héréditaire d'un gène. 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires. Les mutations génétiques les plus fréquentes portent sur les gènes BRCA1 (BReast Cancer 1) et BRCA2 (BReast Cancer 2). Les mutations de ces gènes augmentent le risque de développer un cancer du sein à un âge jeune, un cancer du sein bilatéral ou un cancer de l'ovaire. Environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une de ces mutations.

Le score d'Eisinger, prenant en compte les antécédents familiaux de la patiente ainsi que la présence ou non de mutation BRCA1 ou 2, est utilisé pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique mais il permet aussi de grader le risque de prédisposition génétique de cancer du sein en l'absence de mutation identifiée. (10)

CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR	
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4
RÉSULTATS 3 ou + : consultation d'oncogénétique Inférieur à 3 : dépistage organisé	

Source : Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)

Figure 4 : Score d'Eisinger, d'après l'INCA

b. Facteurs de risque discutés du cancer du sein

D'autres facteurs de risques sont suspectés comme :

- **L'exposition de l'organisme à des hormones sexuelles :**
 - Nulliparité ou première grossesse tardive (après 30 ans). Une grossesse survenue jeune serait un facteur protecteur, tout comme l'allaitement.
 - Premières règles avant l'âge de 12 ans
 - Ménopause tardive (après 55 ans)
 - Traitements hormonaux (contraception oestroprogestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause)

- Le **tabac et l'alcool** : En France en 2015, chez les femmes de plus de 30 ans, on estime qu'environ 4,4% des cancers du sein étaient attribuables au tabac et 15,1% à l'alcool.
- Le **surpoids/L'obésité** après la ménopause
- L'**absence d'exercice physique régulier** : l'activité physique diminue le risque de cancer du sein après la ménopause.

3. Dépistage

Le dépistage permet de détecter un cancer du sein de manière précoce et ainsi de le traiter plus efficacement en limitant les séquelles pouvant être induites par certains traitements et permet aussi d'augmenter les chances de survie. Un programme national de dépistage organisé du cancer du sein est effectif dans toute la France depuis 2004. Il s'adresse aux femmes de 50 à 74 ans ne présentant pas de symptômes apparents mais qui sont à risque de développer un cancer du sein en raison de leur âge. Ces femmes sont dites à risque moyen. Pour elles, une mammographie tous les deux ans est recommandée. Toutes les mammographies jugées normales sont relues systématiquement par un second radiologue expérimenté. Lors de cette seconde lecture, environ 6% des cancers du sein sont détectés chaque année.

En cas de risque élevé ou très élevé, les modalités de dépistage sont différentes :

- Niveau de risque élevé

Pour les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire *in situ*, un examen clinique doit être réalisé tous les ans, sauf pendant les 2 ans qui suivent la fin du traitement où il se déroule tous les 6 mois. Il sera complété d'une mammographie unilatérale ou bilatérale réalisée tous les ans, en association ou non avec une échographie.

Pour les femmes avec un antécédent d'hyperplasie atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, une mammographie annuelle pendant 10 ans, accompagnée ou non d'une échographie est recommandée. A la fin des 10 ans, ces recommandations lui seront proposées tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans où elle intégrera alors le programme de dépistage national organisé.

Pour les femmes avec un antécédent de radiothérapie thoracique, un examen clinique et une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) tous les ans sont recommandés, à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation. Une mammographie annuelle et une éventuelle échographie peuvent également être recommandées.

- Niveau de risque très élevé

En cas de mutations BRCA 1 ou 2 identifiées ou en cas d'antécédent familial de cancer du sein avec un score d'Eisinger ≥ 3 , une consultation d'oncogénétique sera proposée. Le dépistage consistera en une surveillance clinique tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans et à partir de 30 ans un suivi annuel par de l'imagerie mammaire : IRM et mammographie, complétés éventuellement par une échographie. (9) (11) (12)

4. Diagnostic

Les circonstances de découverte du cancer du sein peuvent être nombreuses. Un cancer du sein peut être diagnostiqué lors du dépistage mais également lors de différents examens.

a. Clinique

Peu de signes cliniques sont observés durant les premiers stades de développement d'un cancer du sein. L'examen clinique comprend l'inspection visuelle des seins et leur palpation.

Tout d'abord, l'inspection visuelle consiste à détecter toute anomalie visuelle qui peut être :

- Changement de la taille ou de la forme du sein
- Modification de la peau du sein (aspect de peau d'orange)
- Ecoulement anormal au niveau du mamelon
- Rétraction du mamelon
- Atteinte ou éruption cutanée
- Sein inflammatoire (rougeur, œdème, chaleur)
- Eczéma du mamelon ou de l'aréole (maladie de Paget)

Ensuite, le médecin procédera à la palpation des seins et des aires axillaires. La présence d'un nodule peut s'avérer être suspect s'il est constamment présent et qu'il ne rétrécit ou ne disparaît pas au cours du cycle menstruel, s'il est dur, irrégulier, sensible à la palpation, s'il est fixé à la peau ou à la paroi thoracique et qu'il est impossible à déplacer. Il procédera également à la palpation des aires ganglionnaires axillaires, sus- et sous-claviculaires à la recherche d'une augmentation de la taille des ganglions.

Le cancer du sein peut être diagnostiqué à un stade plus tardif, quand la tumeur a grossi et s'est propagée à d'autres parties du corps entraînant alors des symptômes comme des douleurs osseuses, des troubles digestifs (nausées, perte d'appétit, perte de poids, ictère), des troubles respiratoires (essoufflement, toux, épanchement pleural), des maux de tête, une vision double ou encore une faiblesse musculaire.

Lors de cet examen, c'est aussi l'occasion de rechercher les antécédents familiaux de la patiente afin de l'orienter vers une consultation d'oncogénétique si une forme familiale de cancer est suspectée. La patiente informera également le médecin de la prise ou non d'un contraceptif, de son statut ménopausique et ses antécédents personnels dans le but d'orienter au mieux sa prise en charge. (13)

b. Imagerie

- Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins qui permet d'obtenir des images internes du sein grâce aux rayons X afin de détecter d'éventuelles anomalies. Une radiographie de face et une radiographie en oblique sont réalisées.

Elle peut être réalisée dans le cadre du dépistage organisé ou à la suite d'un examen clinique si la patiente présente des symptômes faisant évoquer un cancer du sein.

Les images mammographiques sont classées en 6 catégories, selon le système BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting And Data System*) de l'*American College of Radiology* (ACR) (14) :

Tableau I : Classification BI-RADS de l'ACR

ACR 0	Mammographie en attente. Analyse complémentaire nécessaire (comparaison à des examens antérieurs, clichés complémentaires)
ACR 1	Mammographie normale.
ACR 2	Anomalies bénignes. Ne nécessite pas d'examen complémentaire ni de surveillance
ACR 3	Anomalie probablement bénigne. Nécessite une surveillance rapprochée
ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte. Indication d'une vérification histologique
ACR 5	Anomalie évocatrice d'un cancer du sein. Examens complémentaires indispensables

- Echographie mammaire

L'échographie mammaire utilise des ultrasons pour produire des images internes du sein. Elle peut venir en complément d'une mammographie si celle-ci a été peu contributive du fait de la densité des seins de la patiente ou pour connaître la nature (liquide ou solide) des nodules palpés à l'examen clinique ou découverts lors de la mammographie.

- IRM mammaire

L'IRM mammaire est une technique d'imagerie des seins qui ne remplace pas la mammographie ni l'échographie mammaire. Elle est utilisée notamment pour distinguer une anomalie bénigne d'une anomalie cancéreuse, également dans le cadre du bilan d'extension ou pour évaluer la réponse lors d'un traitement néoadjuvant. (13)

c. Biopsie

L'examen clinique et l'imagerie ne suffisent pas à poser le diagnostic de cancer du sein. L'examen anatomopathologique ou examen histopathologique est indispensable pour poser le diagnostic de cancer. Pour cela, il est nécessaire de réaliser un prélèvement au niveau de l'anomalie. Le prélèvement sera analysé au microscope afin de pouvoir mettre en évidence la présence ou non de cellules tumorales.

- Cytoponction : La cytoponction, aussi appelée ponction à l'aiguille fine, consiste à prélever quelques cellules de la lésion repérée (nodule ou kyste) à travers la peau. C'est une technique de moins en moins utilisée puisqu'elle ne suffit pas à poser le diagnostic, le prélèvement d'un fragment de tissu est indispensable.
- Microbiopsie ou biopsie échoguidée : La microbiopsie consiste à prélever un fragment de tissu, repéré le plus souvent par échographie.
- Macrobiopsie ou biopsie stéréotaxique : La macrobiopsie est réalisée lorsque la lésion n'est pas visible à l'échographie du fait de sa petite taille par exemple. Elle se déroule sur une table de radiologie. Grâce aux images radiologiques obtenues, le prélèvement peut être réalisé en introduisant l'aiguille à l'endroit précis repéré.

La micro ou macrobiopsie se réalisent sous anesthésie locale, n'entraînent pas de cicatrice visible au niveau du sein et permettent de poser le diagnostic. Toutefois, dans quelques situations où ces biopsies n'ont pas suffi à établir le diagnostic, une biopsie chirurgicale doit être réalisée. Elle se déroule sous anesthésie générale et consiste à retirer une partie ou la totalité de la lésion identifiée.

Grâce à l'échantillon prélevé lors de la biopsie, l'analyse anatomopathologique va permettre de déterminer les caractéristiques de la tumeur dont notamment le grade histopronostique. Le grade histopronostique SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis (15) va permettre d'affiner la stratégie thérapeutique et d'évaluer le pronostic de la maladie. Les tissus prélevés lors de la biopsie sont analysés par le médecin anatomopathologiste selon 3 critères cotés de 1 à 3 :

Tableau II : Grade histopronostique SBR modifié par Elston et Ellis

Architecture des cellules cancéreuses	Atypies cyto-nucléaires	Nombre de mitoses
1 : Tumeur bien différenciée (> 75%)	1 : Noyaux petits et uniformes	1 : 0 à 9 mitoses
2 : Tumeur moyennement différenciée (10 à 75%)	2 : Atypies modérées	2 : 10 à 18 mitoses
3 : Tumeur peu différencié (< 10%)	3 : Noyaux gros et irréguliers	3 : > 18 mitoses

La cotation des 3 critères est additionnée permettant ainsi de définir le grade qui sera associé au pronostic de la maladie :

- Score SBR 3 à 5 – bien différencié : **Grade I**, pronostic favorable
- Score SBR 6 et 7 – modérément différencié : **Grade II**, pronostic intermédiaire
- Score SBR 8 et 9 – peu différencié : **Grade III**, pronostic défavorable

d. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de cancer du sein posé, un bilan d'extension peut être réalisé afin de rechercher la présence de métastases. Les organes les plus fréquemment touchés sont les os (70% des patients atteintes d'un cancer du sein métastatique), le foie (30%) et le cerveau (10 à 30%), mais aussi les poumons et les ganglions lymphatiques distants. (16) (17)

Les examens pouvant être réalisés sont une radiographie du thorax, une scintigraphie osseuse, un scanner ou tomodensitométrie (TDM) (abdominal, cérébral), une tomographie par émission de positons (TEP ou PETscan), ou une IRM cérébrale.

L'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) est une protéine fabriquée notamment par les cellules cancéreuses du sein et constitue un marqueur de suivi tumoral. Dosé par analyse sanguine, ce marqueur est utile pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé afin de pouvoir juger de l'efficacité du traitement. Son taux est très rarement supérieur à la normale dans les cancers du sein précoces, il sera inutile de le doser à ce stade. (18) (19)

Les examens diagnostiques réalisés vont permettre de déterminer le stade du cancer en prenant en compte : la taille et l'infiltration de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases grâce à la classification TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ème édition (2017). (20)

La détermination du stade présente un intérêt thérapeutique et pronostique.

- T (*Tumor*) : Décrit la taille de la tumeur et l'envahissement loco-régional, côté de 0 (tumeur non palpable) à 4 (extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau quelle que soit la taille de la tumeur)
- N (*Nodes*) : Evalue la propagation ou non aux ganglions lymphatiques, côté de 0 (absence d'envahissement ganglionnaire régional) à 3 (> 10 ganglions axillaires atteints ou envahissement des ganglions sous-claviculaires ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux avec envahissement axillaire)
- M (*Metastasis*) : Evalue l'envahissement à distance, côté M0 (absence de métastases à distance) ou M1 (présence de métastases à distance).

Cette classification va permettre d'établir le stade du cancer du sein, allant de 0 (carcinome *in situ*) à IV (cancer métastatique).

Tableau III : Classification TNM AJCC 8ème édition

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T1	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

5. Classification du cancer du sein

L'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic mais aussi de préciser le type et le stade du cancer, les caractéristiques des cellules tumorales avec la présence ou non de différents marqueurs comme les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ou les récepteurs HER2 (= *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Ces éléments constituent ainsi les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements et vont influencer la décision de prise en charge du cancer du sein.

a. Classification histologique

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (95% des cas). Il se développe à partir des cellules épithéliales (= carcinome) de la glande mammaire, soit au niveau des canaux, dans le cas d'un carcinome canalaire, soit au niveau des lobules dans le cas d'un carcinome lobulaire. Selon le stade d'évolution, on différenciera le cancer du sein non infiltrant ou *in situ* du cancer du sein infiltrant. Le cancer du sein non infiltrant ou *in situ* désigne un stade précoce de cancer. Les cellules cancéreuses se développent à l'intérieur des canaux ou des lobules sans franchir la membrane basale et les métastases sont donc impossibles. En fonction de la localisation des cellules cancéreuses, on parlera de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS). Les CCIS sont plus fréquents, ils représentent 85 à 90% des carcinomes *in situ*. Ils sont de très bon pronostic mais peuvent tout de même récidiver en cancer du sein infiltrant.

Dans le cas du cancer du sein infiltrant ou carcinome infiltrant, les cellules cancéreuses ont traversé la membrane basale et ont envahi les tissus mammaires adjacents. Ce type de cancer peut donc facilement métastaser vers les ganglions mais aussi vers d'autres parties du corps. De la même manière que pour le cancer du sein non infiltrant, on distinguera les carcinomes canaux infiltrants (CCI) et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI). Ce dernier étant plus rare que les CCI.

D'autres types de carcinomes existent mais sont beaucoup plus rares. On peut notamment citer le carcinome médullaire (1% des cancers du sein infiltrants), le carcinome mucineux (2% des cancers du sein infiltrants), le carcinome tubuleux (1 à 2% des cancers du sein infiltrants) et le carcinome papillaire qui peut être infiltrant (1 à 2% des cancers du sein infiltrants) ou non. Ils ont souvent un meilleur pronostic que celui des CCI ou CLI. (9) (21) (22)

b. Classification moléculaire

L'examen anatomopathologique des biopsies et prélèvements permet de mettre en évidence la présence ou non de récepteurs hormonaux et de récepteurs HER2 :

- Récepteurs hormonaux : les cellules cancéreuses peuvent exprimer des récepteurs aux hormones, les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP). Dans ce type de cancer, les hormones contribuent au développement tumoral, on parle de cancers hormonosensibles ou hormonodépendants. Une tumeur est dite positive si plus de 10% des cellules expriment les récepteurs hormonaux. Il s'agit d'un facteur pronostique mais aussi prédictif de réponse au traitement. Ces cancers représentent 80% des cancers du sein.

Ce statut est à rechercher systématiquement puisque la prise en charge en dépend. En effet, ce type de cancer sera traité par hormonothérapie.

- Statut HER2 : HER2 fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique, des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, qui comprend également le récepteur EGFR (*Epithelial Growth Factor Receptor*) ou HER1, HER3 et HER4. Les cellules cancéreuses peuvent surexprimer la protéine HER2 à leur surface, on dit qu'elles sont HER2 positives. Ces cancers représentent environ 12 à 20% des cancers du sein. La surexpression de HER2 entraîne une prolifération cellulaire et un haut pouvoir métastatique. Il s'agit d'un facteur pronostique et prédictif de réponse au traitement.

La recherche du statut est réalisée systématiquement, par immunohistochimie (IHC) plus ou moins hybridation fluorescente *in situ* (FISH).

Ces cancers bénéficient d'un traitement par thérapie ciblée anti-HER2. (23)

La classification moléculaire du cancer du sein est en constante évolution due notamment au développement de signatures moléculaires de ces dernières années. Les *guidelines* de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et la 14^{ème} Conférence de Consensus de Saint Gallen (2015) définissent 4 sous-types moléculaires qui diffèrent selon l'expression des récepteurs hormonaux identifiés par IHC ou la surexpression de HER2 identifiés par IHC ou FISH. (16,24)

Cette classification tient également compte de la prolifération des cellules tumorales mesurée par le marqueur Ki67 par IHC. Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant toutes les phases du cycle cellulaire excepté en phase de quiescence G0. Présent dans les noyaux des cellules tumorales, son expression va permettre d'évaluer le taux de prolifération tumorale.

Tableau IV : Classification moléculaire, d'après les *guidelines* de l'ESMO

Sous-type de cancer du sein	Caractéristiques moléculaires	
Luminal A	- RE positif - RP élevé - HER2 négatif - Ki67 faible	
Luminal B	- RE positif - HER2 négatif - Ki67 élevé ou RP faible	- RE positif - HER2 positif - Tout Ki67 - Tout RP
Non-luminal HER2 +	- RE négatif - RP négatif - HER2 positif	
Triple négatif (<i>basal-like</i>)	- RE négatif - RP négatif - HER2 négatif	

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

RE : Récepteurs aux œstrogènes

RP : Récepteurs à la progestérone

Ces 4 sous-types moléculaires vont correspondre à des pronostics et des traitements différents. Les cancers luminaux vont répondre à l'hormonothérapie et sont généralement de bons pronostics. Le pronostic des cancers HER2+ s'est fortement amélioré depuis l'arrivée des thérapies ciblées. Enfin la prise en charge des cancers triple négatifs a connu des changements importants tout récemment avec de nouvelles options thérapeutiques. Le pembrolizumab, en association à une chimiothérapie est indiqué en première ligne de traitement d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, exprimant le marqueur PDL-1. Le sacituzumab govitecan après avoir obtenu une autorisation d'accès précoce délivrée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en septembre 2021, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en monothérapie après au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. (25,26)

L'étude présentée dans ce travail porte uniquement sur les cancers du sein hormonodépendants, c'est pourquoi les traitements concernant les autres types de cancer du sein ne seront pas détaillés ici.

II. Prise en charge du cancer du sein hormonodépendant

A. Cancer du sein localisé (phase précoce)

Dans le cas d'un cancer du sein localisé (stade 0 à IIIA), le traitement comprend idéalement au minimum une chirurgie qui pourra être complétée par un ou plusieurs traitements adjuvants dont le but est de limiter le risque de récurrence. Dans certains cas, quand la tumeur est trop volumineuse pour être opérée d'emblée, la chirurgie sera précédée d'un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie cytotoxique, hormonothérapie).

1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence dans la prise en charge du cancer du sein localisé. L'objectif est d'obtenir une exérèse complète de la tumeur avec des marges saines afin de limiter le risque de rechute. Les deux principaux types de chirurgie sont :

- La chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie qui consiste à enlever uniquement la tumeur et une quantité minimale de tissus qui l'entourent. Elle est possible si la tumeur est suffisamment petite par rapport à la taille du sein. Suivant le volume de glande mammaire retiré, on distinguera la tumorectomie (retrait de la tumeur palpable) de la quadrantectomie (retrait d'un quadrant du sein). Elle est toujours suivie d'une radiothérapie.
- La chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie qui consiste à enlever la totalité du sein atteint, y compris l'aréole et le mamelon. Ce type de chirurgie est proposée lorsque la tumeur est trop volumineuse par rapport à la taille du sein et qu'un traitement néoadjuvant n'est pas possible ou du fait de la forme et de la localisation de la tumeur. Une reconstruction mammaire pourra être proposée à la patiente.

On distingue la mastectomie totale de la mastectomie radicale modifiée. La mastectomie totale ou mastectomie simple consiste à retirer le sein, le mamelon et le revêtement des muscles du thorax. Cette intervention est possible lorsque le cancer est découvert à un stade très précoce et qu'il n'y a pas d'indication à ce que les ganglions lymphatiques avoisinants soient touchés.

La mastectomie radicale modifiée consiste à retirer le sein, le mamelon, le revêtement des muscles du thorax ainsi que certains ganglions lymphatiques axillaires afin de savoir s'ils contiennent des cellules cancéreuses.

Le choix entre la chirurgie mammaire conservatrice et non conservatrice dépend bien évidemment de la tumeur mais lorsqu'il est possible de réaliser ces 2 types de chirurgie, le choix de la patiente peut influencer la décision finale.

Au cours de l'intervention, le chirurgien peut procéder à l'exérèse du ganglion sentinelle afin d'évaluer le risque d'envahissement ganglionnaire. Si le ganglion sentinelle, c'est-à-dire le ou les premier(s) ganglion(s) lymphatique(s) de la chaîne ganglionnaire, ne contient pas de cellules cancéreuses, le risque que les autres ganglions de la chaîne en contiennent est faible (moins de 5%). Au contraire, si le ganglion sentinelle s'avère être positif, un curage ganglionnaire sera alors discuté et réalisé en fonction de l'envahissement ganglionnaire. (15,27,28)

2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier le site tumoral contenant des cellules cancéreuses résiduelles afin de les détruire et les empêcher de se multiplier. On cherche à limiter les rayonnements à la zone à traiter permettant ainsi de préserver au maximum les cellules saines. Le but de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence loco-régionale après la chirurgie et ainsi d'augmenter la survie.

On distingue :

- La radiothérapie externe, qui consiste à apporter au niveau de la tumeur une dose définie de rayonnements issus d'une source externe. C'est cette technique qui est la plus fréquemment réalisée dans le cancer du sein.
- La curithérapie ou radiothérapie interne, qui consiste à placer une source radioactive à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter. Cette technique limite les effets indésirables cutanés.

De manière générale, la radiothérapie a souvent lieu après la chirurgie et est quasiment toujours réalisée après une tumorectomie en irradiant la glande mammaire. Dans le cas de la mastectomie, la radiothérapie est indiquée pour les cancers infiltrants à haut risque de récurrence et consiste à irradier la paroi thoracique. En cas d'envahissement ganglionnaire, l'irradiation des aires ganglionnaires peut également être indiquée. (15,29,30)

3. Chimiothérapie cytotoxique

Dans le cas d'un cancer du sein hormonodépendant, le traitement peut comprendre une chimiothérapie néo-adjuvante dont le but est de réduire le volume de la lésion tumorale avant la résection. Pour les cancers du sein infiltrants, la chimiothérapie adjuvante peut être indiquée dans certains cas. Le score Ki67 va par exemple influencer ce choix :

- score faible (≤ 10) : chimiothérapie non indiquée
- $10 < \text{score} \leq 30$: indication de la chimiothérapie à discuter
- score élevé (> 30) : chimiothérapie indiquée

Le protocole de chimiothérapie couramment utilisé est le protocole EC à base d'épirubicine (anthracycline, intercalante de l'ADN) et cyclophosphamide (agent alkylant) à raison de 3 à 4 cures toutes les 2 à 3 semaines suivi de 3 à 4 cures de docétaxel (taxane) ou 12 administrations hebdomadaires de paclitaxel (taxane). (15)

4. Hormonothérapie

Les cancers du sein hormonodépendants sont sous l'influence des hormones féminines (œstrogènes, progestérone) qui stimulent leur croissance. Il existe deux types de stratégies, médicamenteuses et non médicamenteuses, empêchant les cellules cancéreuses d'être stimulées par ces hormones. L'hormonothérapie médicamenteuse est un traitement systémique alors que la stratégie non médicamenteuse consiste à supprimer la production naturelle d'œstrogènes par les ovaires soit en les retirant par une intervention chirurgicale (ovariectomie), soit par irradiation.

L'hormonothérapie sera proposée en situation adjuvante, après la chirurgie et la radiothérapie +/- la chimiothérapie. Elle a pour but de prévenir le risque de rechute du cancer. Plus rarement, elle pourra aussi être proposée en situation néo-adjuvante notamment pour les femmes âgées et/ou trop vulnérables pour recevoir une chimiothérapie.

Il existe trois types d'hormonothérapie dont le choix va dépendre notamment du statut ménopausique de la patiente :

- Les analogues de la GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) aussi appelée LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) suppriment, par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée.
- Les anti-œstrogènes qui empêchent l'action des œstrogènes en se fixant directement sur les récepteurs des œstrogènes. Ils peuvent être proposés aux femmes en pré- ou post-ménopause.

- Les anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase. L'aromatase est la principale enzyme responsable de la production des œstrogènes par transformation des androgènes dans le tissu adipeux et les surrénales, chez la femme ménopausée. (15,31,32)

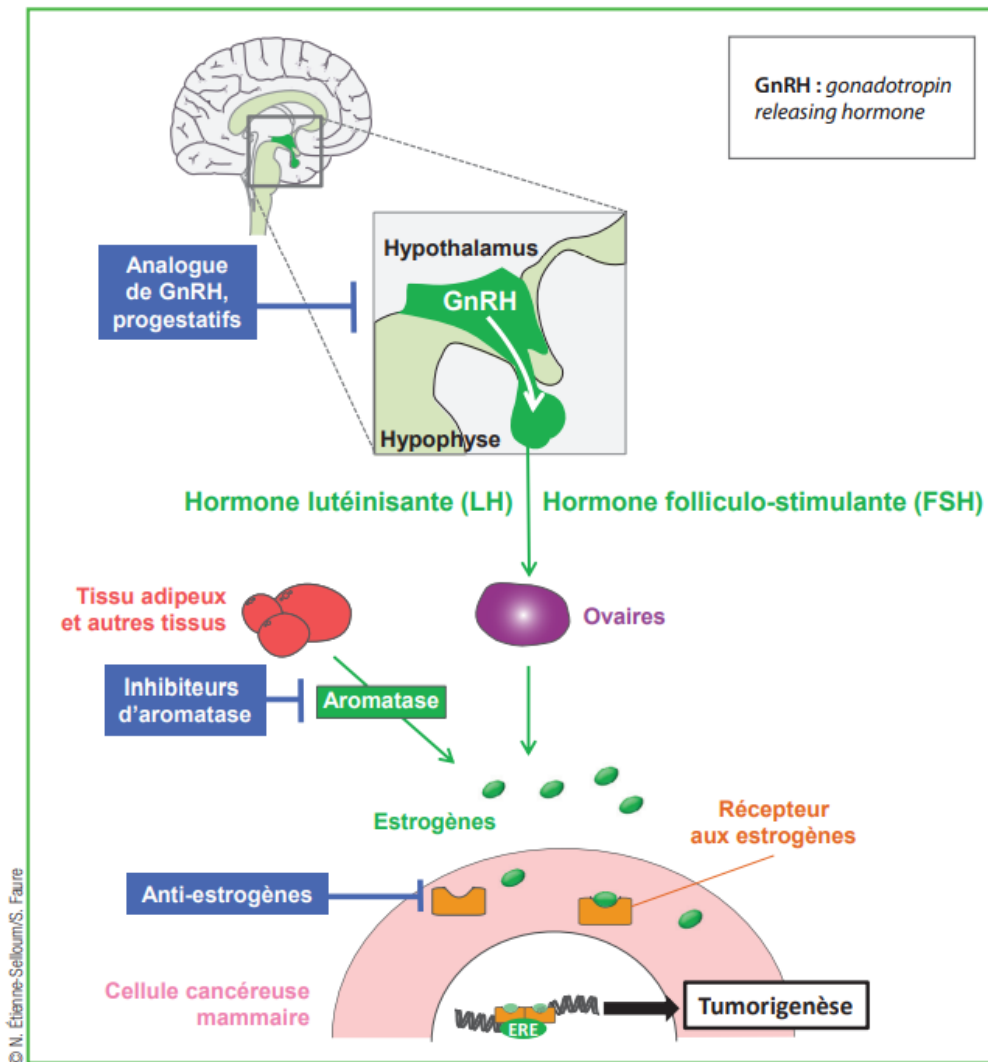


Figure 5 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (33)

a. Les analogues de la GnRH

Les analogues de la GnRH sont indiqués chez la femme non ménopausée. Ils ont comme objectif de stopper la synthèse des œstrogènes par les ovaires. La GnRH, hormone produite par l'hypothalamus, stimule l'hypophyse qui à son tour sécrète une hormone, la LH qui va stimuler les ovaires et ainsi sécréter des œstrogènes. En

administrant des analogues de la GnRH, l'hypophyse sera hyperstimulé dans un premier temps, effet « *flare up* », puis dans un deuxième temps cette stimulation continue engendre une désensibilisation de l'hypophyse.

Les molécules disponibles sont la goséréline, administrée en sous-cutanée et la leuproréline, administrée en sous-cutanée ou intra-musculaire.

b. Les anti-œstrogènes

Il existe deux types d'anti-œstrogènes :

- Les SERM (*selective estrogen receptor modulators*), en prenant leur place, empêchent les œstrogènes d'exercer leur action au niveau de leurs récepteurs. Ils agissent sélectivement comme agoniste ou antagoniste d'un récepteur cible, de manière tissu spécifique. C'est par exemple le tamoxifène (voie orale). Il possède des effets anti-œstrogéniques par son effet antagoniste pour certains tissus, en particulier ceux de la glande mammaire, et un effet œstrogénique par son rôle d'agoniste pour d'autres tissus tels que l'endomètre et l'os (diminution des risques d'ostéoporose) expliquant ainsi certains effets indésirables (exemple : anomalies endométriales).
- Les SERD (*selective estrogen receptor downregulator*) vont empêcher les œstrogènes d'exercer leur action sur les cellules cancéreuses en détruisant leurs récepteurs et n'ont aucune activité agoniste. La molécule commercialisée en France est le fulvestrant, administré de manière mensuelle par voie intra-musculaire. Actuellement, près d'une quinzaine de SERD oraux sont en cours d'évaluation clinique.

c. Les anti-aromatases

Après la ménopause, les ovaires ne produisent plus d'œstrogènes mais une petite quantité est toujours produite à partir des androgènes. En effet, chez la femme en post-ménopause, les œstrogènes proviennent principalement de la conversion périphérique de l'androstènedione sécrétée par les glandes surrénales en œstrogènes sous la dépendance d'une enzyme, l'aromatase. Cette aromatisation peut également se produire dans le tissu adipeux. Tous les anti-aromatases s'administrent par voie orale.

On distingue :

- Les anti-aromatases non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des œstrogènes de façon réversible (létrozole, anastrozole)
- Les anti-aromatases stéroïdiens par leur analogie structurale avec le substrat physiologique de l'aromatase bloquent de façon irréversible son activité (exemple : exémestane)

Hormonothérapie néoadjuvante

L'hormonothérapie néoadjuvante est une option de traitement chez la patiente ménopausée ou trop vulnérable pour recevoir une chimiothérapie. Chez la femme ménopausée, les anti-aromatases seront préférés par rapport au tamoxifène (plus efficaces). La durée jusqu'à la prise en charge du traitement locorégional est fonction de la réponse, elle peut donc varier et peut aller jusqu'à 12 mois de traitement.

Hormonothérapie adjuvante

Femmes non ménopausées

Le traitement de référence est le tamoxifène prescrit initialement pour 5 ans. Au bout des 5 ans, l'hormonothérapie peut être poursuivie pour 5 ans supplémentaires, soit une durée totale de 10 ans, suivant le niveau de risque de récurrence du cancer. Si au bout des 5 ans la femme est ménopausée, le tamoxifène sera remplacé par un inhibiteur de l'aromatase ; sinon le tamoxifène sera poursuivi. Chez les femmes jeunes présentant des facteurs de risque de métastases, l'association agoniste de la GnRH et tamoxifène est indiquée pour une durée de 5 ans.

Femmes ménopausées

Les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués chez les femmes ménopausées pour une durée de 5 ans. Au bout des 5 ans, le traitement peut être poursuivi pour 10 ans au maximum ou au moins 7-8 ans selon le contexte et la tolérance.

Un schéma séquentiel (inhibiteur de l'aromatase 2 à 3 ans puis tamoxifène pour un total de 5 ans) est également possible. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase, le tamoxifène sera utilisé. (15,34,35)

Tableau V : Caractéristiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein

	Molécules	Voie	Indications selon RCP	Posologie
Anti-œstrogènes	SERM : Tamoxifène	Orale	-Adjuvant - Métastatique	Adjuvant : 20 mg/jour Métastatique : 20 à 40 mg/jour en 1 ou 2 prises
	SERD : Fulvestrant	Intra-musculaire	- Localement avancé ou métastatique, en monothérapie, chez les femmes ménopausées, non prétraitées par hormonothérapie ou après récurrence pendant ou après un traitement par tamoxifène - Localement avancé ou métastatique, chez les femmes prétraitées par hormonothérapie en association avec le palbociclib	500 mg 1 fois par mois avec une dose supplémentaire de 500 mg 2 semaines après la dose initiale
Anti-aromatases	Anastrozole	Orale	Chez les femmes ménopausées (ménopause naturelle ou artificielle) : - Adjuvant : d'emblée ou prolongation du traitement adjuvant chez la femme prétraitée par tamoxifène - Stade avancé	1 mg/jour
	Létrozole		Chez les femmes ménopausées (ménopause naturelle ou artificielle) : -Néoadjuvant - Adjuvant : d'emblée ou prolongation du traitement adjuvant chez la femme prétraitée par tamoxifène -Stade avancé : En 1 ^{ère} intention ou après rechute ou progression aux anti-œstrogènes	2,5 mg/jour
	Exémestane		Chez les femmes ménopausées (ménopause naturelle ou artificielle) : -Adjuvant : prolongation du traitement adjuvant chez la femme prétraitée par tamoxifène - Stade avancé : après échec aux anti-œstrogènes	25 mg/jour
Analogues de la LH-RH	Goséréline	Sous-cutanée	Chez la femme pré-ménopausée, en situation métastatique, quand une suppression ovarienne est nécessaire	3,6 mg/mois
	Leuproréline	Sous-cutanée ou intra-musculaire		3,75 mg/mois

GnRH : gonadotropin releasing hormone ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit ; SERD : selective estrogen receptor downregulator ; SERM : selective estrogen receptor modulator

B. Cancer du sein métastatique (stade avancé)

Le but de la prise en charge du cancer du sein métastatique est de prolonger la survie globale tout en maintenant une qualité de vie acceptable et en respectant le choix de la patiente. En première ligne métastatique, sans critères d'agressivité, le traitement sera basé sur l'hormonothérapie associée dans la plupart des cas à une thérapie ciblée, un inhibiteur de CDK4/6 (*cyclin dependant kinase 4 and 6*), administré par voie orale ou l'association exémestane + évérolimus. En présence de critères d'agressivité, la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle sera privilégiée.

Une résistance à l'hormonothérapie peut apparaître au cours du traitement et parmi les nombreux mécanismes de résistance, l'axe cycline-D1/CDK4/6 pourrait avoir une place prépondérante.

1. Le cycle cellulaire et l'axe cycline-D/CDK4/6

Le cycle cellulaire comporte 4 phases permettant d'aboutir à 2 cellules filles à partir d'une cellule mère :

- Phase G1 : Croissance cellulaire, préparation de la réplication
- Phase S : Synthèse de l'ADN
- Phase G2 : Croissance cellulaire et préparation à la mitose
- Phase M : Mitose (division cellulaire et naissance de 2 cellules filles)

La phase G0 correspond à la sortie du cycle cellulaire, on dit alors que la cellule est quiescente. Le passage entre chaque phase du cycle cellulaire est régulé par une famille d'enzymes : des sérine/thréonine kinases, dites kinases dépendantes des cyclines (CDK) formant un complexe avec les cyclines. Le cycle cellulaire est également régulé par différents points de contrôle notamment au moment du passage de la phase G1 à la phase S (point de restriction) par un complexe de protéines incluant la protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome : Rb1. La protéine Rb1 en étant liée à E2F (facteur de transcription) est hypophosphorylée et empêche le passage de la phase G1 à la phase S. Pour permettre la division cellulaire, Rb1 doit être désactivée par phosphorylation, permettant ainsi la libération du facteur de transcription E2F. Pour cela, sous l'influence de signaux de prolifération, les concentrations de cyclines D vont augmenter et vont former un complexe avec les CDK4/6 qui va phosphoryler Rb1 entraînant son inactivation. E2F ainsi libéré va entraîner la transcription de gènes indispensables pour la poursuite du cycle cellulaire. Le complexe cycline E-CDK2 formé permet de maintenir Rb1 dans sa forme hyper-phosphorylée et initier la synthèse de l'ADN (phase S).

Les CDK sont activées lors de leur liaison aux cyclines et inactivées par leur liaison aux CKI (*cyclin-dependant kinase inhibitor*). Cette séquence d'activation et d'inhibition rythme chaque cycle cellulaire.

p21 (membre de la famille CIP/KIP), dont l'expression est en partie dépendante du gène suppresseur de tumeurs p53, et p16 (membre de la famille INK4) codé par le gène CDKN2A (gène suppresseur de tumeur) se lient spécifiquement aux kinases CDK4 et CDK6 et les inhibent empêchant leur liaison à la cycline D.

Les CKI maintiennent donc Rb dans son état répressif, hypo-phosphorylé, en bloquant l'activité de CDK4/6.

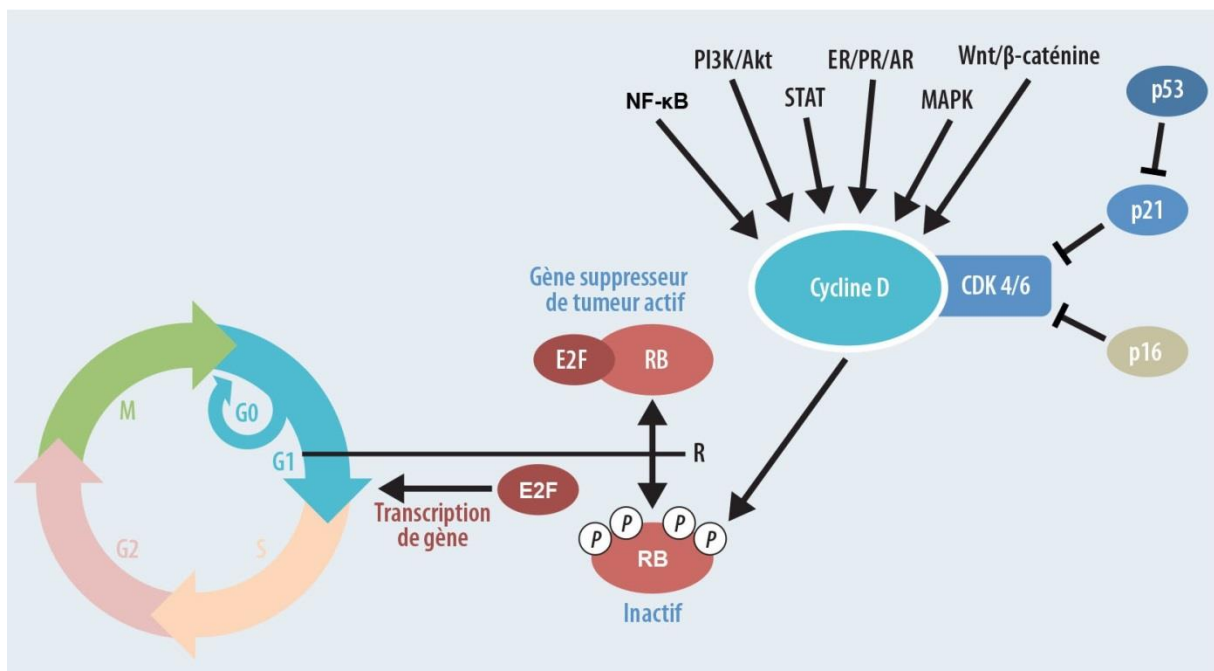


Figure 6 : Régulation du cycle cellulaire et complexe CDK 4/6 et cycline D (38)

Dans les cancers du sein hormonodépendants, les œstrogènes agissent comme facteur transcriptionnel et contribuent à l'expression de la cycline D. Le complexe cycline D-CDK4/6 formé désactivera la protéine du rétinoblastome enclenchant la poursuite du cycle cellulaire et donc la croissance tumorale. Les aberrations de cette voie sont souvent impliquées dans la carcinogenèse entraînant une prolifération cellulaire persistante, ignorant tous signaux de contrôles. Les CDK sont donc des cibles thérapeutiques intéressantes pour empêcher cette prolifération et la survie des cellules tumorales.

Suite à l'échec des premières générations d'inhibiteurs de CDK (pan-CDKs) par leur faible index thérapeutique et surtout leur toxicité, le développement s'est axé sur des molécules qui ciblent spécifiquement certaines CDKs. (36–38)

Depuis 2018 trois inhibiteurs de CDK4/6 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cancer du sein hormonodépendant. Ils agissent par inhibition compétitive et réversible de l'ATP (adénosine triphosphate) sur son site de fixation de CDK4 et CDK6. La protéine du rétinoblastome ne sera donc pas phosphorylée, le relargage de E2F n'aura pas lieu. L'arrêt du cycle cellulaire a lieu en G1 résultant en la sénescence et l'apoptose des cellules cancéreuses.

2. Les inhibiteurs de CDK4/6

Les trois inhibiteurs de CDK4/6 disponibles actuellement sur le marché vont agir de manière synergique avec l'hormonothérapie.

Les essais pivot de phase III ont permis de mettre en évidence un doublement de la survie sans progression par rapport à l'hormonothérapie seule. Un bénéfice en survie globale commence également à être mis en avant.

De manière générale, les trois inhibiteurs de CDK4/6 sont pharmacologiquement très proches toutefois leur toxicité et leur affinité pour CDK4 ou CDK6 diffèrent. Le palbociclib présente une activité similaire anti-CDK4 et -CDK6 (IC_{50} [concentration inhibitrice médiane] 11 nmol/L et 16 nmol/L, respectivement), la puissance du ribociclib est plus élevée pour CDK4 que CDK6 (IC_{50} = 10 nmol/L et 39 nmol/L, respectivement) et l'abémaciclib est l'inhibiteur le plus puissant, surtout envers CDK4 (IC_{50} = 2 nmol/L vs CDK6 IC_{50} = 10 nmol/L). (39)

Les principales caractéristiques, notamment pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, des inhibiteurs de CDK4/6 sont présentées dans le tableau IV. (39–53)

Tableau VI : Caractéristiques des inhibiteurs de CDK4/6

Données générales	Palbociclib	Ribociclib	Abémaciclib
Première AMM	2016	2017	2018
Indication	Cancer du sein RH+/HER2-, localement avancé ou métastatique, en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant		
Posologie	125mg/jour J1 à J21, reprise à J29	600mg/jour J1 à J21, reprise à J29	150mg matin et soir, en continu
Mode d'administration	De préférence au cours d'un repas (élimine l'interaction avec les IPP)	Pendant ou en dehors des repas	Pendant ou en dehors des repas
Effets indésirables les plus fréquents (% tous grades confondus / % grade 3 et plus) ou les plus notables	Neutropénie (82,1% / 68,4%), infections (59,2% / 6,5%), leucopénie (48,6% / 29,9%), fatigue (41,5% / 2,8%), nausées (36% / 0,6%), stomatite (30,3%), anémie (29,6% / 5,4%), diarrhées (27,3% / 1,0%), alopecie (26,8%) et thrombopénie (22,2% / 2,3%)	Neutropénie (74,2% / 58,8%), infections (54,4% / 4,1%), nausées (43,5% / 1,6%), diarrhées (38,1% / 1,5%), fatigue (31,8% / 1,9%), leucopénie (30,8% / 16,5%), vomissements (26,4% / 2%), alopecie (24%), céphalées (23,8%), dorsalgies (20%) et allongement de l'intervalle QT (9,3% / 1,4%)	Diarrhées (83,4% / 9,7%), neutropénie (45,5% / 23,7%), infections (43,6% / 6,2%), fatigue (39,7% / 2,6%), nausées (35,7% / 1,3%), douleurs abdominales (32,8% / 1,7%), leucopénie (31,3% / 9,9%), anémie (26,5% / 4,4%), vomissements (22% / 0,9%) et baisse d'appétit (20,7% / 0,9%)
Données pharmacologiques			
Sélectivité	CDK4 = CDK6	CDK4 > CDK6	CDK4 > > CDK6
Pharmacocinétique	T _{max} : 6-12 heures Vd : ≈ 2800 L t _{1/2} : 28,8 heures Clairance hépatique : 63 L/h	T _{max} : 1-4 heures Vd : ≈ 1090 L t _{1/2} : 32 heures Clairance hépatique : 25,5 L/h	T _{max} : 8 heures Vd : ≈ 750 L t _{1/2} : 24,8 heures Clairance hépatique : 21,8 L/h
Biodisponibilité	46%	Non déterminée (90% par modèle pharmacocinétique à base physiologique)	45%
Liaison aux protéines plasmatiques	85%	70%	96-98%
Métabolisme	Hépatique (substrat CYP3A4 et SULT2A1)	Hépatique (substrat CYP3A4)	Hépatique (substrat CYP3A4)
Elimination	fèces	69,1%	81%
	urines	22,6%	3%

Métabolisme et transporteurs	Inhibiteur faible et temps-dépendant du CYP3A4 Substrat P-gp et BCRP et inhibiteur OCT1, OCT2	Inhibiteur modéré/fort dose et temps-dépendant du CYP3A4 Substrat P-gp Inhibiteur P-gp, BCRP, OCT1, OCT2 et MATE1	Substrat P-gp et BCRP Inhibiteur OCT2, MATE1 et MATE2-K (+ inhibition par ses métabolites M2 et M20)
Métabolites actifs	Oui : M17 (10%) mais activité clinique négligeable	Oui : M4 (8,6%) mais activité clinique négligeable	Oui : M2 (25%), M20 (26%), M18 (13%)

AMM : autorisation de mise sur le marché ; BCRP : *breast cancer resistant protein* ; CDK : *cyclin dependant kinases* ; CYP3A4 : cytochrome P450 3A4 ; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2* ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; MATE : *multidrug and toxin extrusion protein* ; OCT : *organic cation transporter* ; P-gp : glycoprotéine P ; RH : récepteurs hormonaux ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ; Vd : volume de distribution ; t_{1/2} : temps de demi-vie

Il est évident que les trois inhibiteurs de CDK4/6 partagent des caractéristiques communes en termes de pharmacodynamie et pharmacocinétique : forte variabilité inter-individuelle, métabolisme important par le CYP450 3A4, caractéristiques communes concernant les transporteurs, risque de neutropénie.

Cependant, des différences sont tout de même à relever.

Tout d'abord, l'abémaciclib présente un schéma posologique différent par rapport au palbociclib ou au ribociclib. En effet, la prise est quotidienne et continue contrairement aux deux autres inhibiteurs de CDK4/6 qui présentent un schéma de prise discontinu (21j/28).

Ensuite, en termes de pharmacodynamie et pharmacocinétique :

- Le palbociclib et le ribociclib présentent une liaison modérée aux protéines plasmatiques avec un large volume de distribution alors que l'abémaciclib est fortement liée aux protéines plasmatiques et est caractérisé par un volume de distribution plus faible.
- Le palbociclib et le ribociclib inhibent uniquement CDK4 et CDK6 tandis que l'abémaciclib a la capacité d'inhiber plusieurs CDK. Il a une forte sélectivité pour CDK4, une puissance moindre pour CDK9 et dans une moindre mesure il inhibe CDK6, CDK1 et CDK2.
- L'abémaciclib possède des métabolites actifs avec une puissance similaire contrairement aux deux autres inhibiteurs de CDK4/6.

Enfin, concernant les effets indésirables, on observe un allongement de l'intervalle QT seulement pour le ribociclib et l'incidence de la neutropénie est plus faible pour l'abémaciclib. Cette dernière peut s'expliquer par le fait que l'abémaciclib présente une sélectivité plus élevée pour CDK4 que pour CDK6, de ses paramètres pharmacocinétiques ou par la conversion en métabolites qui présentent moins de toxicités hématologiques.

Le complexe cycline D1/CDK4 est particulièrement important pour la tumorigenèse mammaire alors que le complexe cycline D3/CDK6 joue un rôle primordial dans la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. (50,54,55)

3. Modalités de traitement

Les stratégies thérapeutiques proposées en phase métastatique vont dépendre de différents critères : hormonothérapie ou non en phase (néo)-adjuvante, statut métastatique *de novo* et le moment de rechute lors du traitement adjuvant.

La grande majorité des patientes reçoivent une hormonothérapie en phase adjuvante. Cependant, d'après l'étude à long terme *Breast International Group* (BIG) 1-98, 30% des patientes rechuteront à dix ans du diagnostic malgré un traitement local à visée curative. (56)

L'ESMO définit l'hormonosensibilité comme étant une rechute plus d'un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante ou correspondant aux patientes métastatiques d'emblée. La résistance endocrinienne primaire est définie comme étant une rechute dans les deux premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou une progression dans les six premiers mois d'une hormonothérapie de première ligne métastatique. La résistance secondaire est définie comme étant une rechute sous traitement plus de deux ans après le début de l'hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois après l'arrêt de celle-ci ou une progression six mois après le début de l'hormonothérapie en première ligne métastatique. (57)

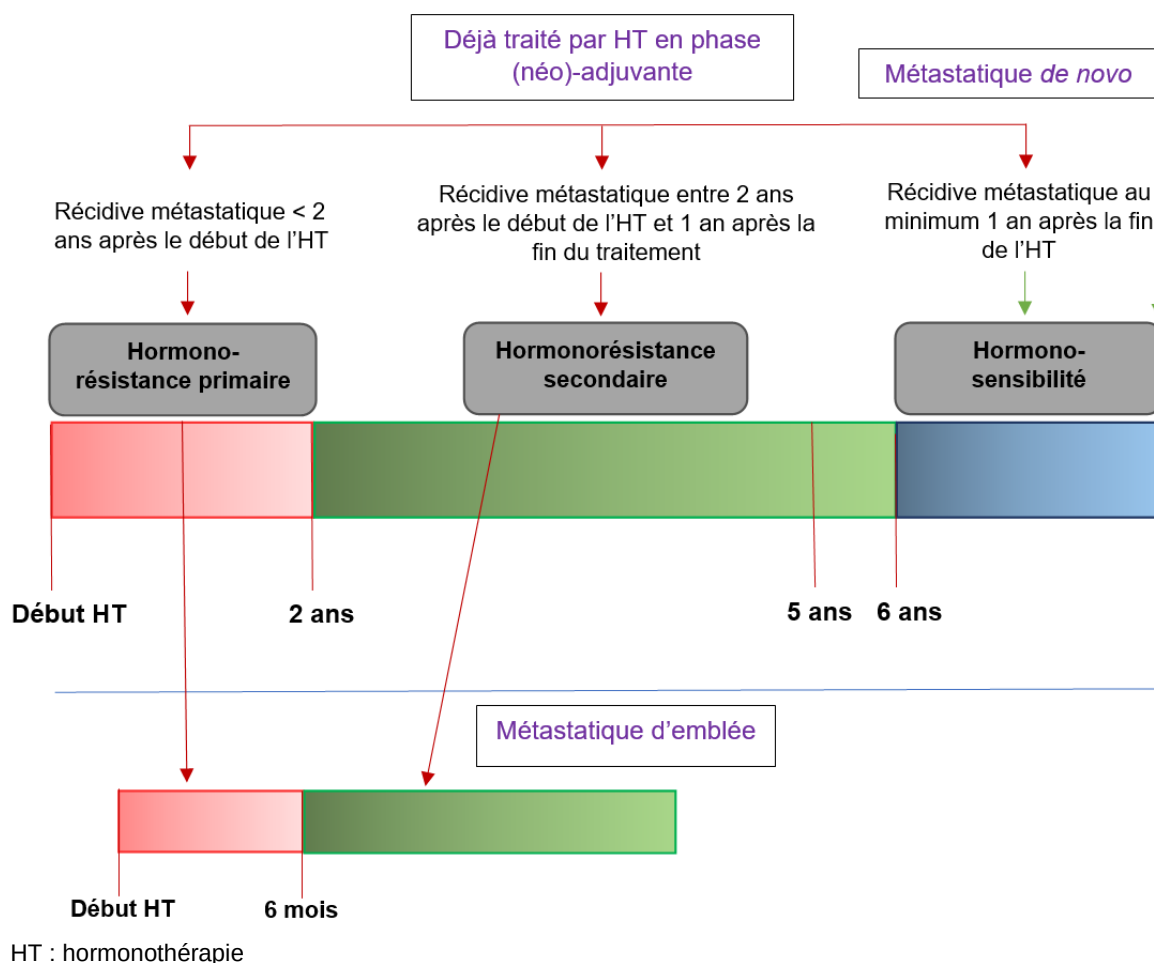


Figure 7 : Hormonosensibilité et hormonorésistance dans le cancer du sein

L'ESMO recommande de traiter les femmes pré-ménopausées comme les femmes ménopausées avec l'ajout d'une suppression ovarienne.

En première ligne métastatique, sans crise viscérale, le traitement de référence est l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à l'hormonothérapie.

En seconde ligne de traitement, différentes options seront possibles : évérolimus + exémestane, hormonothérapie seule, chimiothérapie ou inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) en cas de mutation de gBRCA.

4. Etudes cliniques de phase III des inhibiteurs de CDK4/6 en situation métastatique

a. Palbociclib

Deux études de phase III ont permis au palbociclib, chef de file des inhibiteurs de CDK4/6, d'obtenir son AMM : PALOMA-2 et PALOMA-3.

- **PALOMA-2**

L'étude PALOMA-2 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparant palbociclib au placebo, associé au **létrozole**. Cette étude a été menée chez 666 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- **en 1ère ligne de traitement**, hormonosensible. L'étude a atteint son objectif primaire avec une **amélioration de la survie sans progression** (SSP) pour le bras palbociclib + létrozole par rapport au létrozole seul (médiane 27,6 mois *versus* 14,5 mois ; *Hazard Ratio* (HR) = 0,56 ; Intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) = 0,46 à 0,69 ; $p < 0,000001$).

Quant à la survie globale (SG) qui faisait partie des objectifs secondaires, après un suivi médian de 90 mois il n'y a pas de bénéfice significatif pour le bras palbociclib dans la population à traiter. A noter que les données de survie globale sont manquantes pour 13% des patients dans le bras palbociclib et 21% des patientes dans le bras placebo par retrait de consentement. En se basant uniquement sur la population dont les données de survie sont disponibles, il existe une tendance au bénéfice en survie globale pour le bras palbociclib (médiane 51,6 mois *versus* 44,6 mois ; HR = 0,869 ; IC_{95%} = 0,706 – 1,069). (42,58,59)

- **PALOMA-3**

L'étude PALOMA-3 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparant palbociclib au placebo, associé au **fulvestrant**. Cette étude a été menée chez 521 femmes en

pré- ou postménopause, atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- **ayant progressé après une précédente ligne d'hormonothérapie** (inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène) pendant ou dans le mois qui suit une première ligne au stade métastatique ou pendant ou dans les 12 mois d'un traitement adjuvant. L'étude a été stratifiée entre autres selon l'hormonosensibilité et le statut pré- ou post-ménopausé. Dans cette étude, la définition d'hormonosensibilité était différente de celle définie selon les recommandations de l'ESMO. En effet, dans l'étude PALOMA-3, la sensibilité à une hormonothérapie était définie comme un bénéfice clinique après au moins une hormonothérapie antérieure dans le cancer du sein métastatique ou au moins 24 mois de thérapie adjuvante avant progression de la maladie. 79% des patientes étaient considérées comme « hormonosensibles ». Dans la population globale, l'association palbociclib-fulvestrant **améliore de façon significative la survie sans progression** en comparaison au fulvestrant seul. L'étude PALOMA-3 a atteint son objectif principal avec une SSP médiane de 9,5 mois *versus* 4,6 mois (HR = 0,46 ; IC_{95%} = 0,36 à 0,59 ; p < 0,0001). Dans l'analyse des sous-groupes, cette significativité n'est pas retrouvée pour les patientes avec un intervalle libre ≤ 24 mois (médiane 7,2 mois *versus* 5,4 mois ; HR = 0,83 ; IC_{95%} = 0,43 à 1,59 ; p_{interaction} = 0,16) et pour les patientes avec une absence de sensibilité antérieure à l'hormonothérapie (médiane 7,4 mois *versus* 5,4 mois ; HR = 0,64 ; IC_{95%} = 0,39 à 1,07 ; p_{interaction} = 0,13). Pour les patientes hormonosensibles, le bénéfice en faveur du palbociclib est plus marqué (médiane 10,2 mois *versus* 4,2 mois ; HR = 0,42 ; IC_{95%} = 0,32 à 0,56 ; p_{interaction} = 0,13). Concernant la survie globale, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, elle est de 34,9 mois pour le bras palbociclib *versus* 28 mois pour le bras placebo (HR = 0,81 ; IC_{95%} = 0,64 à 1,03 ; p = 0,09) pour un suivi médian de 44,8 mois. (41,60)

b. Ribociclib

Le ribociclib est le deuxième représentant de la classe des inhibiteurs de CDK4/6 avec 3 études de phase III : MONALEESA-2, MONALEESA-3 et MONALEESA-7.

- **MONALEESA-2**

L'étude MONALEESA-2 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant ribociclib au placebo, associé au **létrozole**. Cette étude a été menée chez 668 femmes en post-ménopause, atteintes d'un cancer RH+/HER2- en **1^{ère} ligne métastatique ou en rechute après 12 mois de la fin de l'hormonothérapie adjuvante par un anti-aromatase**. L'étude a permis de mettre en évidence une **amélioration de la survie sans progression** pour le bras ribociclib par rapport au létrozole seul (médiane 25,3 mois *versus* 16 mois ; HR = 0,568 ; IC_{95%} = 0,457 à 0,704 ; p = 9,63 x 10⁻⁸).

Après un suivi médian de 79,7 mois, les données de survie globale montrent un bénéfice statistiquement significatif en faveur du bras ribociclib avec une médiane de survie globale de 63,9 mois *versus* 51,4 mois (HR = 0,76 ; IC_{95%} = 0,63 à 0,93 ; p = 0,004). (45,61,62)

- **MONALEESA-7**

L'étude MONALEESA-7 concerne 672 femmes pré- ou péri-ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- pour lequel une hormonothérapie et chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante étaient autorisées, ainsi que jusqu'à une ligne de chimiothérapie en situation avancée/métastatique. Les patientes étaient randomisées entre le bras ribociclib et placebo, et recevaient au choix de l'investigateur soit du **tamoxifène** soit un **inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien**. Toutes les patientes ont reçu de la goséréline en association à l'hormonothérapie. L'étude a atteint son objectif principal avec une **survie médiane sans progression** de 23,8 mois pour le groupe ribociclib et 13 mois pour le groupe placebo (HR = 0,55 ; IC_{95%} = 0,44 à 0,69 ; p < 0,001). Les résultats de la survie globale (analyse exploratoire) présentés au congrès de San Antonio en 2021 montre un bénéfice pour le bras ribociclib avec une médiane de survie globale de 58,7 mois *versus* 48 mois (HR = 0,76 ; IC_{95%} = 0,61 à 0,96). (44,63–65)

- **MONALEESA-3**

L'étude MONALEESA-3 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant ribociclib au placebo, associé au **fulvestrant**. Cette étude a été menée chez 726 patientes en post-ménopause atteints d'un cancer RH+/HER2- **en 1^{ère} ligne métastatique ou en rechute après ou dans les douze mois d'une hormonothérapie adjuvante**. La **survie sans progression** était statistiquement prolongée pour le bras ribociclib + fulvestrant comparé au fulvestrant seul (médiane 20,5 mois *versus* 12,8 mois ; HR = 0,59 ; IC_{95%} = 0,48 à 0,73 ; p < 0,001), qui était le critère principal de l'étude MONALEESA-3. La SSP2, critère exploratoire supplémentaire, est définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la maladie lors du traitement de deuxième ligne. En première ligne métastatique, la SSP2 était de 53,7 mois *versus* 35,5 mois (HR = 0,626 ; IC_{95%} = 0,469 à 0,835) et 26 mois *versus* 20,5 mois (HR = 0,730 ; IC_{95%} = 0,557 à 0,957) en 2^{ème} ligne métastatique. Après un suivi médian de 70,8 mois, les données de survie globale (analyse exploratoire) ont montré un bénéfice pour le bras ribociclib avec une médiane de survie globale de 67,6 mois *versus* 51,8 mois pour le bras placebo (HR = 0,67 ; IC_{95%} = 0,50 à 0,90) en 1^{ère} ligne métastatique et 39,7 mois *versus* 33,7 mois (HR = 0,78 ; IC_{95%} = 0,59 à 1,04) en 2^{ème} ligne métastatique. (66)

c. Abémaciclib

L'abémaciclib est le troisième inhibiteur de CDK4/6 à avoir obtenu son AMM avec 2 études de phase III : MONARCH-3 et MONARCH-2.

- MONARCH-3

L'étude MONARCH-3 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparant abémaciclib au placebo, associé à un **anti-aromatase non-stéroïdien**. Cette étude a été menée chez 493 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- **en 1^{ère} ligne de traitement** (de novo métastatique ou rechute > 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante). L'objectif primaire était la SSP et a permis de mettre en évidence une **amélioration de la médiane de survie sans progression** dans le bras abémaciclib comparé à l'hormonothérapie seule (médiane : 28,2 mois *versus* 14,8 mois ; HR = 0,54 ; IC_{95%} = 0,41 à 0,72 ; p = 0,000021). (67)

- MONARCH-2

L'étude MONARCH-2 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparant abémaciclib au placebo, associé au **fulvestrant**. Cette étude a été menée chez 669 femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- **ayant progressé pendant l'hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante, dans les 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante, ou pendant une hormonothérapie en 1^{ère} ligne d'un cancer du sein métastatique**. L'objectif primaire était la survie sans progression. Les objectifs secondaires comprenaient notamment la survie globale, le taux de réponse objective, la durée de réponse, le taux de bénéfice clinique, la qualité de vie et la tolérance. Dans la population globale, MONARCH-2 a permis de montrer un **bénéfice en SSP** pour le bras abémaciclib par rapport au fulvestrant seul (médiane 16,9 mois *versus* 9,3 mois ; HR = 0,536 ; IC_{95%} = 0,445 à 0,645 ; p < 0,001) et **également en survie globale** (médiane 46,7 mois *versus* 37,3 mois ; HR = 0,757 ; IC_{95%} = 0,606 à 0,945 ; p = 0,01) pour un suivi médian de 47,7 mois. L'étude a été stratifiée selon le degré d'hormonorésistance (primaire ou secondaire). Selon les définitions de l'ESMO de l'hormonorésistance, dans l'étude MONARCH-2, environ 25% des patientes présentaient une hormonorésistance primaire et près de 75% des patientes une hormonorésistance secondaire. Dans l'analyse en sous-groupes de la survie globale, on observera une séparation des courbes bien plus tôt pour les patientes présentant une résistance primaire à l'hormonothérapie (médiane 38,7 mois *versus* 31,5 mois ; HR = 0,686 ; IC_{95%} = 0,451 à 1,043) par rapport aux patientes présentant une résistance secondaire à

l'hormonothérapie (médiane 48,8 mois *versus* 40,7 mois ; HR = 0,787 ; IC_{95%} = 0,606 à 1,021) (non statistiquement significatif). (68)

Tout récemment, en février 2022, l'abémaciclib est le premier des trois inhibiteurs de CDK4/6 à avoir obtenu l'AMM dans le traitement adjuvant des cancers du sein RH+/HER2- localisés, en association à une hormonothérapie, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Pour le moment, l'abémaciclib n'est pas remboursable dans cette indication. (49)

d. Résumé des études de phase III des inhibiteurs de CDK4/6

A

A

	Population	N	Traitements	SSP	SG	
Hormonosensible 1 ^{ère} ligne (<i>de novo</i> métastatique ou rechute > 12 mois après la fin de l'HT adjuvante)	PALOMA-2	Post-ménop	666	Palbociclib + létrozole vs placebo + létrozole	27,6 mois vs 14,5 mois HR = 0,56 p<0,000001	53,9 mois vs 51,2 mois HR = 0,956 p = 0,3378 (ITT)
	MONARCH-3	Post-ménop	493	Abemaciclib + IANS vs placebo + IANS	28,2 mois vs 14,8 mois HR = 0,54 p = 0,000021	Na
	MONALEESA-2	Post-ménop	668	Ribociclib + létrozole vs placebo + létrozole	25,3 mois vs 16 mois HR = 0,568 p = 9,63x10 ⁻⁸	63,9 mois vs 51,4 mois HR = 0,76 p = 0,004
	MONALEESA-7	Pré-ménop	672	Ribociclib + tamoxifène ou IANS + goséréline vs placebo + tamoxifène ou IANS + goséréline	23,8 mois vs 13 mois HR = 0,55 p < 0,001	58,7 mois vs 48 mois HR = 0,76
	MONALEESA-3	Post-ménop	726	Ribociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	20,5 mois vs 12,8 mois HR = 0,59 p < 0,001	1 ^{ère} ligne : NR vs 51,8 mois HR = 0,64

B

		Population	N	Traitements	SSP	SG
Hormonorésistante 2 ^{ème} ligne ou 1 ^{ère} ligne avec rechute ≤ 12 mois après la fin de l'HT adjuvante	MONALEESA-3	Post-ménop	726	Ribociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	20,5 mois vs 12,8 mois HR = 0,59 p < 0,001	2 ^{ème} ligne : 39,7 mois vs 33,7 mois HR = 0,78
	PALOMA-3 ≥ 1 ^{ère} ligne	Pré et post- ménop	521	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	9,5 mois vs 4,6 mois HR = 0,46 p < 0,0001	34,9 mois vs 28 mois HR = 0,81 p = 0,09
	MONARCH-2 1 ^{ère} , 2 ^{ème} lignes	Pré et post- ménop	669	Abemaciclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	16,9 mois vs 9,3 mois HR = 0,536 p < 0,001	46,7 mois vs 37,3 mois HR = 0,757 p = 0,01

HT : hormonothérapie ; HR : *Hazard Ratio* ; IANS : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ; ITT : *intention to treat* ; N : nombre de patients ; Na : non disponible ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

Figure 8 : Etudes de phase III dans le cancer du sein hormonodépendant, résultats survie sans progression et survie globale

A : Population hormonosensible
B : Population hormonorésistante

III. Impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur les transporteurs membranaires au niveau rénal

Comme vu précédemment, les inhibiteurs de CDK4/6 sont substrats et inhibiteurs de nombreux transporteurs membranaires.

A. Généralités

Le transport des médicaments dans l'organisme rythmé par les étapes d'absorption, distribution et élimination est assuré en partie par des transporteurs membranaires permettant le passage des molécules au travers des différents compartiments dans l'organisme. Le transport membranaire peut être de type **transport passif** qui ne nécessite pas d'apport d'énergie comme la diffusion passive et la diffusion facilitée ou de type **transport actif**, utilisant l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie.

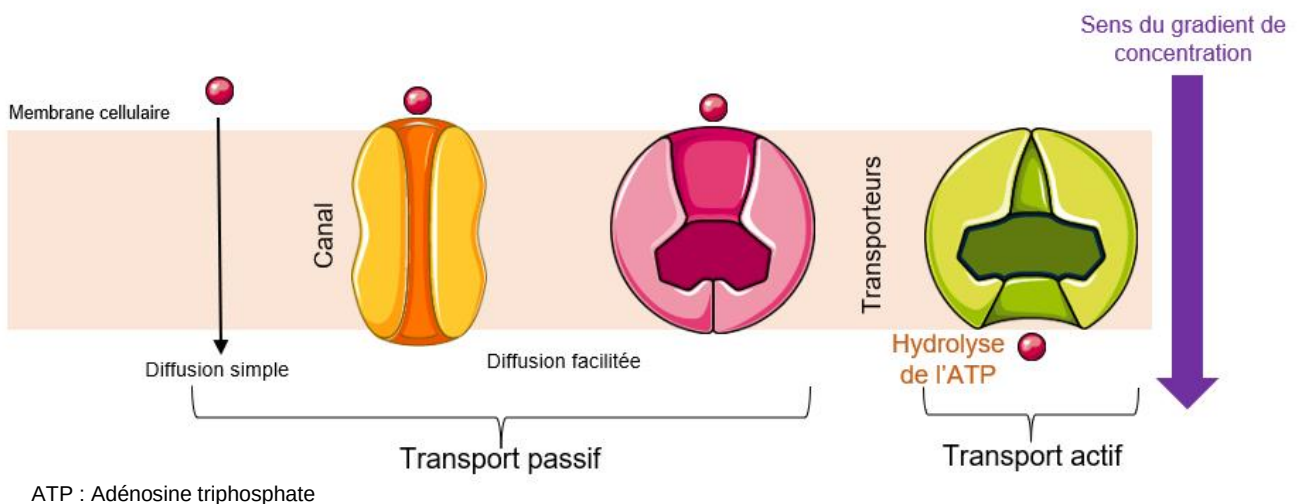


Figure 9 : Illustration des différents types de transporteurs membranaires

Le transport passif s'effectue selon le gradient de concentration soit par diffusion simple ou par diffusion facilitée.

La diffusion simple ne nécessite pas de transporteurs, elle a donc l'avantage d'être non saturable et non spécifique mais ce mode de transport est lent par rapport à la diffusion facilitée. Cette dernière s'effectue à l'aide de protéines membranaires qui peuvent être des canaux ioniques ou des transporteurs.

Le transport actif se fait contre le gradient de concentration et se distingue par 2 modes : le transport actif primaire qui utilise directement une source d'énergie et le transport actif secondaire ou co-transport qui utilise un gradient électrochimique généré par le transport actif comme source d'énergie. Dans le transport actif secondaire, si les deux molécules se déplacent dans le même sens, la protéine qui les transporte est appelée un symport ; si les deux molécules se déplacent dans des directions opposées alors on parle d'antiport.

Ces protéines transmembranaires appelées transporteurs peuvent être des transporteurs d'**influx** c'est-à-dire qu'ils assurent l'entrée de la molécule dans un compartiment ou des transporteurs d'**efflux** assurant la sortie de la molécule vers un autre compartiment. En permettant l'entrée dans la cellule de substances endogènes et exogènes dont elle a besoin et la sortie de substances devant être éliminées, les transporteurs jouent un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire. C'est surtout lors de l'élimination biliaire ou rénale que les modifications d'activité des transporteurs peuvent avoir des conséquences importantes. Il arrive parfois que certains médicaments interagissent avec les transporteurs ce qui empêche la prise en charge de substrats physiologiques ou d'autres médicaments par ces derniers entraînant alors un déséquilibre au niveau des mécanismes d'absorption et d'élimination, et pouvant être à l'origine d'une sous-exposition ou plus souvent d'une surexposition systémique. Les transporteurs contribuent donc à la biodisponibilité des médicaments, peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses et également être à l'origine de toxicités médicamenteuses.

Ces transporteurs de médicaments font parties de 2 superfamilles : les **transporteurs ABC** (*ATP-Binding Cassette*) et les **transporteurs SLC** (*Solute Carrier*).

Les transporteurs ABC utilisent l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie, permettant le transport des substrats du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (efflux). Le transporteur P-gp (glycoprotéine P) est très largement connu notamment pour son implication dans l'efflux de nombreux médicaments. (69,70)

B. Les transporteurs de la superfamille SLC

Les transporteurs de la superfamille SLC exercent pour la plupart une fonction d'influx qui s'effectue soit par diffusion soit par transport actif secondaire. Ces transporteurs comprennent entre autres les **transporteurs OCT** (*Organic Cation Transporters*), **MATE1** et **MATE2-K** (*Multidrug And Toxin Extrusion*).

Transporteurs OCT

Parmi les transporteurs OCT codé par le gène SLC22A, OCT1 [SLC22A1], OCT2 [SLC22A2], OCT3 [SLC22A3], OCTN1 [SLC22A4] et OCTN2 [SLC22A5] sont les principaux transporteurs impliqués dans la prise en charge des médicaments.

De par leur expression sur les membranes basolatérales des entérocytes, hépatocytes, tubules proximaux, et autres tissus périphériques endothéliaux, les transporteurs OCT jouent un rôle essentiel dans le transport des cations organiques (71,72). Environ 40% des médicaments sont chargés positivement à pH neutre (= cations organiques) ainsi leur passage membranaire est dépendant de transporteurs. (73)

Les transporteurs OCT2 sont largement exprimés au niveau rénal mais ils sont aussi capables de transporter des neurotransmetteurs comme en témoigne leur expression modérée dans différents types de cellules neuronales. Ils ont aussi été retrouvés, mais dans une très moindre mesure, au niveau de l'intestin grêle, du foie, des poumons. (71,74–81)

Au niveau rénal, ils sont situés au niveau de la membrane basolatérale des segments S2 et S3 des cellules épithéliales du tubule proximal. Ils jouent un rôle clé dans le passage des cations organiques, par diffusion facilitée, de la circulation systémique vers les cellules du tubule proximal. Ils peuvent également transporter certains composés anioniques ou zwitterioniques. (82)

Transporteurs MATE1/MATE2-K

Les transporteurs MATEs bien qu'appartenant à la superfamille des SLC sont des transporteurs d'efflux de divers substrats composés majoritairement de cations organiques mais aussi certains anions ou composés zwitterioniques. Ils sont composés de 2 membres : MATE1 [SLC47A1] et MATE2-K [SLC47A2]. (71,72,80,83)

MATE1 et MATE2-K sont situés au niveau de la membrane apicale de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales et jouent un rôle dans l'efflux des médicaments et de composés endogènes, des cellules vers l'urine, par transport actif secondaire (antiport) selon un gradient de H^+ .

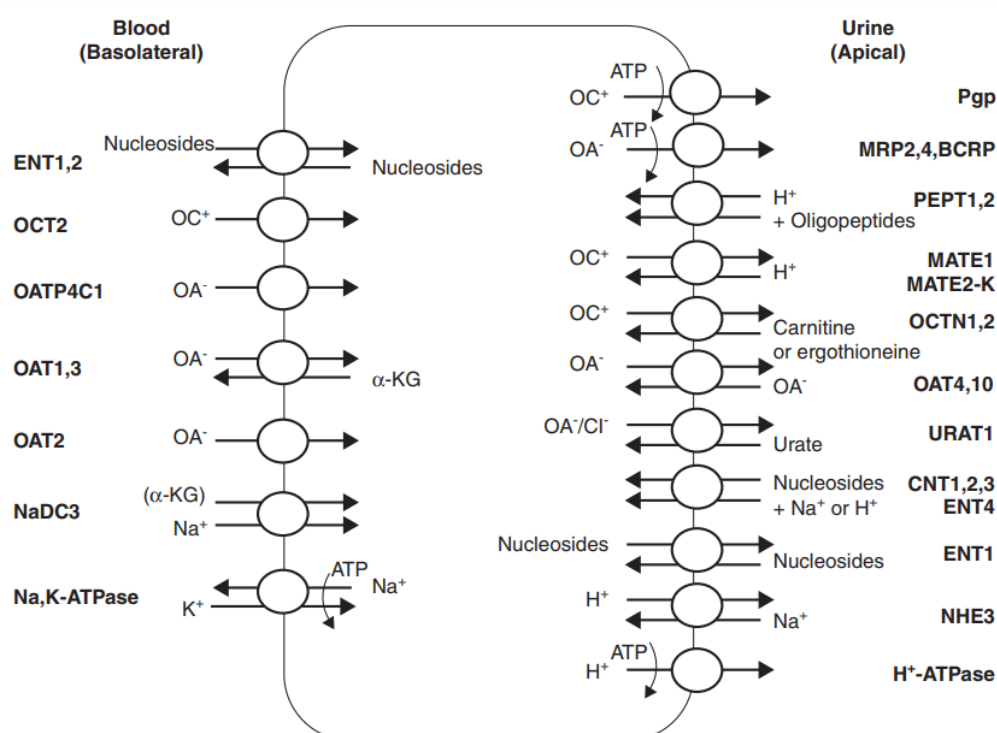
MATE1 est également exprimé, entre autres, au niveau du foie (pôle canaliculaire), des muscles squelettiques et du cerveau. (79,80,84)

MATE2-K est exprimé majoritairement au niveau rénal mais il a aussi été retrouvé au niveau du cerveau. (85)

Au niveau rénal, les transporteurs OCT2 agissent en coopération avec les transporteurs MATEs pour permettre l'excrétion du substrat dans l'urine.

La figure 10 illustre les transporteurs rénaux situés au niveau des cellules du tube contourné proximal. (86)

Au niveau de la membrane basolatérale, les principaux transporteurs jouant un rôle dans l'extraction des médicaments et des composés endogènes du sang vers les cellules tubulaires proximales sont OCT2 et OAT1,3 (*Organic Anion Transporter*). Au niveau de la membrane apicale, les principaux transporteurs d'efflux sont MATE1, MATE2-K et la glycoprotéine P. (82)



BCRP: Breast cancer resistance protein; CNT: Concentrative nucleoside transporter; ENT: Equilibrative nucleoside transporter; MATE: Multidrug and toxin extrusion; MRP: Multidrug resistance-associated protein; NaDC3: Sodium dicarboxylate cotransporter; NHE3: Sodium and proton exchanger; OAT: Organic anion transporter; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; OCT: Organic cation transporter; OCTN: Organic cation transporter, novel; PEPT: Peptide transporter; Pgp: Pglicoprotein; URAT: Urate transporter

Figure 10 : Transporteurs rénaux au niveau des cellules du tube contourné proximal

Le tableau VII présente quelques caractéristiques des principaux transporteurs rénaux des cellules du tube contourné proximal. (71,80,86–89)

Tableau VII : Caractéristiques des principaux transporteurs exprimés au niveau des cellules du tube contourné proximal

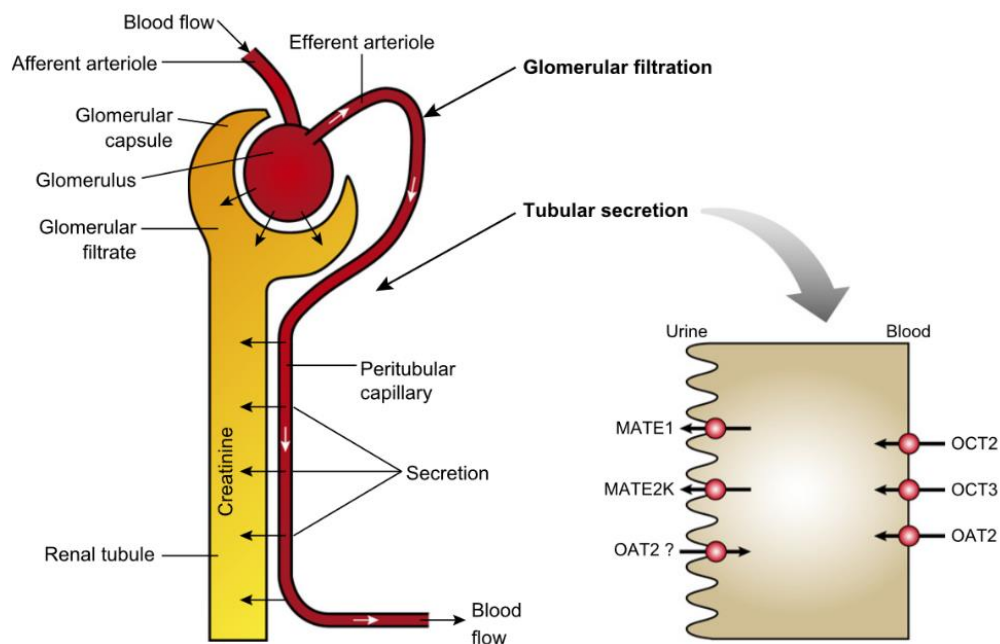
Transporteurs	Localisation	Type	Fonction	Substrats principaux
OCT2	Rein : membrane basolatérale <i>Autre localisation : cerveau</i>	Transport passif : Diffusion facilitée	Influx	Endogène : créatinine, prostaglandines, stéroïdes Exogènes : metformine, amantadine, oxaliplatine, cisplatine, ifosfamide, cimétidine
OATP4C1	Rein : membrane basolatérale <i>Autres localisations : poumons, foie</i>	Transport passif : Diffusion facilitée	Influx	Endogène : hormones thyroïdiennes (T3, T4) Exogènes : digoxine, méthotrexate
OAT1, 3	Rein : Membrane basolatérale	Transport actif secondaire : antiport	Influx	Endogènes : prostaglandines, folate, urate Exogènes : antiviraux, antibiotiques (pénicillines, céphalosporines), diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines, methotrexate, anti-H2
OAT2	Rein : Membrane basolatérale <i>Autre localisation : foie</i>	Transport passif : Diffusion facilitée ou Transport actif secondaire : antiport	Influx	Endogènes : prostaglandines, créatinine, urate Exogènes : antiviraux, antibiotiques (céfotaxime, érythromycine, tétracyclines), diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, méthotrexate, anti-H2
P-gp	Rein : membrane apicale <i>Autres localisations : foie (pôle canaliculaire), intestin, barrière hématoencéphalique</i>	Transport actif primaire	Efflux	Endogènes : stéroïdes, xénobiotiques Exogènes : vinca-alcaloïdes, anthracyclines, paclitaxel, digoxine
BCRP	Rein : membrane apicale <i>et nombreuses autres localisations (intestin, barrière hémato-encéphalique, foie, etc)</i>	Transport actif primaire	Efflux	Endogènes : stéroïdes, xénobiotiques, acide urique Exogènes : nombreux anticancéreux (anthracyclines, inhibiteurs de topoisomérase I, méthotrexate, inhibiteurs de tyrosine kinase) statines, antibiotiques
MATE1/MATE2-K	Rein : membrane apicale <i>Autres localisations : MATE1 : foie (pôle canaliculaire), muscles squelettiques, cerveau MATE2-K : cerveau</i>	Transport actif secondaire : antiport	Efflux	Endogène : créatinine, prostaglandines, stéroïdes Exogènes : metformine, cimétidine, topotecan, ganciclovir, oxaliplatine
URAT1	Rein : membrane apicale	Antiport	Réabsorption	Endogène : acide urique

BCRP: Breast cancer resistance protein; MATE: Multidrug and toxin extrusion; OAT: Organic anion transporter; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; OCT: Organic cation transporter; P-gp: glycoprotéine P; URAT: Urate transporter

C. La créatinine : substrat endogène

La créatinine est un déchet métabolique physiologique qui résulte de la dégradation de la créatine, protéine synthétisée par le foie et stockée dans les muscles où elle joue un rôle important dans la production d'énergie.

La créatinine est principalement excrétée dans les urines par filtration glomérulaire (60-90%) mais elle est également sécrétée par les cellules tubulaires (10-40%) via des transporteurs. (82)



MATE : Multidrug and toxin extrusion ; OAT : Organic anion transporter ; OCT : Organic cation transporter

Figure 11 : Représentation de l'élimination rénale de la créatinine (82)

D'après les preuves actuelles, la créatinine est substrat des transporteurs OCT2 et OAT2 au niveau basolatéral des cellules tubulaires proximales et est éliminée dans les urines par les transporteurs d'efflux MATE1 et MATE2-K. (71,72,82,90,91)

La créatinine est le marqueur le plus largement utilisé pour estimer le débit de filtration glomérulaire. Les valeurs normales de la créatininémie sont comprises entre 80 et 110 $\mu\text{M/l}$ (9 à 13 mg/l) chez l'homme et entre 60 et 90 $\mu\text{M/l}$ (7 à 10 mg/l) chez la femme. Néanmoins, ces valeurs peuvent varier en fonction du poids, de l'état nutritionnel, du niveau d'activité physique ou de l'âge par exemple.

Différentes formules de calcul ont été développées afin de pouvoir estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) à partir de la créatininémie. Toutefois, ces formules ne permettent qu'une

estimation de la fonction rénale puisque différents facteurs peuvent faire varier la valeur de créatininémie.

Tableau VIII : Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatinine plasmatique

Formule	Paramètres	Avantages	Inconvénients
Cockrauft et Gault en ml/min	Age, sexe, poids	Simple d'utilisation	Estimation de la clairance urinaire de la créatinine
MDRD en ml/min/1,73m ²	Age, sexe, ethnie, créatininémie	- Plus performante que Cockrauft-et-Gault - Résultat d'emblée normalisé à la surface corporelle - Poids et taille non requis	Importante diminution de précision quand DFG > 60 ml/min/1,73m ²
CKD-EPI en ml/min/1,73m ²	Age, sexe, ethnie, créatininémie ou cystatine sérique	- Résultat d'emblée normalisé à la surface corporelle - Poids et taille non requis - Moins de biais pour les DFG > 60 ml/min/1,73m²	Inadapté IMC < 17 (si utilisation créatininémie)

CKD-EPI : *Chronic kidney disease epidemiology collaboration* ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; IMC : Indice de masse corporelle ; MDRD : *Modification of diet in renal disease*

La HAS recommande depuis 2012 l'équation du *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) à partir d'une créatininémie dosée par méthode enzymatique pour estimer le débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1,73m². (92)

Tableau IX : Classification des stades d'évolution de l'insuffisance rénale

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Pas d'insuffisance rénale
2	Entre 60 et 89	Insuffisance rénale légère
3	Entre 30 et 59	Insuffisance rénale modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale sévère
5	< 15	Insuffisance rénale terminale

Cependant, aucune formule n'est validée dans certaines populations comme les sujets de type non caucasien, les personnes âgées de plus de 75 ans, de poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible et les sujets dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales.

Une augmentation de la créatininémie en lien avec une diminution du DFG peut être due à une altération de la fonction rénale. Cependant, l'inhibition des transporteurs rénaux par divers médicaments peut aussi entraîner une augmentation de la créatinine sérique sans avoir d'impact sur la capacité de filtration rénale.

La distinction entre une augmentation de la créatinine sérique due à une altération pathologique de la filtration glomérulaire ou une augmentation due à l'inhibition non pathologique des transporteurs rénaux est importante. En effet, la seule estimation du DFG pourrait conduire à tort au diagnostic d'une atteinte rénale et potentiellement à une réduction de dose ou à l'arrêt de certains médicaments injustifiés.

Ainsi, pour différencier ces situations (pathologique ou non), d'autres marqueurs doivent être utilisés pour estimer le débit de filtration glomérulaire.

Parmi eux, on peut citer la cystatine-C, une protéine produite de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme dont la production est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge et le régime alimentaire. Contrairement à la créatinine, la cystatine-C est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée dans les tubules proximaux, elle n'est pas sécrétée au niveau urinaire et de ce fait ne fait pas intervenir les transporteurs OCT2/MATEs. (93)

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour calculer le DFG, par exemple en utilisant des composés exogènes (EDTA marqué au Chrome-51, iothalamate radioactif, iohexol) filtrés par le rein. Ce sont des méthodes de référence car elles sont les plus précises mais elles sont longues et coûteuses.

Des études ont permis de mettre en évidence que les inhibiteurs de CDK4/6 peuvent induire une élévation de la créatinine sanguine par inhibition des transporteurs rénaux.

D. Inhibiteurs de CDK4/6 et impact sur la créatininémie

1. Abémaciclib

Concernant l'abémaciclib, dans l'étude clinique de phase II, MONARCH-1, 98,5% des patientes ont présenté une élévation de la créatininémie dont 0,8% de grade 3. (46)

L'élévation de la créatininémie selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) version 4.0 définit une élévation de créatininémie de :

- grade 1 comme une élévation d'un à 1,5 fois la valeur de base de créatininémie ou la limite normale supérieure
- grade 2 comme une élévation d'1,5 fois à 3 fois la valeur de base ou la limite normale supérieure
- grade 3 comme une élévation de trois fois la valeur de base ou trois à six fois la limite normale supérieure
- grade 4 comme une élévation de six fois la limite normale supérieure (94)

Cet effet secondaire s'est confirmé lors des études cliniques de phase III. Ainsi, dans l'étude MONARCH-2, 98,4% des patientes ont présenté une élévation de la créatinine sanguine soit 25% de patientes en plus par rapport au bras placebo, dont 44% de grade 2 et 1,2% de grade 3 et dans MONARCH-3, 98,1% des patientes ont présenté une élévation de la créatinine sanguine dont 52,9% de grade 2 et 2,2% de grade 3. Ces élévations sont survenues au cours du premier mois de traitement, sont restées élevées mais stables pendant la durée du traitement et étaient réversibles à l'arrêt du traitement. (47,48)

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'abémaciclib précise que dans les études cliniques, les élévations de la créatinine n'étaient pas accompagnées de modifications des marqueurs de la fonction rénale tels que le taux d'azote uréique sanguin, la cystatine-C, ou le débit de filtration glomérulaire calculé sur la base du dosage de la cystatine-C. (52)

2. Ribociclib

Concernant le ribociclib, aucune élévation de créatinine sérique n'est mentionnée dans les études de phase III (MONALEESA-2, MONALEESA-3 et MONALEESA-7). Néanmoins la *Food and Drug Administration* (FDA) précise que dans l'étude MONALEESA-2, une élévation de la créatininémie a été mise en évidence pour 20% des patientes lors de l'administration concomitante de ribociclib et létrozole contre 6% pour le létrozole seul ; dans l'étude MONALEESA-3, une élévation de la créatininémie a été mise en évidence pour 65% des patientes lors de l'administration concomitante de ribociclib et fulvestrant contre 33% pour le fulvestrant seul et dans l'étude MONALEESA-7, une élévation de la créatininémie a été mise en évidence pour 21% des patientes lors de l'administration concomitante de ribociclib +

inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou tamoxifène + goséréline contre 20% pour le bras placebo.

Bien que ce phénomène ait été sous-rapporté dans les études de phase III, il s'agit d'un effet secondaire connu des études cliniques de phase précoce. En effet, dans une étude de phase I, où le ribociclib a été évalué dans les tumeurs solides et les lymphomes, une élévation de la créatinine (grade 1 ou 2) a été retrouvée chez 11% des patients (n=14/132) (95). Également dans une étude de phase I japonaise, où le ribociclib a été évalué chez des patients atteints d'une tumeur solide, une élévation de la créatinine (grade 1 ou 2) a été observée chez 41% des patients (n=7/17) (96).

Ainsi, le laboratoire qui commercialise le ribociclib indique dans le RCP qu'« en cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer une évaluation plus approfondie de la fonction rénale afin d'exclure une insuffisance rénale ».

(53)

3. Palbociclib

Contrairement aux 2 autres inhibiteurs de CDK4/6, l'élévation de la créatinine sanguine n'est pas citée comme effet secondaire possible dans le RCP du palbociclib. (51) Cette notion n'est pas non plus retrouvée dans les études de phase III, PALOMA-2 et PALOMA-3. Cependant il en est fait mention dans une étude de phase I d'une population japonaise évaluant la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité préliminaire du palbociclib dans les tumeurs solides, où une élévation de la créatinine sanguine a été observée chez 11% des patients. (97)

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE

Elévation de la créatinine sérique induite par les inhibiteurs de CDK4/6 et gestion de cet effet secondaire

Comme indiqué précédemment les inhibiteurs de CDK4/6 semblent avoir comme effet secondaire commun (effet classe ?) une augmentation de la créatininémie dont la fréquence semble varier en fonction des molécules et dont l'existence semble décrite de manière inconstante dans les essais cliniques à l'exception de l'abémaciclib pour lequel il s'agit d'un effet secondaire particulièrement fréquent (plus de 95% des patients). L'objectif de notre étude est d'évaluer en conditions de vie réelle l'impact des 3 inhibiteurs de CDK4/6 sur la créatininémie. Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective s'intéressant aux patients atteints d'un cancer du sein hormonodépendant localement avancé ou métastatique traités par palbociclib, ribociclib ou abémaciclib en association à l'hormonothérapie et inclus dans le programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) « chimiothérapie orale...vous accompagner pendant votre traitement » de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS). Ces patients ont tous bénéficié d'une consultation pharmaceutique et d'un suivi éducatif par des infirmières de coordination et d'ETP. Nous avons cherché à déterminer la fréquence et la sévérité de l'augmentation de la créatininémie ainsi que les conséquences qui ont pu en découler sur la prise en charge du patient comme par exemple une interruption temporaire ou définitive du traitement anticancéreux ou des traitements concomitants, une réduction de dose ou des examens complémentaires. Nous avons également cherché à déterminer si certains facteurs (âge, DFG initial, etc) pouvaient être associés à une fréquence plus élevée d'augmentation de la créatinine.

Elevation of serum creatinin by CDK4/6 inhibitors: is it a true adverse event ?

Introduction

Cyclin-dependant kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors (palbociclib, ribociclib and abemaciclib) are orally administered anticancer drugs indicated for the first-line treatment of hormone receptor-positive (RH+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2 negative) locally advanced or metastatic breast cancer, associated with an aromatase inhibitor or fulvestrant. Only abemaciclib is registered in the adjuvant treatment for early breast cancer. These treatment combinations have significantly improved progression-free survival and recently overall survival, especially for ribociclib and abemaciclib (1–16). These molecules are quite well tolerated, the main adverse effects being a haematological toxicity and in particular a high risk of neutropenia requiring a break of 7 days per 28-days cycle for ribociclib and palbociclib. There is also a high frequency of diarrheas with abemaciclib and a risk of QT prolongation with ribociclib. Asymptomatic and low grade serum creatinine (SeCr) elevations are frequently observed with oral targeted anticancer drugs (17). In phase I studies with small number of patients, but not in the published phase III studies, an increase in SeCr was described in 11-41% of patients with palbociclib or ribociclib treatment (18–20). However, the Food and Drug Administration states that in the phase III MONALEESA-2, MONALEESA-3 and MONALEESA-7 studies, increased SeCr levels was detected in 20%, 65% and 21% of patients treated with ribociclib plus letrozole, ribociclib plus fulvestrant or ribociclib plus aromatase inhibitor or tamoxifen and goserelin, respectively. Conversely, abemaciclib triggered an increase in SeCr in 98.5% (0.8% of grade 3) of patients in the phase II MONARCH-1 study (21). This specific adverse event was confirmed in 98.4%, 98.1% and 99.3% of patients across the phase III MONARCH-2, MONARCH-3 and monarchE studies, respectively (15,22,23). These elevations occurred within the first month of treatment, remained elevated but stable throughout treatment, and were reversible upon discontinuation.

Serum creatinine SeCr is commonly used as a biomarker to estimate glomerular filtration rate (eGFR). Creatinine is an endogenous compound produced from creatine in muscle, mainly excreted in urine by glomerular filtration (60-90%) but also secreted by tubular cells (10-40%) via transporters. Active tubular secretion of creatinine is mediated by organic cation transporter 2 (OCT2) [SLC22A2], organic anion transporter 2 (OAT2) [SLC22A7], multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 [SLC47A1] and MATE2-K [SLC47A2] (24–29). OCT2, MATE1 and MATE2-K are solute carrier (SLC) transporters. OCT2 is located at the basolateral membrane of the S2 and S3 segments of the proximal tubule epithelial cells and plays a key role in the passage of organic cations, by facilitated diffusion, from the systemic circulation to the cells of

the proximal tubule. Conversely, MATE1 and MATE2-K are located at the apical membrane of the brush border of proximal tubular cells and play a key role in the efflux of drugs and endogenous compounds from the intracellular compartment into the urine by secondary active transport (proton-coupled) (24,25). It has been shown through *in vitro* studies that palbociclib inhibits OCT2, ribociclib inhibits OCT2 and MATE1 and that abemaciclib and its active metabolites, M2 and M20, inhibit OCT2, MATE1 and MATE2-K (30). Inhibition of these transporters has been associated with increases in SeCr and a concomitant decrease in creatinine-based eGFR due to inhibition of its tubular secretion, which does not reflect a true impairment of renal function.

Therefore, SeCr increase may be due to a reduction in glomerular filtration rate indicating damage to the nephrons resulting from impaired renal function or it may be due to inhibition of renal transporters responsible for tubular secretion. Thus, in order to discriminate between the two conditions, pathological or not, other markers should be used to measure glomerular filtration rate such as cystatin-C, which unlike creatinine, is freely filtered at the glomerular level and then completely catabolized in the proximal tubules, is therefore not under the influence of active secretion involving the OCT2/MATEs transporters.

In our study, we sought to determine the frequency and severity of SeCr changes in real-world clinical practice in a cohort of patients with metastatic breast cancer receiving a combination of CDK4/6 inhibitors plus hormone therapy. We also aimed to explore the impact of this change in SeCr on patient management and to determine whether any patient or treatment characteristics were associated with SeCr elevation.

Methods

Study design and patients

This retrospective observational study was conducted at Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS, Strasbourg, France) in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced (metastatic or locoregionally advanced) breast cancer who initiated CDK4/6 inhibitor (palbociclib, ribociclib or abemaciclib) therapy associated with an hormone therapy such as aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane), fulvestrant or tamoxifen. The inclusion period was from January 2020 to March 2022. Patients had to complete at least one cycle of therapy for palbociclib and ribociclib and one month of therapy for abemaciclib and required a baseline serum creatinine.

The data were collected from patient's Electronic Health Records (EHR) DxCare® and analyzed using a structured data collection table (Excel®). We collected (i) patients baseline characteristics (age, gender, *performans status* [PS] of World Health Organization, weight, body mass index), (ii) details about their CDK4/6 inhibitor treatment (initial dose, supportive care, dose modification, discontinuation or interruptions), (iii) biological parameters such as serum creatinine (SeCr) level and creatinine-based estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR-Cr) based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation (31) collected at baseline and every month during six months, and (iv) patient's treatment with OCT2 or MATEs substrates or with drugs that require dose adjustment based on renal function or contraindicated in case of renal failure

End points

The primary end point was to determine the frequency and the severity of increased SeCr and consequent changes in eGFR-Cr level status (e.g., mild to moderate impairment of renal function) in patients who received palbociclib, ribociclib or abemaciclib with an aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane), fulvestrant or tamoxifen. Secondary end points include (i) the consequences of increase SeCr interesting dose interruptions and reductions, discontinuation of treatment, additional examinations (close biological assessment, serum cystatin-C concentration, cystatin-C-based eGFR (eGFR-CC), renal ultrasound, urinary ionogram, nephrologist opinion, hospitalization), switch to another CDK4/6 inhibitor and (ii) the identification of potential risk factors (eGFR-Cr at initiation, age, *performans status*, dose at initiation) for the CDK4/6-induced increased SeCr.

Ethical considerations

This study does not involve humans, and falls within the scope of the French Reference Methodology MR-004 according to the deliberation N° 2018-155 of May 2018 approving the reference methodology for the processing of personal data implemented in the context of research not involving the human person, studies and evaluations in the health field. Our study involves the reuse of already recorded data, which require neither information or non-opposition of the included individuals.

Statistical Analysis

We used the median values and frequencies (percentages) for the description of continuous and categorical variables, respectively. Medians and proportions were compared using the Mann–Whitney *t*-test and the chi-squared test, respectively. *p*-values < 0.05 were considered as significant. Analyses were performed with GraphPad Prism software version 5.04.

Results

Patients

From January 7, 2020, to March 23, 2022, a total of 160 patients were assessed for eligibility. Data collection ended on 31 August 2022. Twenty-two patients were excluded from the study as they did not meet the inclusion criteria (Figure 1). Among the patients excluded from the study, 10 patients have been treated with a CDK4/6 inhibitor for less than one month including 3 patients who experienced an increase in SeCr within the first 2 weeks of treatment leading to early discontinuation of treatment. The baseline characteristics of the 138 patients included in the follow-up cohort are presented in Table 1. Most patients were treated by palbociclib (95 ; 70%) or abemaciclib (38 ; 27.5%). Only 5 patients (3.5%) were treated by ribociclib. Baseline patient characteristics were well balanced with respect to age (median 69 years), *performans status* (42% PS-1) and weight (median 70 kg). The hormone therapy most commonly associated with palbociclib and ribociclib was an aromatase inhibitor and most notably letrozole (61% and 80% of cases, respectively), while fulvestrant was combined with abemaciclib in 50% of cases, followed by letrozole in almost 40% of cases. The initial dose of abemaciclib was frequently reduced (73.7%) and more rarely for palbociclib (38.9%) and ribociclib (20%). In the palbociclib group, the main reasons were old age (43.2%), poor general condition (13.5%), poor tolerance to previous treatment with another CDK4/6 inhibitor (13.5%) or drug interactions (8.1%). In the abemaciclib group, the rationale for a dose reduction was not specified for the majority of patients (31.6%), the main reasons being tolerance-related dose escalation (18.4%), old age (10.5%) and increased risk of diarrhea (7.9%). During the 6-month follow-up period, more than 1 in 5 patients discontinued treatment, most often within the first 3 months of treatment. These early discontinuations were mainly with abemaciclib (34.2%) and ribociclib (60%). In the palbociclib arm, of the 17 patients who discontinued treatment, six had progressive disease between M3 and M6, three patients had hematological toxicity between M2 and M5, two patients had deterioration in general condition (at M1 or M2), two patients had poor tolerance (at M1), two patients did not wish to continue treatment (at M1 and M3), one patient stopped treatment for surgery and did not continue (M3) and for one patient the interruption was related to the discovery of colon cancer (M1). In the ribociclib group, among 3 patients who discontinued treatment, two patients stopped due to renal failure (M1 and M2) and one patient had hepatic cytolysis (M2). In the abemaciclib group, of the 13 patients who stopped treatment, four patients had poor digestive tolerance (between M1 and M5), four patients had progressive disease (between M2 and M4), one patient did not wish to continue treatment (M1), one patient stopped treatment because of renal failure (M1), one patient had a deterioration of his general condition (M5), one patient switched to palbociclib to more easily follow a known renal failure (M1) and one patient presented persistent neutropenia

(M3). The median baseline eGFR was 79 mL/min/1.73m² in the follow-up cohort and mild to moderate renal impairment was observed in 48.5% and 19.6% of patients, respectively. Severe renal impairment, a condition for which the use of CDK4/6 inhibitors has not been evaluated, occurred in less than 3% of patients.

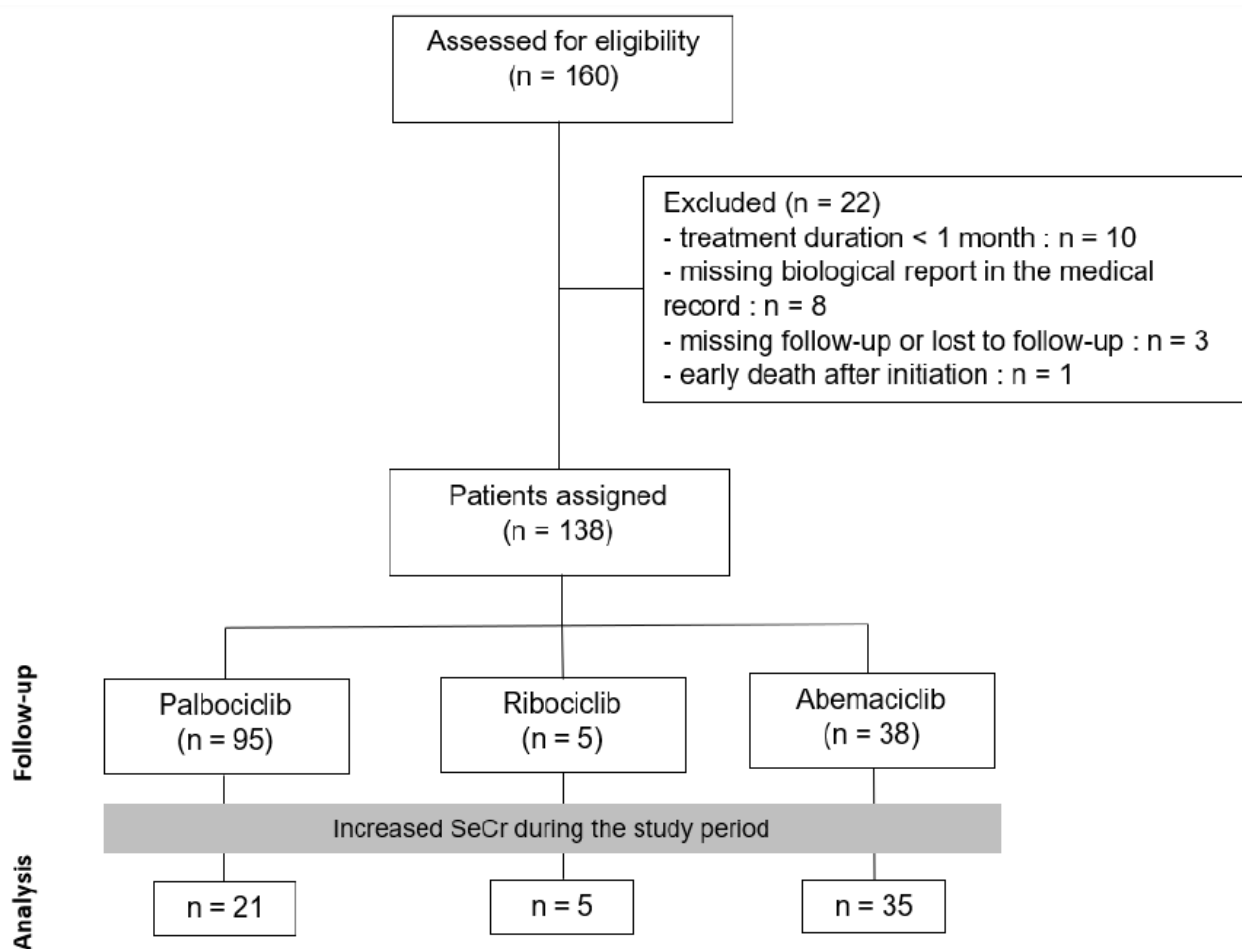


Figure 1. Consort diagram

Table 1. Patients baseline characteristics of the follow-up cohort

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	All
No. of patients	95	5	38	138
Women	94	5	38	137
Men	1	0	0	1
Age, years, median (range)	69 (37-91)	59 (44-83)	69,5 (45-87)	69 (37-91)
Performans status, No. (%)				
0	15 (15.8)	1 (20)	7 (18.4)	23 (16.7)
1	39 (41)	2 (40)	17 (44.7)	58 (42)
2	18 (18.9)	1 (20)	3 (7.9)	22 (15.9)
3	3 (3.2)	0 (0)	0 (0)	3 (2.2)
Unknown	20 (21.1)	1 (20)	11 (29)	32 (23.2)
Weight, kg, median (range)	70 (44-115)	66 (61-100)	70 (43-100)	70 (43-115)
Endocrine therapy, No. (%)				
Aromatase inhibitors	69 (72.6)	5 (100)	18 (47.4)	92 (66.7)
Letrozole	58 (61.0)	4 (80)	15 (39.5)	77 (83.7)
Anastrozole	11 (11.6)	0 (0)	2 (5.3)	13 (14.1)
Exemestane	0 (0)	1 (20)	1 (2.6)	2 (2.2)
Fulvestrant	26 (27.4)	0 (0)	19 (50)	45 (32.6)
Tamoxifen	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (0.7)
CDK4/6 inhibitor dose at initiation, No. (%)				
Full dose	58 (61.1)	4 (80)	10 (26.3)	72 (52.2)
Reduced	37 (38.9)	1 (20)	28 (73.7)	66 (47.8)
Completion of treatment during the study period, No. (%)				
Completed	78 (82.1)	2 (40)	25 (65.8)	105 (76.1)
Discontinued	17 (17.9)	3 (60)	13 (34.2)	33 (23.9)
At M1	5	1	4	10
At M2	2	2	2	6
At M3	5	0	4	9
At M4	2	0	1	3
At M5	2	0	2	4
At M6	1	0	0	1
Baseline Renal function				
eGFR-Cr, mL/min/1,73m², median (range)	79 (20-119)	85 (36-101)	77.5 (29-106)	79 (20-119)
No renal impairment, No. (%)	31 (32.6)	2 (40)	7 (18.4)	40 (29)
Mild renal impairment, No. (%)	43 (45.3)	1 (20)	23 (60.6)	67 (48.5)
Moderate renal impairment, No. (%)	18 (18.9)	2 (40)	7 (18.4)	27 (19.6)
Severe renal impairment, No. (%)	3 (3.2)	0 (0)	1 (2.6)	4 (2.9)

eGFR-Cr, creatinine-based estimated glomerular filtration rate, ≥ 90 : no renal impairment ; 60 – 89 : mild renal impairment ; 30 – 59 : moderate renal impairment ; < 30 : severe renal impairment ; No : Number of subjects

Frequency and severity of impaired renal function

During the follow-up period, we identified a total of 61 patients (44.2% of the follow-up cohort), named the analysis cohort, with a combined increase in SeCr and decrease eGFR-Cr status suggesting impaired renal function, and corresponding to 100% of ribociclib-treated patients (n=5), 92.1% of abemaciclib-treated patients (n=35) and 22.1% of palbociclib-treated patients (n=21) (Figure 1 and Table 2). We used the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 classification to grade SeCr elevations, with grade 1 corresponding to SeCr elevation > 1 – 1.5 times baseline; grade 2 to SeCr elevation between 1.5 and 3 times baseline; grade 3 to SeCr elevation > 3 times baseline and grade 4 to SeCr elevation > 6 times Upper Limit of Normal (ULN). We determine the maximum grade for each patient. In the palbociclib and abemaciclib groups, the majority of patients had grade 1 SeCr elevation, 61.9% and 65.7% respectively; 38.1% and 34.3% of patients had grade 2 SeCr elevation, respectively. In the ribociclib group, 2 patients (40%) had grade 1 SeCr elevation and 3 patients (60%) had grade 2 SeCr elevation (Table 3). There were no grade 3 SeCr rises. The median time to first rise in SeCr meeting criteria for a grade ≥ 1 was 26 days (range 9 – 135 days) in the palbociclib group, 10 days (range 5 – 79 days) in the ribociclib group and 53 days (range 15 – 177 days) in the abemaciclib group. Patients who developed an increase in SeCr grade ≥ 1 rise did so within the first two cycles (0-56 days) of treatment. The decrease in eGFR-Cr occurred mainly within the first 15 days of treatment (in 52.4%, 80%, 54.3% of patients for palbociclib, ribociclib and abemaciclib respectively) (Table 3 and Figures 2, 3A, 4A and 5A). The median time to first change in renal function status was 19 days (range 9 – 95 days) in the palbociclib group, 8 days (range 4 – 79 days) in the ribociclib group and 18 days (range 7 – 177 days) in the abemaciclib group. eGFR-Cr values were significantly reduced from baseline and remained more or less stable over the 6-months follow-up period in the full analysis cohort (Figure 2) and in the abemaciclib group (Figure 5A). The reduction was not statistically different in the ribociclib group (Figure 4A) and only between day 15 and month 3 in the palbociclib group (Figure 5A). At treatment initiation in the palbociclib group, the majority of patients (12/21 ; 57.1%) had mild renal impairment. Five patients (23.8%) had no renal impairment and progressed to mild renal impairment, 12 patients (57.1%) had mild renal impairment and progressed to moderate renal impairment and 4 patients (19.1%) had moderate renal impairment and progressed to severe renal impairment (Figure 3B). In the ribociclib group, 2 patients (40%) had no renal impairment at baseline and progressed to mild renal impairment, 1 patient (20%) had mild renal impairment progressing to moderate renal impairment and 2 patients (40%) had moderate renal impairment progressing to severe renal impairment (Figure 4B). At initiation in the abemaciclib group, the majority of patients (23/35 ; 65.7%) had a mild renal impairment. Seven patients (20%) had no renal impairment and progressed to mild renal

impairment, 23 patients (65.7%) had mild renal impairment and progressed to moderate renal impairment and 5 patients (14.3%) had moderate renal impairment progressing to severe renal impairment (Figure 5B).

Table 2. Patients baseline characteristics of the analysis cohort

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	All
No. of patients (women only), (% of the follow-up cohort)	21 (22.1)	5 (100)	35 (92.1)	61 (44.2)
Age, years, median (range)	71 (46-86)	59 (44-83)	70 (45-87)	69 (44-87)
Performans status, No. (%)				
0	4 (19)	1 (20)	7 (20)	12 (19.7)
1	8 (38.1)	2 (40)	15 (42.8)	25 (41)
2	6 (28.6)	1 (20)	3 (8.6)	10 (16.4)
3	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)
Unknown	2 (9.5)	1 (20)	10 (28.6)	13 (21.3)
Weight, kg, median (range)	73 (48-94)	66 (61-100)	70 (43-100)	71 (43-100)
Endocrine therapy, No. (%)				
Aromatase inhibitors	17 (81)	5 (100)	17 (48.6)	39 (63.9)
Letrozole	11 (64.7)	4 (80)	14 (82.3)	29 (74.4)
Anastrozole	6 (35.3)	0 (0)	2 (11.8)	8 (20.5)
Exemestane	0 (0)	1 (20)	1 (5.9)	2 (5.1)
Fulvestrant	4 (19)	0 (0)	17 (48.6)	21 (34.5)
Tamoxifen	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.6)
CDK4/6 inhibitor dose at initiation, No. (%)				
Full dose	14 (66.7)	4 (80)	9 (25.7)	27 (44.3)
Reduced	7 (33.3)	1 (20)	26 (74.3)	34 (55.7)
Completion of treatment during the study period, No. (%)				
Completed	12 (57.1)	2 (40)	23 (65.7)	37 (60.7)
Discontinued	9 (42.9)	3 (60)	12 (34.3)	24 (39.3)
M1	3	1	3	7
M2	0	2	2	4
M3	3	0	4	7
M4	1	0	1	2
M5	1	0	2	3
M6	1	0	0	1
Baseline Renal function				
eGFR-Cr, mL/min/1.73m², median (range)	75 (44-99)	85 (36-101)	78 (33-106)	78 (33-106)
No renal impairment, No. (%)	5 (23.8)	2 (40)	7 (20)	14 (23)
Mild renal impairment, No. (%)	12 (57.1)	1 (20)	23 (65.7)	36 (59)
Moderate renal impairment, No. (%)	4 (19.1)	2 (40)	5 (14.3)	11 (18)
Severe renal impairment, No. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

eGFR-Cr, creatinine-based estimated glomerular filtration rate, ≥ 90 : no renal impairment ; 60 – 89 : mild renal impairment ; 30 – 59 : moderate renal impairment ; < 30 : severe renal impairment; No : Number of subjects

Table 3. Renal function-related parameters in the analysis cohort

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	All
Increased SeCr and decreased eGFR-Cr (= change in status of renal impairment) during the study period, No. (%)	21 (22.1)	5 (100)	35 (92.1)	61 (44.2)
First change in status of renal impairment, No. (%)				
Within the first D15	11 (52.4)	4 (80)	19 (54.3)	34 (55.7)
M1	5 (23.8)	0 (0)	10 (28.6)	15 (24.6)
M2	2 (9.5)	0 (0)	3 (8.6)	5 (8.2)
M3	3 (14.3)	1 (20)	0 (0)	4 (6.6)
M4	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.6)
M5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M6	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	2 (3.3)
Lowest recorded value of eGFR-Cr (mL/min/1.73 m²), No. (%)				
≥ 90 (no renal impairment)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60 – 89 (mild renal impairment)	5 (23.8)	2 (40)	5 (14.3)	12 (19.7)
30 – 59 (moderate renal impairment)	13 (61.9)	1 (20)	25 (71.4)	39 (63.9)
< 30 (severe renal impairment)	3 (14.3)	2 (40)	5 (14.3)	10 (16.4)
Time of the lowest value, No. (%)				
Within the first D15	9 (42.8)	4 (80)	4 (11.4)	17 (27.9)
M1	3 (14.3)	1 (20)	12 (34.3)	16 (26.2)
M2	1 (4.8)	0 (0)	6 (17.2)	7 (11.5)
M3	6 (28.5)	0 (0)	0 (0)	6 (9.8)
M4	1 (4.8)	0 (0)	4 (11.4)	5 (8.2)
M5	1 (4.8)	0 (0)	7 (20)	8 (13.1)
M6	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	2 (3.3)
SeCr (highest value) elevation grades (CTCAE), No. (%)				
Grade 1 (> 1 – 1.5 x baseline)	13 (61.9)	2 (40)	23 (65.7)	38 (62.3)
Grade 2 (>1.5 - 3.0 x baseline)	8 (38.1)	3 (60)	12 (34.3)	23 (37.7)
Grade 3 (>3.0 x baseline)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 4 (>6.0 x ULN)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Concomitant therapies, No. (%)				
OCT2 or MATE1 substrates	2 (9.5)	0 (0)	3 (8.6)	5 (8.2)
Nephrotoxic drugs or drugs requiring dose adjustment according to eGFR-Cr	14 (66.7)	1 (20)	25 (71.4)	40 (65.6)

eGFR-Cr, creatinine-based estimated glomerular filtration rate ; GRADE : Grade of increased SeCr according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 ; MATE1 : Multidrug and toxin extrusion protein 1 ; No : Number of subjects ; OCT2 : Organic cation transporter 2 ; ULN : Upper Limit of Normal

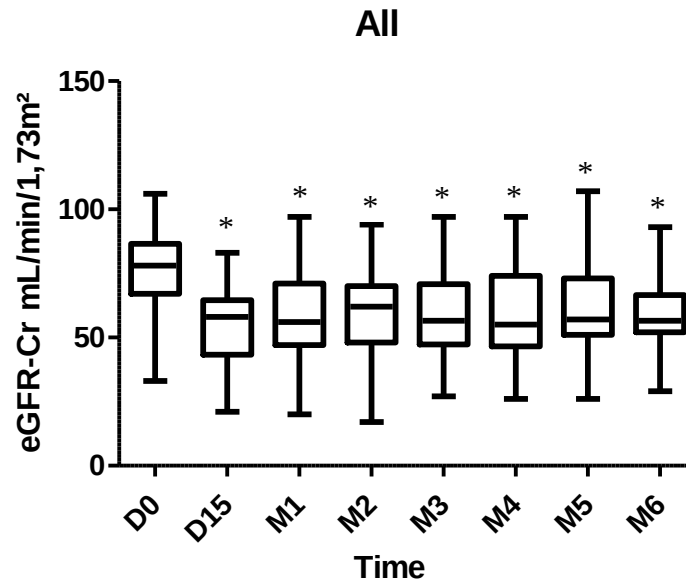


Figure 2. Evolution of eGFR-Cr values in the analysis cohort within 6 months of follow-up.

eGFR-Cr in the analysis cohort at Day 0 (n=61), Day 15 (n=44), Month 1 (n=53), Month 2 (n=43), Month 3 (n=40), Month 4 (n=33), Month 5 (n=29), Month 6 (n=28). * statistically significant reduction compared to D0, $p < 0.05$

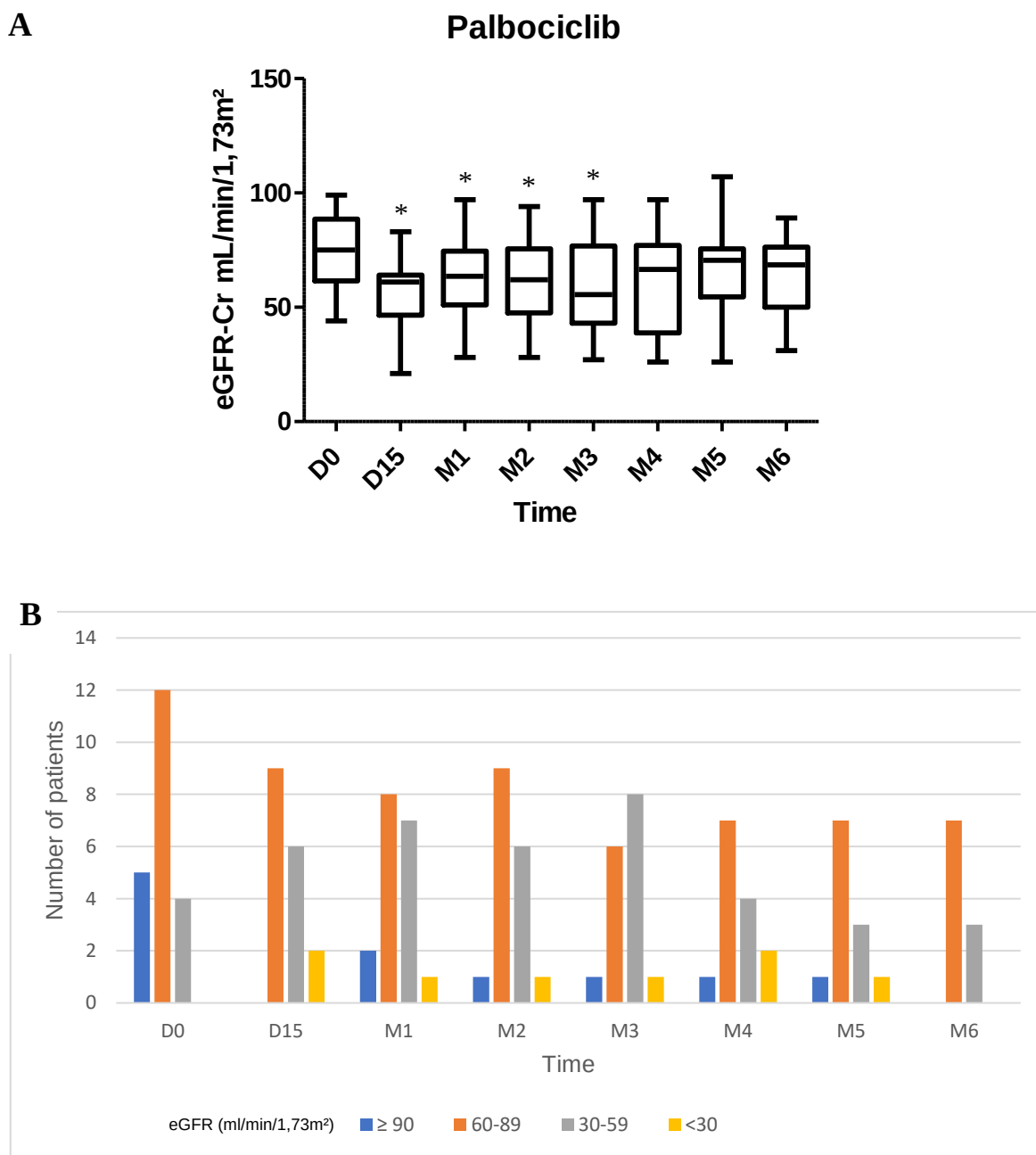


Figure 3. Evolution of eGFR-Cr values (A) and range (B) in the palbociclib group within 6 months of follow-up.

eGFR-Cr was recorded at Day 0 (n=21), Day 15 (n=17), Month 1 (n=18), Month 2 (n=17), Month 3 (n=16), Month 4 (n=14), Month 5 (n=12), Month 6 (n=10). eGFR (mL/min/1.73m²) ≥ 90 : no renal impairment ; 60 – 89 : mild renal impairment ; 30 – 59 : moderate renal impairment ; < 30 : severe renal impairment. * statistically significant reduction compared to D0, p<0.05

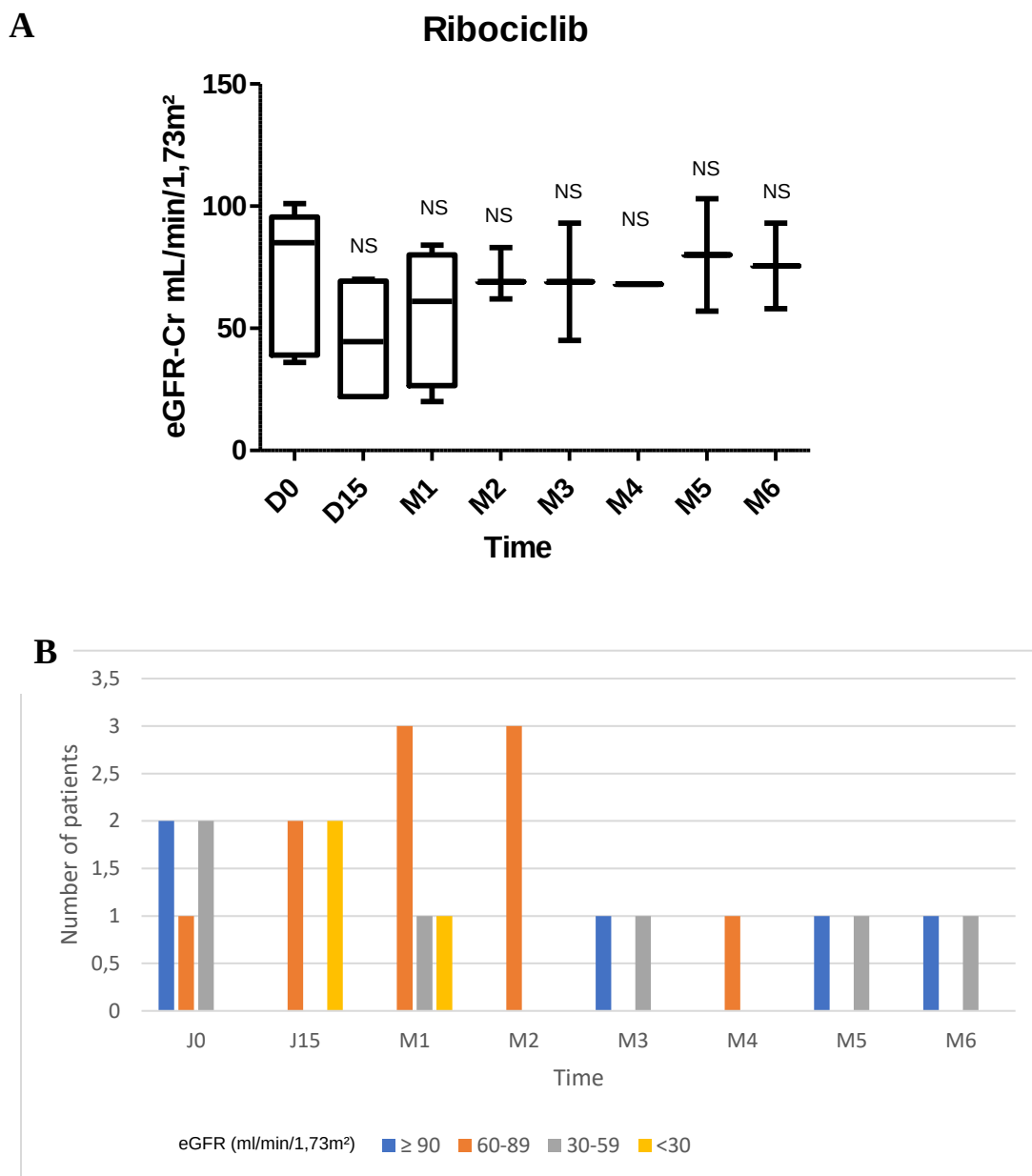


Figure 4. Evolution of eGFR-Cr values (A) and range (B) in the ribociclib group within 6 months of follow-up.

eGFR-Cr was recorded at Day 0 (n=5), Day 15 (n=4), Month 1 (n=5), Month 2 (n=3), Month 3 (n=2), Month 4 (n=1), Month 5 (n=2), Month 6 (n=2). eGFR (mL/min/1.73m²) ≥ 90 : no renal impairment ; 60 – 89 : mild renal impairment ; 30 – 59 : moderate renal impairment ; < 30 : severe renal impairment. NS : non significant reduction compared to D0, p<0.05

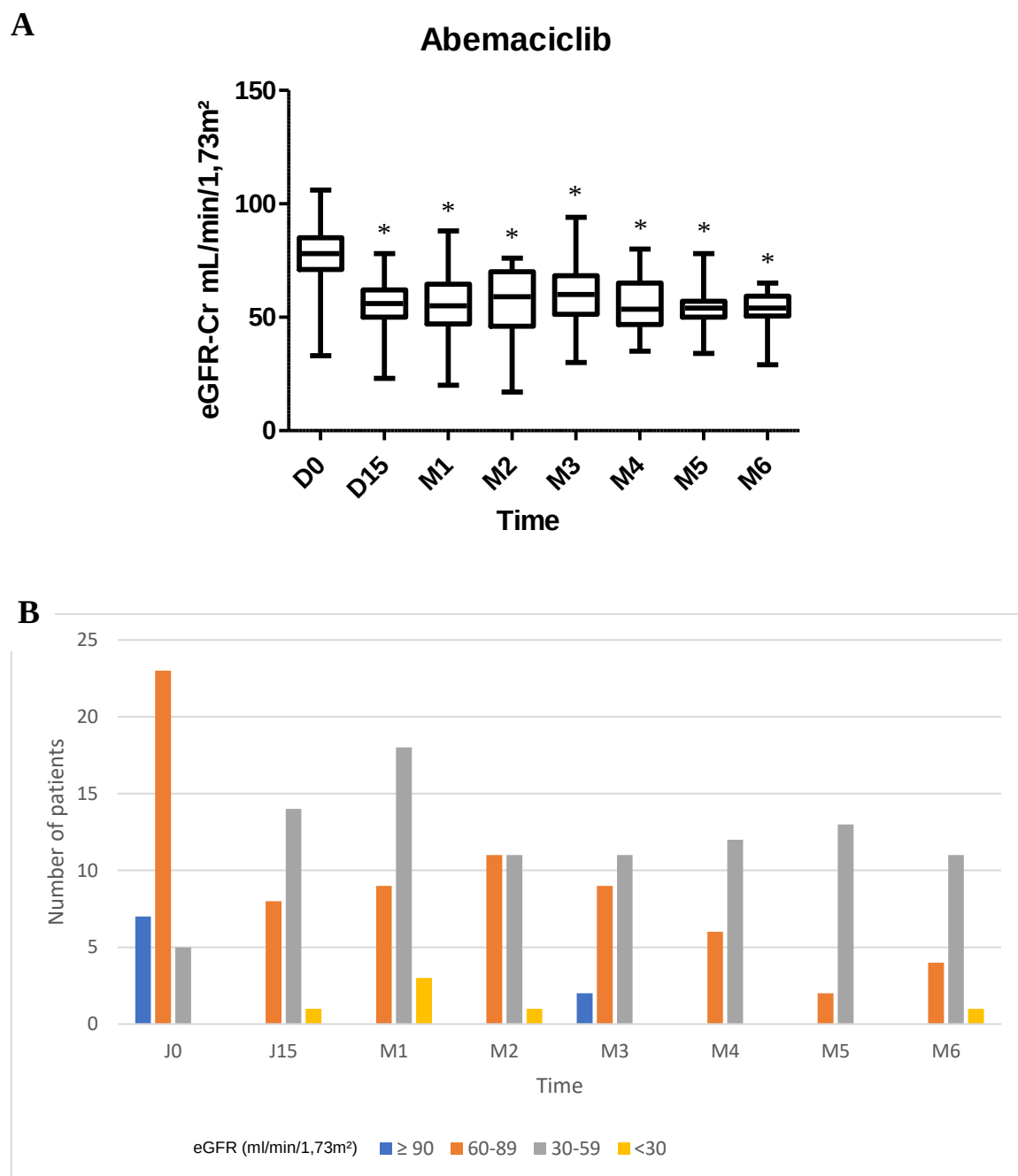


Figure 5. Evolution of eGFR-Cr values (A) and range (B) in the abemaciclib group within 6 months of follow-up.

eGFR-Cr was recorded at Day 0 (n=35), Day 15 (n=23), Month 1 (n=30), Month 2 (n=23), Month 3 (n=22), Month 4 (n=18), Month 5 (n=15), Month 6 (n=16). eGFR (mL/min/1.73m²) ≥ 90 : no renal impairment ; 60 – 89 : mild renal impairment ; 30 – 59 : moderate renal impairment ; < 30 : severe renal impairment. * statistically significant reduction compared to D0, p<0.05

Identification of risk factors of elevated SeCr

There was no association between increased SeCr and age ($p = 0.2687$), baseline eGFR-Cr ($p = 0.2670$), baseline *performans status* ($p = 0.8828$) and initial dose (full or reduced; $p = 0.0977$).

Consequences of apparent renal function impairment induced by CDK4/6 inhibitors

CDK4/6 inhibitors can be used at full dose in mild to moderate renal failure and there was no evaluation in severe renal failure (32–34). However, we recorded 4 dose interruptions, 2 doses reductions et 5 discontinuations as well as 3 switches to another CDK4/6 inhibitor (Table 4). Interestingly, the proportion of discontinued treatment was significantly ($p=0.0002$) higher in analysis cohort (24/61; 39.3%) compared to the rest of the follow-up cohort (9/77; 11.6%) although the number of discontinuations directly related to renal failure was quite low (2 and 3 in ribociclib and abemaciclib groups, respectively). Furthermore, despite a reduced eGFR-Cr and the presence of concomitant nephrotoxic drugs or drugs requiring dose adjustment according to eGFR-Cr in 65.6% of the patient in the analysis cohort, only 4 cases of suspension of nephrotoxic drugs were recorded (Table 4).

Table 4. Consequences of increased SeCr on therapeutic management

No (%)	Palbociclib (n = 21)	Ribociclib (n = 5)	Abemaciclib (n = 35)	All (n = 61)
CDK4/6 inhibitor dose interruptions	2 (9.5)	1 (20)	1 (2.8)	4 (6.5)
CDK4/6 inhibitor dose reductions	1 (4.5)	1 (20)	0	2 (3.3)
CDK4/6 inhibitor discontinuation	0	2 (40)	3 (8.5)	5 (8.1)
Switch to another CDK4/6 inhibitor	0	1 (20)	2 (5.7)	3 (4.9)
Nephrotoxic drugs suspension	1 (4.5)	1 (20)	2 (5.7)	4 (6.5)
Total	4	6	8	18

In addition, CDK4/6 inhibitors treatments resulted in additional investigations such as repeated laboratory evaluations for 24.5% of patients including an eGFR-CC assessment for less than 5% of patients and an urinary ionogram, and/or additional interventions such as kidney ultrasound, nephrologist opinion and even hospitalization for 2 patients (Table 5).

As expected, the proportion of additional investigations and/or interventions including changes in treatment management, correlated with the grade of the SeCr increase (Table 6).

Table 5. Additional investigations and interventions following CDK4/6 inhibitors-induced SeCr increase

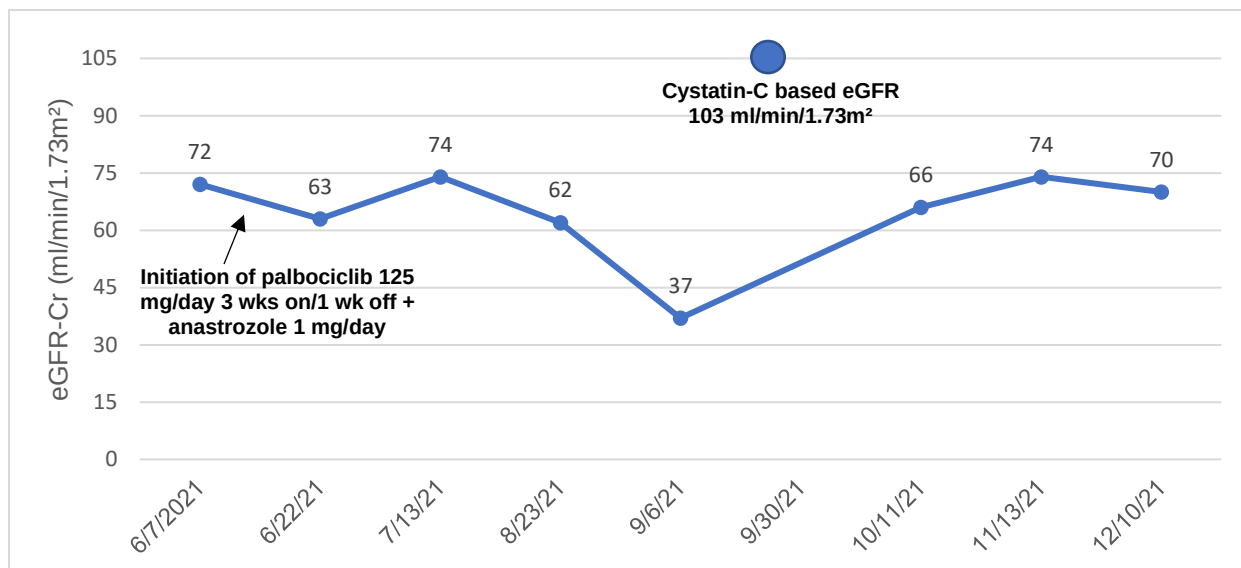
No (%)	Palbociclib (n = 21)	Ribociclib (n = 5)	Abemaciclib (n = 35)	All (n = 61)
Repeated laboratory assessment	8 (38)	3 (60)	4 (11.4)	15 (24.5)
Serum Cystatin-C and eGFR-CC assessment	2 (9.5)	0	1 (2.8)	3 (4.9)
Kidney ultrasound	3 (14.2)	3 (60)	3 (8.5)	9 (14.7)
Urinary ionogram	0	2 (40)	1 (2.8)	3 (4.9)
Nephrologist opinion	0	2 (40)	1 (2.8)	3 (4.9)
Hospitalization	0	0	2 (5.7)	2 (3.3)
Total	13	10	12	35

Table 6. Additional investigations or interventions and impact on therapeutic management according to the grade of SeCr elevation.

SeCr elevation	Impact on therapeutic management and/or additional investigations and interventions	No impact on therapeutic management and no additional investigations or interventions
Grade 1 (No (%))		
<i>Palbociclib (n = 13)</i>	3 (23)	10 (77)
<i>Ribociclib (n = 2)</i>	0 (0)	2 (100)
<i>Abemaciclib (n = 23)</i>	4 (17.4)	19 (82.6)
Grade 2 (No (%))		
<i>Palbociclib (n = 8)</i>	3 (37.5)	5 (62.5)
<i>Ribociclib (n = 3)</i>	3 (100)	0 (0)
<i>Abemaciclib (n = 12)</i>	4 (33.3)	8 (66.7)

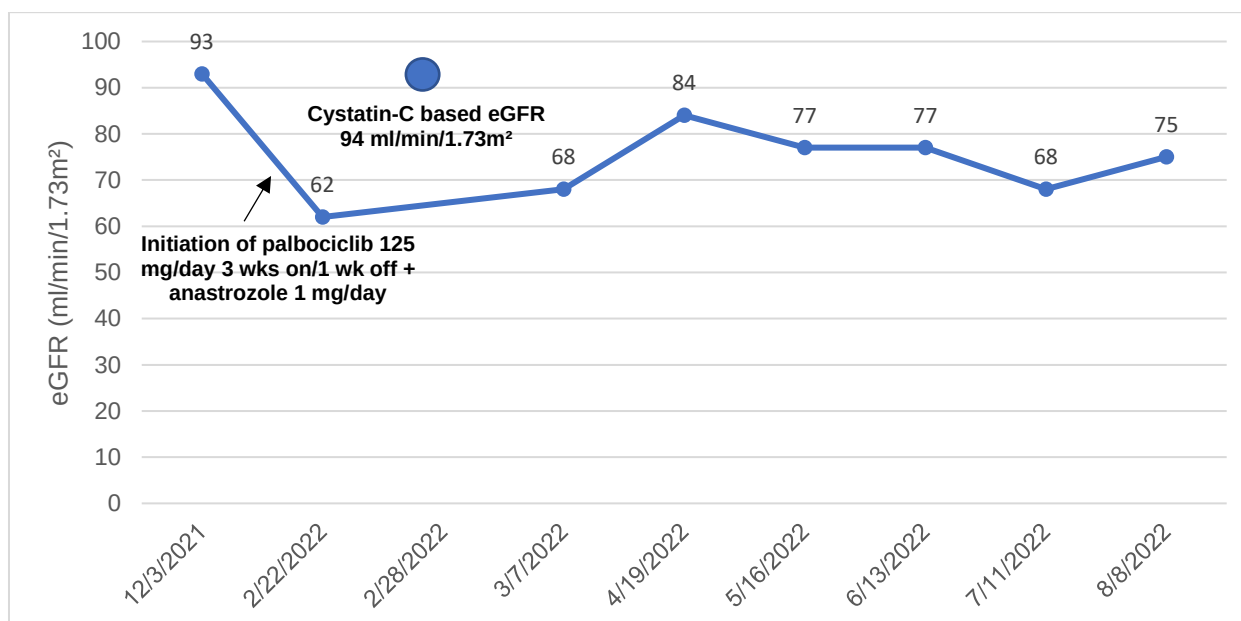
Cases illustrating the consequences and management of CDK4/6 inhibitors-induced increases in SeCr

In the palbociclib group, one of the first treatment interruption was related to a grade 2 SeCr elevation after 84 days of treatment. A cystatin-C dosage was performed and the eGFR-CC was 103 ml/min/1.73m² indicating no renal failure. Palbociclib was restarted after 15 days at the same dose and creatinine normalized to baseline (Figure 6, patient A). A cystatin-C dosage was also performed in another patient treated with palbociclib showing an early decrease in eGFR-Cr but without renal failure. This additional procedure allowed palbociclib to be continued at full dose (Figure 7, patient B). The next patient, whose treatment was interrupted for 7 days, developed a grade 1 SeCr elevation after 12 days of treatment. Palbociclib treatment was resumed with a dose reduction (100 mg to 75mg) and SeCr remained reduced but stable. For the last patient who had a grade 2 SeCr elevation after 12 days of treatment, diuretic therapy was discontinued and kidney ultrasound revealed no post-renal obstruction or nephropathy. Palbociclib treatment was not discontinued and SeCr normalized to baseline within 12 days. After 105 days of treatment, a new peak in SeCr resulted in a new kidney ultrasound which again showed no pathological condition (Figure 8 ; patient C).



eGFR, estimated glomerular filtration rate

Figure 6. eGFR-Cr evolution in patient A treated with palbociclib with eGFR-CC assessment



eGFR, estimated glomerular filtration rate

Figure 7. eGFR-Cr evolution in patient B treated with palbociclib with eGFR-CC assessment

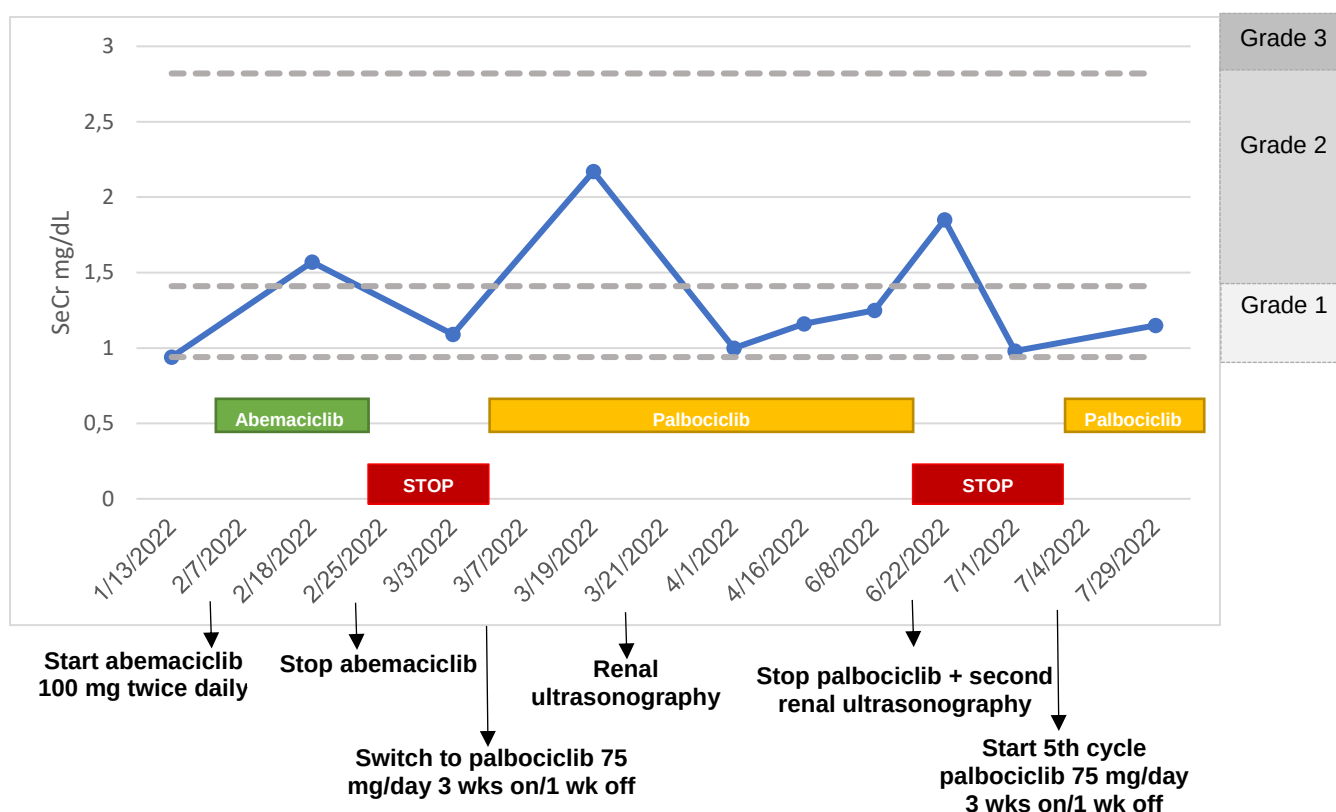


Figure 8. SeCr evolution in patient C treated with abemaciclib and then palbociclib

In the ribociclib group, three patients with grade 2 SeCr elevation had renal ultrasound scans without abnormalities. In the first patient, SeCr peaked after five days of treatment and ribociclib was discontinued for 14 days. The oncologist ordered a renal ultrasound and sought advice from a nephrologist. The renal ultrasound revealed that there was no post-renal obstruction or nephropathy. The nephrologist recommended discontinuation of candesartan / hydrochlorothiazide and its replacement with amlodipine and requested a renal check-up (urine ionogram was normal). Ribociclib was restarted at a lower dose, which triggered a further increase in SeCr. Finally, ribociclib was stopped a few days later at the patient's discretion. Renal function levels returned to normal within two weeks (Figure 9; patient D). The second patient had known chronic renal failure and SeCr was 121 $\mu\text{mol/L}$ (1.38 mg/dL) at baseline. A maximum increase in SeCr was observed after 32 days of treatment. Hospitalization for further evaluation was requested by the nephrologist but refused by the patient. Ribociclib and exemestane were discontinued, the latter being suspected in the aetiology of the worsening renal failure in the opinion of the nephrologist, and letrozole was started as a replacement. One month later, SeCr normalized to baseline. The third patient showed a peak SeCr elevation after 79 days of treatment. A urinary evaluation was requested and a renal ultrasound showed no abnormalities. The SeCr remained stable but did not return to baseline.

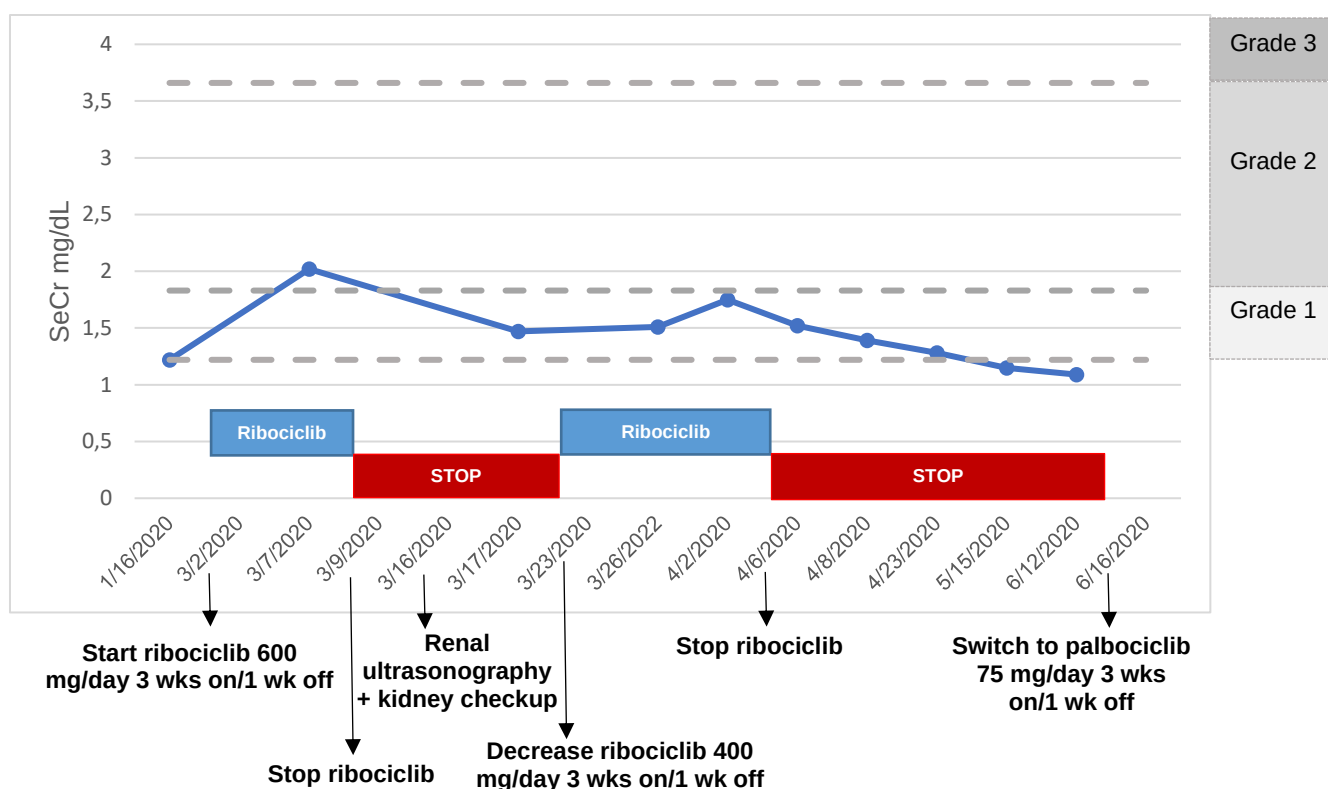
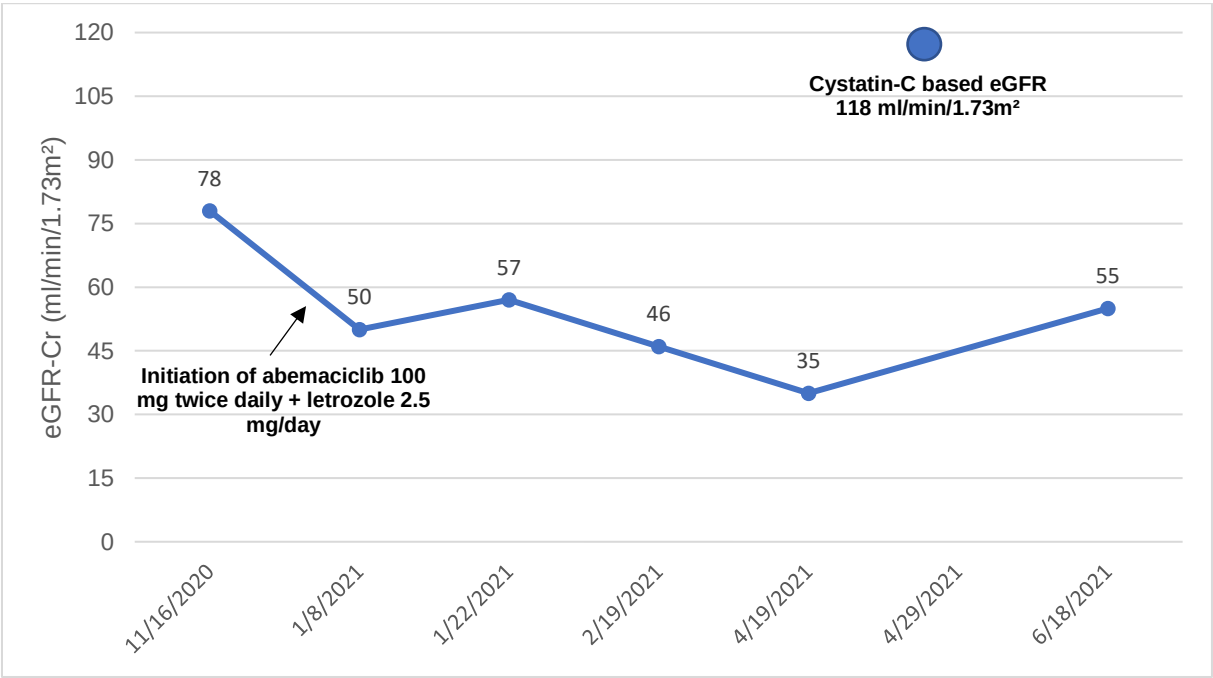


Figure 9. SeCr evolution in patient D treated with ribociclib

In the abemaciclib group, one patient had chronic renal failure with a SeCr level of 117 $\mu\text{mol/L}$ (1.33 mg/dL). Twenty-eight days after the start of treatment, the SeCr level reached 168 $\mu\text{mol/L}$ (1.91 mg/dL), and the patient was hospitalized on the advice of the nephrologist. It should be noted that this patient had also suffered from severe diarrhea a few days earlier and had reduced the dose of abemaciclib by herself. After hydration, the eGFR-Cr improved slightly (from 25 to 30 ml/min/1.73m²) and a renal ultrasound revealed no post-renal obstruction. Due to the poor digestive tolerance of abemaciclib, it was decided to discontinue this treatment and to continue hormone therapy alone. A second patient treated with abemaciclib experienced an increase in SeCr from 103.5 $\mu\text{mol/L}$ (1.18 mg/dL) to 226.6 $\mu\text{mol/L}$ (2.58 mg/dL) 43 days after the start of treatment. The patient was admitted to hospital with grade 2 acute kidney injury (AKI) following repeated vomiting for 10 days. Rehydration and electrolytes correction were initiated and nephrotoxic drugs were discontinued. Renal ultrasound revealed no post-renal obstruction. On monitoring six days later, the eGFR-Cr returned to the usual range of 42 ml/min/1.73 m² (SeCr = 109.6 $\mu\text{mol/L}$). A switch to a low dose of palbociclib (75 mg) was initiated and SeCr remained stable. A third patient presented an increased SeCr 10 days after initiation at reduced dose (100mg twice daily) and eGFR-Cr remained fairly stable at 46-57 ml/min/1.73m² for a few weeks. Based on good tolerance, abemaciclib was increased at 150 mg twice daily and the patient experienced a SeCr peak corresponding to a reduction in eGFR-

Cr to 35 ml/min/1.73 m². Abemaciclib was no discontinued and determination of eGFR-CC (118 ml/min/1.73m²) supported the exclusion of renal failure (Figure 10, patient E).



eGFR, estimated glomerular filtration rate

Figure 10. eGFR-Cr evolution in patient E treated with abemaciclib with eGFR-CC assessment

Discussion

Our study shows frequent elevation of SeCr with CDK4/6 inhibitors, particularly with abemaciclib. A change in the status of renal function was observed in 22.1% of patients treated with palbociclib, 100% of patients treated with ribociclib and 92.1% of patients treated with abemaciclib. This change occurred most often within the first 15 days of treatment, with a peak in SeCr observed mainly during the first two cycles. This finding is well known for abemaciclib and well described in the literature. Indeed, in the clinical studies, just over 98% of patients in MONARCH-2 and MONARCH-3 studies had elevated SeCr levels and 99.3% of patients in the monarchE study. These elevations occurred within the first month of treatment and remained elevated but stable throughout treatment (15,22,23). However a sudden drop in eGFR-Cr may occur several months after initiation of therapy. This was observed in our study in some patients and Bonilla et al. describe a case of a 66-year-old-woman treated with palbociclib who, after two years of treatment, saw her eGFR-Cr drop suddenly to 33 ml/min/1.73m², whereas it had since fluctuated between 42 and 52 ml/min/1.73m². (35)

In our study, the majority of patients in the abemaciclib and palbociclib groups had grade 1 elevation of SeCr (65.7% and 61.9% respectively), which is comparable to data previously found in the literature for abemaciclib. Indeed, clinical studies have shown a reversible increase in SeCr of approximately 15-40% from baseline (22,36). However, in contrast to our study with a small population size, some grade 3 elevations of SeCr are observed for abemaciclib in the phase III studies (15,22,23). None of the clinical trials on ribociclib and palbociclib reported increase in SeCr (1,4,6,9,16). Only in phase I studies, with small numbers and variable doses, has an increase in SeCr been described in 11% to 41% of patients treated with ribociclib (18,20). A retrospective case series of patients treated with ribociclib demonstrates that grade 1 elevation of SeCr is relatively common in routine clinical practice (n=9/32 ; 28%) (37). Gulturk et al. reported also for the first time a grade 3 SeCr elevation on ribociclib (38).

Of the potential risk factors we sought to identify in our study, namely baseline eGFR-Cr, age, *performans status*, and dose at initiation, none predicted a higher frequency of SeCr elevation during CDK4/6 inhibitor therapy. In particular, this finding can be corroborated with respect to the lack of influence of age by comparing the frequency of SeCr elevation between the MONARCH-2 and -3 studies and that of the monarchE study, which is based on younger patients (adjuvant setting) (15). Maeda et al. evaluated the association between abemaciclib concentration, adverse events, and SeCr levels to examine whether increased SeCr level is a useful predictor of abemaciclib side effects. In this study, SeCr increased significantly after two weeks of treatment and remained stable, which is comparable to the results of our study. Finally, the authors conclude that no correlation was observed between SeCr levels before

and/or after treatment and abemaciclib concentration, but a significant association between hematological toxicities (neutropenia, thrombocytopenia) and abemaciclib concentration was demonstrated. (39)

The SeCr elevations induced by CDK4/6 inhibitors do not appear to be due to true impairment of renal function but to inhibition of the OCT2, MATE1, and MATE2-K transporters (28,30,40,41). The frequent SeCr elevations we observed may thus lead physicians to make unwarranted decisions such as temporary or permanent discontinuation of CDK4/6 inhibitor therapy, dose reduction, switching to another CDK4/6 inhibitor, or suspension of some medications. Firstly, as the excretion of CDK4/6 inhibitors is predominantly faecal, pharmacokinetic studies have shown that dose adjustment is not necessary in patients with mild to moderate renal impairment (32–34). Chappell et al. used metformin, a substrate of the OCT2 and MATEs transporters (76% elimination by these transporters (28)), to evaluate *in vitro* and clinical inhibition of these renal transporters by abemaciclib. They showed that abemaciclib and its metabolites inhibited these renal transporters, clinically increased metformin exposure by 30% compared with placebo, and that metformin secretory clearance was reduced by 62% in the presence of abemaciclib. In contrast, abemaciclib did not significantly affect GFR measured by iothexol (a freely filtered, nonmetabolized exogenous compound) or GFR estimated using cystatin-C (40). Metformin is a highly hydrophilic molecule and its passage across the plasma membrane by passive diffusion is virtually nonexistent, OCTs are the major transporters of metformin. Just as OCT2 in renal tubular cells contribute to the excretion of metformin, OCT1 in the basolateral membrane of hepatocytes contribute to the uptake of metformin from the blood to the liver. The liver is the target organ of metformin: the high expression of OCT1 in the liver leads to a higher accumulation of metformin in this organ than in other tissues. This hepatic accumulation is accentuated by the fact that metformin is not metabolized by the liver, and is excreted by the urinary route without modification (42). Inhibition of the OCT2/MATEs transporters by palbociclib, ribociclib, or abemaciclib and concomitant administration of metformin results in increased exposure to metformin and decreased renal clearance of metformin (27). However, inhibition of the OCT1 transporter by palbociclib and ribociclib may also enhance metformin exposure (32,34). Metformin may expose to a risk of lactic acidosis (rare but sometimes fatal (43)). Lagampan et al. reported a case of lactic acidosis in a patient with pre-existing renal failure treated with ribociclib. This harmful side effect of metformin occurred after 8 weeks of ribociclib administration (44). Another case, involving treatment with erlotinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor and *in vitro* OCT/MATE inhibitor, with metformin reported drug-drug interaction-induced lactic acidosis (DDI) (45–47). Because this effect is rare but potentially fatal, these cases underscore the importance of safe use of metformin in cancer patients. Based on the potential for drug

interactions, it may be necessary to have a comprehensive list of each patient's medications in order to perform a pharmaceutical analysis, including as part of a pharmaceutical counseling session when a CDK4/6 inhibitor is prescribed. Particular attention and monitoring for toxicity is recommended when inhibitors and sensitive substrates of these transporters are administered concomitantly. It is the role of the pharmacist to inform the prescriber of drug interactions and to educate patients, especially in this setting (48). In our study, 5 of 61 patients (8.2%) with elevated SeCr were regularly taking metformin. For two patients, metformin was combined with palbociclib and for three patients with abemaciclib. During the pharmaceutical consultation, a medication review was performed and the risk of interaction between the CDK4/6 inhibitor and metformin was mentioned in only one patient. The other four patients discontinued the CDK4/6 inhibitor after three to five months because of disease progression. No metformin-related toxicities were reported.

The increase in SeCr observed with CDK4/6 inhibitors has been shown to be the result of renal transporters inhibition (40). Lack of awareness of OCT2 and MATE transporters inhibition by CDK4/6 inhibitors may also lead to the implementation, often inappropriately, of additional renal function tests such as renal ultrasound. In our study, the 9 renal ultrasounds performed in the context of increased SeCr showed no abnormalities. This examination does not seem to be a priority in this context, especially since it adds to the cost of patient management. We were also able to observe that the two hospitalizations that occurred during abemaciclib treatment were not directly and solely related to the increase in SeCr. Indeed, these patients had a well-known major gastrointestinal toxicity induced by abemaciclib (15,22,23) leading to dehydration, a risk factor for acute kidney injury.

In order to discriminate between situations where SeCr is abnormally increased or not, other markers should be used to measure glomerular filtration rate such as iohexol or cystatin-C, which unlike creatinine, are fully filtered at the glomerular level and are therefore not under the influence of active tubular secretion involving the OCT2/MATEs transporters (40). It has been shown that on treatment with abemaciclib, GFR estimated using SeCr decreases, whereas GFR estimated using cystatin-C and iohexol clearance did not change (40). In the MONARCH-1 study, a *post hoc* analysis showed that increased SeCr was not associated with increased cystatin-C and eGFR-CC was not reduced (21). Despite recommendations to perform cystatin-C assay and eGFR-CC assessment when SeCr increases in patients treated with CDK4/6 inhibitors, these parameters were investigated in our study in only 3 patients (<5%) confirming the absence of renal impairment.

Our study has some limitations. Firstly, the small number of patients in the ribociclib group did not allow a statistical evaluation. Secondly, due to this retrospective study, many data are

missing in the follow-up of the patients. Indeed, sometimes the biological evaluation was not available in the patient's records or was not systematically done every month for abemaciclib. Furthermore, it would have been interesting to study whether creatinine levels returned to baseline at the of CDK4/6 inhibitor treatment in the whole population. This has only been shown in isolated cases. And finally, we did not evaluate the cost of further investigations in our study. Notably, cystatin-C is a good biomarker of GFR under CDK4/6 inhibitors but this test is not reimbursed in France and costs 27 € against 1.62 € for eGFR-Cr (49).

Asymptomatic elevation of SeCr by renal transporters inhibition is increasingly being studied and appears to involve a growing number of anticancer drugs. (17)

Uddin et al. studied the impact of 57 kinase inhibitors on MATE1 transporters *in vitro* and *in vivo*. A total of 37 inhibited MATE1 by more than 80% by a non-competitive and reversible mechanism (46). In addition, tucatinib, a potent HER2-selective tyrosine kinase inhibitor, inhibits OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters. This is demonstrated in the study by Topletz-Erickson et al. by assessing the impact of tucatinib on the pharmacokinetics of metformin, on the renal clearance of iohexol and on cystatin-C-based estimated GFR (50). The same mechanism is observed with olaparib (51). Information on the management of asymptomatic SeCr elevation is available in the summary of product characteristics for some anticancer drugs such as abemaciclib and tucatinib which recommend the use of alternative markers such as cystatin-C or calculated GFR (33,52).

In conclusion, our study shows that the increase in SeCr due to inhibition of the renal transporters OCT2/MATE1/MATE2-K occurs for all three CDK4/6 inhibitors. However, this increase is considerably more frequent for abemaciclib for reasons that are not yet understood. Based on our experience, awareness of this side effect is essential for all healthcare professionals involved in the patient's care for cost-effective follow-up and recommendations for the investigation and management of increased SeCr should be implemented in cooperation with physicians.

Conclusion

Une augmentation de la créatinine sérique et une diminution correspondante du DFG estimé observées lors de l'administration d'un inhibiteur de CDK4/6 peuvent être interprétées à tort comme une altération pathologique de la filtration glomérulaire. Ceci peut alors conduire à des examens peut-être inutiles et coûteux ou à des changements ou modifications thérapeutiques inappropriés. Or cet effet secondaire, retrouvé avec les 3 inhibiteurs de CDK4/6 est dû à l'inhibition de transporteurs rénaux OCT2/MATE1/MATE2-K. Ce phénomène est bien un effet de classe, toutefois, et pour des raisons encore non élucidées à ce jour, cet effet secondaire est bien plus fréquent avec l'abémaciclib qu'avec les deux autres inhibiteurs de CDK4/6. Ainsi, afin d'infirmer un véritable dysfonctionnement rénal et avant d'avoir recours d'emblée à des examens invasifs, d'autres méthodes (non basées sur la créatinine) doivent être utilisées pour mieux estimer la fonction rénale dans ce contexte.

Il paraît donc essentiel de communiquer largement sur cet effet secondaire, parfois méconnu des prescripteurs, et d'informer les différents professionnels intervenant auprès du patient. Parmi les axes d'optimisation, une étroite collaboration médecins/pharmaciens paraît donc indispensable.

BIBLIOGRAPHIE (PARTIE ETUDE RETROSPECTIVE)

1. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 nov 2016;375(20):1925-36.
2. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 10 juin 2022;40(17_suppl):LBA1003-LBA1003.
3. Helwick C. No Overall Survival Benefit Reported With Palbociclib/Letrozole in Advanced Breast Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://ascopost.com/issues/august-10-2022/no-overall-survival-benefit-reported-with-palbociclibletrozole-in-advanced-breast-cancer/>
4. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):425-39.
5. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 15 nov 2018;379(20):1926-36.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1738-48.
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. juill 2018;29(7):1541-7.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 mars 2022;386(10):942-50.
9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2018;19(7):904-15.
10. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):307-16.
11. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2022;28(5):851-9.
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, Laurentiis MD, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 1 août 2021;32(8):1015-24.
13. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. déc 2019;5(1):5.

14. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 janv 2020;6(1):116.
15. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2–, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 1 déc 2020;38(34):3987-98.
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 20 août 2018;36(24):2465-72.
17. Mach T, Qi A, Bouganim N, Trinh E. Targeted Cancer Therapies Causing Elevations in Serum Creatinine Through Tubular Secretion Inhibition: A Case Report and Review of the Literature. *Can J Kidney Health Dis.* 21 juin 2022;9:20543581221106250.
18. Doi T, Hewes B, Kakizume T, Tajima T, Ishikawa N, Yamada Y. Phase I study of single-agent ribociclib in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* janv 2018;109(1):193-8.
19. Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, et al. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. *Cancer Sci.* juin 2016;107(6):755-63.
20. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 1 déc 2016;22(23):5696-705.
21. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR + /HER2 – Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 sept 2017;23(17):5218-24.
22. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 1 sept 2017;35(25):2875-84.
23. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 nov 2017;35(32):3638-46.
24. Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R. The Complexities of Interpreting Reversible Elevated Serum Creatinine Levels in Drug Development: Does a Correlation with Inhibition of Renal Transporters Exist? *Drug Metab Dispos.* 1 sept 2016;44(9):1498-509.
25. Huang KM, Uddin ME, DiGiacomo D, Lustberg MB, Hu S, Sparreboom A. Role of SLC transporters in toxicity induced by anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2020;16(6):493-506.
26. Lepist EI, Ray AS. Renal drug-drug interactions: what we have learned and where we are going. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2012;8(4):433-48.
27. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev.* juill 2013;65(3):944-66.
28. Krishnan S, Ramsden D, Ferguson D, Stahl SH, Wang J, McGinnity DF, et al. Challenges and Opportunities for Improved Drug-Drug Interaction Predictions for Renal OCT2 and MATE1/2-K Transporters. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2022;112(3):562-72.
29. Motohashi H, Inui K ichi. Organic Cation Transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the Human Kidney. *AAPS J.* 22 févr 2013;15(2):581-8.

30. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet.* déc 2020;59(12):1501-20.
31. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
32. [ibrance-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf
33. [verzenios-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_fr.pdf
34. [kisqali-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_fr.pdf
35. Bonilla M, Bashir KA, Jhaveri KD. An elevated serum creatinine in a patient receiving palbociclib. *J Onco-Nephrol.* 1 juin 2021;5(2):133-5.
36. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non–Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* juill 2016;6(7):740-53.
37. Wilson BE, Mok K, Kiely BE, Nguyen R, Moylan E. Association between ribociclib and changes in creatinine in patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Intern Med J.* nov 2019;49(11):1438-42.
38. Gulturk I, Yilmaz M, Ozmen A, Tacar SY, Erdal GS, Tural D. Ribociclib induced acute kidney injury: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* déc 2021;27(8):2023-6.
39. Maeda A, Irie K, Hashimoto N, Fukushima S, Ando H, Okada A, et al. Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: a preliminary report. *Invest New Drugs.* févr 2021;39(1):272-7.
40. Chappell JC, Turner PK, Pak YA, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, et al. Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2019;105(5):1187-95.
41. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci.* 1 sept 2020;21(17):6350.
42. Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine - Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *médecine/sciences.* 1 janv 2014;30(1):82-92.
43. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* nov 2016;33(11):1536-43.
44. Lagampan C, Poovorawan N, Parinyanitikul N. Lactic acidosis, a potential toxicity from drug-drug interaction related to concomitant ribociclib and metformin in preexisting renal insufficiency: A case report. *Cancer Rep Hoboken NJ.* août 2022;5(8):e1575.
45. Pellegrinotti M, Fimognari FL, Franco A, Repetto L, Pastorelli R. Erlotinib-induced hepatitis complicated by fatal lactic acidosis in an elderly man with lung cancer. *Ann Pharmacother.* mars 2009;43(3):542-5.

46. Uddin ME, Talebi Z, Chen S, Jin Y, Gibson AA, Noonan AM, et al. In Vitro and In Vivo Inhibition of MATE1 by Tyrosine Kinase Inhibitors. *Pharmaceutics*. 25 nov 2021;13(12):2004.
47. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of Tyrosine Kinase Inhibitors with Organic Cation Transporters and Multidrug and Toxic Compound Extrusion Proteins. *Mol Cancer Ther*. 8 mars 2011;10(3):531-9.
48. Dürr P, Schlichtig K, Kelz C, Deutsch B, Maas R, Eckart MJ, et al. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2021;39(18):1983-94.
49. Manuel de Prélèvement - Recherche [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/ResultNew.aspx>
50. Topletz-Erickson AR, Lee AJ, Mayor JG, Rustia EL, Abdulrasool LI, Wise AL, et al. Tucatinib Inhibits Renal Transporters OCT2 and MATE Without Impacting Renal Function in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. avr 2021;61(4):461-71.
51. Bruin M a. C, Korse CM, van Wijnen B, de Jong VMT, Linn SC, van Triest B, et al. A real or apparent decrease in glomerular filtration rate in patients using olaparib? *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2021;77(2):179-88.
52. tukysa-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_fr.pdf

BIBLIOGRAPHIE (PARTIE GENERALITES)

1. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
2. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. mai 2021;71(3):209-49.
4. Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
5. European Cancer Information System [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
6. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine (1989-2018) - Les données sur les cancers [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine>
7. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018. [Internet]. Disponible sur: lesdonnees.e-cancer.fr
8. Facteurs de risque - Cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
9. refces_k_du_sein_vf.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
10. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoc/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>
11. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoc/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>
12. Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque
13. Diagnostic d'un cancer du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
14. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr

15. Référence Sein (principes de prise en charge) [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge>
16. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v8-30.
17. Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Npj Precis Oncol.* déc 2018;2(1):4.
18. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta.* déc 2010;411(23-24):1869-74.
19. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther.* sept 2014;10(3):506-11.
20. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;3.
21. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein non invasifs [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-non-invasifs.html/>
22. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein invasifs [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-invasifs.html/>
23. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - La classification biomoléculaire [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomol-culaire-pam50.html/>
24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* août 2015;26(8):1533-46.
25. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer du sein triple négatif [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3338759/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif
26. TRODELVY - (sacituzumab govitecan) - Cancer du sein triple négatif [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341351/fr/trodelvy-sacituzumab-govitecan-cancer-du-sein-triple-negatif
27. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La chirurgie [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chirurgie.html/>
28. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
29. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La radiothérapie [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html/>
30. Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>

31. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
32. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - L'hormonothérapie [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/lhormonotherapie.html/>
33. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actual Pharm.* 1 sept 2018;57(578, Supplement):8-11.
34. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* août 2019;30(8):1194-220.
35. [referentiel-senorif-2021-2022.pdf](https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf) [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
36. Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero JM, Cottu P. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. *Bull Cancer (Paris).* 1 sept 2021;108(9):843-54.
37. Fassl A, Geng Y, Sicinski P. CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science.* 14 janv 2022;375(6577):eabc1495.
38. Dieras V, Pierga JY, Sablin MP. Inhibiteurs de CDK 4/6 et cancers du sein métastatiques hormonodépendants - La lettre du Cancérologue / N°8 sept 2016 [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ressources/inhibiteurs-cdk-4-6-cancers-sein-metastatiques-hormonodependants-figure-1>
39. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci.* 1 sept 2020;21(17):6350.
40. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet.* déc 2020;59(12):1501-20.
41. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* avr 2016;17(4):425-39.
42. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1925-36.
43. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 20 août 2018;36(24):2465-72.
44. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2018;19(7):904-15.
45. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 3 nov 2016;375(18):1738-48.

46. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR + /HER2 - Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 sept 2017;23(17):5218-24.
47. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 1 sept 2017;35(25):2875-84.
48. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 nov 2017;35(32):3638-46.
49. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 1 déc 2020;38(34):3987-98.
50. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 30 juin 2016;6(7):740-53.
51. [ibrance-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf
52. [verzenios-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_fr.pdf
53. [kisqali-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_fr.pdf
54. Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* oct 2014;32(5):825-37.
55. O'Brien N, Conklin D, Beckmann R, Luo T, Chau K, Thomas J, et al. Preclinical Activity of Abemaciclib Alone or in Combination with Antimitotic and Targeted Therapies in Breast Cancer. *Mol Cancer Ther.* 1 mai 2018;17(5):897-907.
56. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 10 janv 2019;37(2):105-14.
57. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* déc 2020;31(12):1623-49.
58. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 10 juin 2022;40(17_suppl):LBA1003-LBA1003.
59. Helwick C. No Overall Survival Benefit Reported With Palbociclib/Letrozole in Advanced Breast Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://ascopost.com/issues/august-10-2022/no-overall-survival-benefit-reported-with-palbociclibletrozole-in-advanced-breast-cancer/>

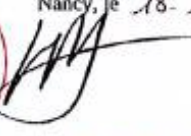
60. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 15 nov 2018;379(20):1926-36.
61. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* juill 2018;29(7):1541-7.
62. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 10 mars 2022;386(10):942-50.
63. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 25 juill 2019;381(4):307-16.
64. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021 – Oncologie Mammaire - LeCancer.fr [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://lecancer.fr/congres/sabcs-2021-sein/>
65. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2022;28(5):851-9.
66. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, Laurentiis MD, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 1 août 2021;32(8):1015-24.
67. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer.* déc 2019;5(1):5.
68. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 janv 2020;6(1):116.
69. Jacqueroux E. Rôles des transporteurs ABC dans la variabilité pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs : approche in vitro [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2019 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02497620>
70. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2010;9(3):215-36.
71. Huang KM, Uddin ME, DiGiacomo D, Lustberg MB, Hu S, Sparreboom A. Role of SLC transporters in toxicity induced by anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2020;16(6):493-506.
72. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev.* juill 2013;65(3):944-66.
73. Neuheff S, Ungell AL, Zamora I, Artursson P. pH-Dependent Bidirectional Transport of Weakly Basic Drugs Across Caco-2 Monolayers: Implications for Drug–Drug Interactions. *Pharm Res.* 1 août 2003;20(8):1141-8.
74. Organic Cation Transporter 2 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/organic-cation-transporter-2>

75. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, Bile Acid, and Cholesterol Transporters: Function and Regulation. *Pharmacol Rev.* mars 2010;62(1):1-96.
76. Koepsell H, Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch.* févr 2004;447(5):666-76.
77. Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and Physiological Functions of the Polyspecific Organic Cation Transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). *J Pharmacol Exp Ther.* 1 janv 2004;308(1):2-9.
78. Gautron S, Pietranscosta N. Les transporteurs de cations organiques, nouvelles cibles thérapeutiques contre la dépression. *médecine/sciences.* 1 août 2020;36(8-9):703-5.
79. Koepsell H. Organic Cation Transporters in Health and Disease. *Pharmacol Rev.* janv 2020;72(1):253-319.
80. Yonezawa A, Inui K ichi. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. *Br J Pharmacol.* déc 2011;164(7):1817-25.
81. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* juin 2013;34(2-3):413-35.
82. Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R. The Complexities of Interpreting Reversible Elevated Serum Creatinine Levels in Drug Development: Does a Correlation with Inhibition of Renal Transporters Exist? *Drug Metab Dispos.* 1 sept 2016;44(9):1498-509.
83. Uddin ME, Talebi Z, Chen S, Jin Y, Gibson AA, Noonan AM, et al. In Vitro and In Vivo Inhibition of MATE1 by Tyrosine Kinase Inhibitors. *Pharmaceutics.* 25 nov 2021;13(12):2004.
84. Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, Arioka S, Omote H, Moriyama Y. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 déc 2005;102(50):17923-8.
85. Koepsell H. Update on drug-drug interaction at organic cation transporters: mechanisms, clinical impact, and proposal for advanced *in vitro* testing. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 3 juin 2021;17(6):635-53.
86. Lepist EI, Ray AS. Renal drug-drug interactions: what we have learned and where we are going. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2012;8(4):433-48.
87. Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, Inui KI. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters. *Biochem Pharmacol.* 15 juill 2007;74(2):359-71.
88. Mikkaichi T, Suzuki T, Onogawa T, Tanemoto M, Mizutamari H, Okada M, et al. Isolation and characterization of a digoxin transporter and its rat homologue expressed in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 mars 2004;101(10):3569-74.
89. Bleasby K, Castle JC, Roberts CJ, Cheng C, Bailey WJ, Sina JF, et al. Expression profiles of 50 xenobiotic transporter genes in humans and pre-clinical species: a resource for investigations into drug disposition. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* nov 2006;36(10-11):963-88.
90. Krishnan S, Ramsden D, Ferguson D, Stahl SH, Wang J, McGinnity DF, et al. Challenges and Opportunities for Improved Drug-Drug Interaction Predictions for Renal OCT2 and MATE1/2-K Transporters. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2022;112(3):562-72.
91. Motohashi H, Inui K ichi. Organic Cation Transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the Human Kidney. *AAPS J.* 22 févr 2013;15(2):581-8.

92. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
93. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2022 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-55/la-cystatine-c-peut-elle-remplacer-la-creatinine-comme-marqueur-du-taux-de-filtration-glomerulaire>
94. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
95. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. Clin Cancer Res. 1 déc 2016;22(23):5696-705.
96. Doi T, Hewes B, Kakizume T, Tajima T, Ishikawa N, Yamada Y. Phase I study of single-agent ribociclib in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Sci. janv 2018;109(1):193-8.
97. Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, et al. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. Cancer Sci. juin 2016;107(6):755-63.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/10/2022

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : BECK Marine. <u>Sujet</u> : Impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur la créatinine sanguine <u>Jury</u> : Président : Béatrice Demore, Enseignant-chercheur. Directeur : Nelly Etienne-Selloum, Enseignant-chercheur. Juges : Béatrice Demore, Enseignant-chercheur. Mathieu Cotton, Pharmacien. Thierry Petit, Oncologue.	Vu, Directeur de thèse : Nelly Etienne-Selloum, visa de validation le 30/09/2022. Président de jury : Béatrice Demore, visa de validation le 30/09/2022. Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 02/10/2022.
Vu et approuvé, Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, Pr. Raphaël DUVAL Nancy, le 14. 10. 22 	Vu, La Présidente de l'Université de Lorraine, Hélène BOULANGER Nancy, le 18. 10. 22   N° d'enregistrement : 12761 C

N° d'identification : 12761C

TITRE

**Impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur la créatininémie :
Etude rétrospective au sein de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe**

Thèse soutenue le 25 octobre 2022 à la faculté de pharmacie de Strasbourg

Par Marine Beck, née le 04 mars 1995

Une étude rétrospective a été menée au sein de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) afin d'évaluer en conditions de vie réelle l'impact des 3 inhibiteurs de CDK4/6 sur la créatininémie. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la fréquence et la sévérité de l'augmentation de la créatinine ainsi que les conséquences qui ont pu en découler sur la prise en charge du patient et si certains facteurs (âge, DFG initial, etc) pouvaient être associés à une fréquence plus élevée d'augmentation de la créatinine.

Notre étude permet de mettre en évidence que l'augmentation de la créatininémie due à l'inhibition des transporteurs rénaux OCT2/MATE1/MATE2-K est observée avec les 3 inhibiteurs de CDK4/6. Toutefois, une fréquence plus élevée est à noter concernant l'abémaciclib.

De manière institutionnelle, la sensibilisation à cet effet secondaire est essentielle pour tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient. Des recommandations concernant la gestion de l'augmentation de la créatininémie devront être mises en place en collaboration avec les médecins.

MOTS CLES : INHIBITEURS DE CDK4/6 ; AUGMENTATION CREATININEMIE ; TRANSPORTEURS RENAUX OCT2/MATE1/MATE2-K

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM	Faculté de pharmacie, Illkirch-Graffenstaden	Expérimentale ☒ Bibliographique ☐ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle