



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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE UTILISES
DANS LES TUMEURS SOLIDES : PROPOSITION DE
FICHES D'UTILISATION PRATIQUE DESTINEES A
L'EQUIPE OFFICINALE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 27 mai 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Delphine CHAPELLE**
née le 05 novembre 1985 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Professeur Jean-Louis MERLIN, Unité de Biologie des Tumeurs, CAV

Juges : Docteur Béatrice DEMORE, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Nancy
Docteur Fadila CHERGUI, Pharmacien, CAV
Docteur Monique DURAND, Pharmacien, Présidente du CROP

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Bertrand RIHN

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS*Section CNU***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Louis MERLIN	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAZ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorcer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé 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 CONSIDERES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse,

Madame Béatrice DEMORE,

Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet et d'avoir consacré de votre temps à encadrer ce travail. Vos directives et votre aide ont été précieuses. Travailler avec vous est un réel plaisir, votre pertinence et votre rigueur sont des valeurs qui me sont chères. J'espère que ce travail sera digne de votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir aidée à améliorer et à valoriser mon travail. Merci pour votre gentillesse, votre compétence et la qualité de vos enseignements. Trouvez dans ce travail le témoignage de mon estime et de ma profonde gratitude.

A mon jury,

Madame Fadila CHERGUI,

Je vous remercie d'avoir accepté si spontanément de faire partie de ce jury. J'espère que vous appréciez ce travail. Qu'il soit la preuve de toute ma reconnaissance.

Madame Monique DURAND,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Soyez assurée de ma sincère et respectueuse considération.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue, à votre manière, tout au long de mon parcours,

Pour m'avoir supportée à chaque session d'examens,

Pour m'avoir permis de réussir ces études,

Pour avoir été présents dans les moments difficiles,

Pour m'avoir encouragée dans mes projets,

Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises,

Pour le courage et la persévérance que vous m'avez inculqués,

Pour les merveilleux moments vécus à vos côtés, ce sont ceux qui restent,

Pour la jeune femme que je suis, heureuse et épanouie,

J'espère vous avoir rendus fiers. Trouvez en ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

A mes sœurs, Nathalie et Sophie, la retenue m'empêche trop souvent de vous dire combien je tiens à vous.

A Emilien, sans qui je n'aurais peut-être pas réussi ce parcours. Tu m'as encouragée depuis la première année, tu m'as aidée lorsque j'en avais besoin et tu as enduré chacun de mes examens comme si tu le passais toi-même. Merci pour ton soutien inconditionnel et ta patience.

A tous mes grands-parents, que j'ai la chance d'avoir à mes côtés ; à mon Papi et ma Mamie, merci pour votre soutien, votre compréhension, votre générosité. Avec tout mon amour.

A Aurélien, pour ta gentillesse et tes compétences scientifiques et informatiques.

A Laura, pour ta fidélité, pour toutes nos grandes discussions et pour tout ce que l'avenir nous réserve. Ton amitié m'est précieuse, même si je ne le dis jamais, et j'espère que le temps et la distance nous garderont soudées.

A Cécile et Aline, mes consœurs des Deux Alpes et amies. Merci pour cette saison d'hiver passée ensemble, pour nos innombrables apéritifs et soirées, mouvementés par nos doutes et nos joies.

A mes amis de fac, parce que vous êtes la touche de douceur, de plaisir et d'insouciance de ces années d'études.

A toute l'équipe de la pharmacie Hantelle pour m'avoir accueillie depuis la quatrième année et m'avoir formée à mon métier de pharmacien. A Patrick et Dominique, pour m'avoir accordé votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Jalet pour m'avoir accueillie dans son officine pour mon stage de sixième année. Vous m'avez permis de compléter ma formation et avez toujours fait preuve d'une grande compréhension et d'une grande implication dans le déroulement de mon stage. Pour tout cela, je vous exprime ici ma profonde et sincère gratitude.

A toute l'équipe du Glacier et des Bleuets aux Deux Alpes. A Pierre et Danielle, pour votre accueil si chaleureux, j'ai beaucoup appris cet hiver grâce à vous, tant sur le plan professionnel que de l'épanouissement personnel. Merci pour votre confiance, je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A tous ceux qui comptent pour moi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	4
TABLE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	7
INTRODUCTION.....	10
Partie I : Cancérologie, thérapie ciblée et inhibiteurs d'angiogenèse.....	11
I. Définition	11
II. Cancérogénèse	11
III. Fréquence et répartition des cancers	12
IV. Origine génique du cancer	13
V. Métastases	14
VI. Traitement des cancers - stratégie pluridisciplinaire.....	14
VII. Les cibles thérapeutiques.....	16
VII.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase.....	16
<i>VII.1.1. Définition</i>	16
<i>VII.1.2. Structure</i>	16
<i>VII.1.3. Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase</i>	17
<i>VII.1.4. HER : Human Epidermal Growth Factor Receptors</i>	17
VII.1.4.1. Famille HER	17
VII.1.4.2. Structure schématique des récepteurs HER	18
VII.1.4.3. Mécanismes d'activation de HER et voies de signalisation.....	19
VII.1.4.4. HER comme cible biologique du cancer.....	22
VII.2. L'angiogenèse	26
<i>VII.2.1. Définition</i>	26

<i>VII.2.2. le VEGF</i>	28
VII.2.2.1. Définition	28
VII.2.2.2. Ciblage pharmacologique des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)	28
<i>VII.2.3. mTOR</i>	29
VII.2.3.1. Définition	29
VII.2.3.2. Signalisation cellulaire.....	29
VII.2.3.3. Rôle de mTOR dans l'angiogenèse tumorale	31
VIII. Thérapie ciblée	32
VIII.1. Anticorps monoclonaux (<i>Acmo</i>) : (<i>suffixe -mab</i>)	33
<i>VIII.1.1. HER1</i>	33
<i>VIII.1.2. HER2</i>	34
<i>VIII.1.3. VEGF</i>	34
VIII.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase (<i>TKI</i>) : (<i>suffixe -tinib</i>)	35
<i>VIII.2.1. Définition des inhibiteurs de tyrosine kinase</i>	35
<i>VIII.2.2. Particularités des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase</i>	35
<i>VIII.2.3. Limites</i>	35
<i>VIII.2.4. HER</i>	36
<i>VIII.2.5. VEGF</i>	36
<i>VIII.2.5.1. Les molécules du ciblage des récepteurs du VEGF</i>	37
<i>VIII.2.5.2. Prise en charge des effets indésirables</i>	37
<i>VIII.2.5.3. Surveillance dans le suivi d'un traitement anti-angiogène</i>	40
<i>VIII.2.6. mTOR</i>	41
Partie II : Utilisation des anticancéreux	43
I. IRESSA® - Géfitinib (AstraZeneca)	43
II. TARCEVA® - Erlotinib (Roche).....	47
III. TYVERB® - Lapatinib (GlaxoSmithKline)	52
IV. SUTENT® - Sunitinib (Pfizer).....	56

V. NEXAVAR® - Sorafénib (Bayer).....	60
VI. VOTRIENT® - Pazopanib (GlaxoSmithKline)	64
VII. AFINITOR® - Evérolimus (Novartis)	67
VIII. TORISEL® - Temsirolimus (Wyeth)	71
CONCLUSION	75
ANNEXE 1 : FICHES PHARMACIEN	77
FICHE PHARMACIEN IRESSA®	78
FICHE PHARMACIEN TARCEVA®	81
FICHE PHARMACIEN TYVERB®	86
FICHE PHARMACIEN SUTENT®	90
FICHE PHARMACIEN NEXAVAR®	94
FICHE PHARMACIEN VOTRIENT®	97
FICHE PHARMACIEN AFINITOR®	100
FICHE PHARMACIEN TORISEL®	103
ANNEXE 2 : FICHES PATIENT	107
FICHE PATIENT IRESSA®	108
FICHE PATIENT TARCEVA®	110
FICHE PATIENT TYVERB®	114
FICHE PATIENT SUTENT®	117
FICHE PATIENT NEXAVAR®	120
FICHE PATIENT VOTRIENT®	122
FICHE PATIENT AFINITOR®	124
FICHE PATIENT TORISEL®	126
BIBLIOGRAPHIE	129
SITES INTERNET.....	137

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Evolution des taux de mortalité par cause chez les hommes et chez les femmes entre 1950 et 2000 (source : INSEE)	13
Figure 2 : Les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (d'après Hanahan D, Weinberg RA, 2000).....	14
Figure 3 : Structure générale d'un récepteur à activité tyrosine kinase	16
Figure 4 : L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase.....	17
Figure 5 : Les quatre récepteurs HER et leurs ligands.....	18
Figure 6 : Structure des récepteurs de la famille HER.....	18
Figure 7 : Formation d'hétérodimères de récepteurs HER	19
Figure 8 : Cycle d'activation des récepteurs HER (d'après Rowinsky EK, 2001).....	20
Figure 9 : Les voies de transduction du signal des MAP kinases et de la PI3 kinase (d'après Lin NU, Winer EP, 2004)	21
Figure 10 : Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de l'activation des récepteurs HER dans les tumeurs (d'après Rowinsky EK, 2003).....	23
Figure 11 : Les mécanismes d'amplification du signal par les hétérodimères formés avec HER2 (d'après Rowinsky EK, 2003)	25
Figure 12 : Evénements cellulaires et acteurs moléculaires des deux phases de l'angiogenèse (Feige JJ, 2009).....	27
Figure 13 : La néo-vascularisation permet à une tumeur de se développer et de disséminer (Bergers G <i>et al</i> , 2002).....	27
Figure 14 : Voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR et anomalies possibles de cette voie rencontrées dans les tumeurs (Dreyer C <i>et al</i> , 2008).....	30
Figure 15 : Effet de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR sur la néo-angiogenèse tumorale et effet inhibiteur de l'angiogenèse par les "rapalogues" (Dreyer C <i>et al</i> , 2008)	31
Figure 16 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase (Milano G, 2008).....	32
Figure 17 : Structure générale des anticorps monoclonaux (Milano G, 2008, d'après Osbourn J, Jermutus L, Duncan A, 2003 et QU Z <i>et al</i> , 2005).....	33

Figure 18 : Croissance vasculaire et musculaire du myocarde en réponse à une pression artérielle élevée (Lévy BI, 2006).....	39
Figure 19 : Schéma de diminution posologique à suivre en cas d'effets indésirables observés après administration de Tarceva [®] (d'après RCP Tarceva [®])	48
Figure 20 : Cycle de traitement par Tyverb [®] + capécitabine (d'après RCP Tverb [®])	53

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Expression de HER1 dans différentes localisations tumorales (d'après Monnier L <i>et al</i> , 2004).....	24
Tableau 2 : Effets de substances actives sur l'évérolimus et conduite à tenir en cas d'administration concomitante	69

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

-A-

Acmo : anticorps monoclonal
ADP : adénosine diphosphate
Akt : protéine kinase B
ALAT : alanine aminotransférase
API : affection pulmonaire interstitielle
ARNm : acide ribonucléique messager
ASAT : aspartate aminotransférase
AT1 : angiotensine n°1, récepteur à l'angiotensine II
ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral

-B-

BCRP : breast cancer resistance protein
BRCA1 : breast cancer 1, cancer du sein n°1

-C-

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CHC : carcinome hépatocellulaire
CHU : centre hospitalo-universitaire
CLCC : centre de lutte contre le cancer
CR : carcinome rénal
CYP : cytochrome P450

-E-

ECG : électrocardiogramme
EGF : epidermal growth factor
EGFR : epidermal growth factor receptor = ErbB1 = HER1
EMEA : european medicines agency (agence européenne des médicaments)
Erb : erythroblastoma

-F-

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
FQF : fibroblastic growth factor

-G-

GIST : gastro intestinal stromal tumor : tumeur stromale gastro-intestinale

-H-

HAS : haute autorité de santé

HER : human epidermal growth factor receptor

HGF : hepatocyte growth factor

HIF : hypoxia-inducible factor

HPV : human papilloma virus

HTA : hypertension artérielle

-I-

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGF1 : insulin like growth factor 1

INCa : institut National du Cancer

INR : international normalized ratio

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

InVS : institut de veille sanitaire

IPP : inhibiteur de pompe à protons

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineuse

-K-

KRAS : kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue

-L-

LCM : lymphome des cellules du manteau

LP : libération prolongée

-M-

MAPK : mitogen activated protein kinase

mRCC : metastatic renal cell carcinoma

mTOR : mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères

mTORC1 : mammalian target of rapamycin complex 1

mTORC2 : mammalian target of rapamycin complex 2

-N-

NFS : numération formule sanguine
NO : monoxyde d'azote

-O-

OMEDIT : observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

-P-

PDGF : platelet-derived growth factor
PgP : p-glycoprotéine
PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase
pO₂ : pression partielle en oxygène

-R-

RB1 : rétinoblastome 1
RCC : renal cell carcinoma
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RCYN : réseau cancer Yvelines nord
RTK : récepteur à activité tyrosine kinase

-T-

TK : tyrosine kinase
TKI : tyrosine kinase inhibitor
TOR : target of rapamycin
TP : temps de prothrombine
TSH : thyroid stimulating hormone

-U-

UV : ultraviolets

-V-

VEGF : vascular endothelial growth factor
VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

Depuis 2005, les cancers sont la première cause de mortalité en France, tous sexes confondus. C'est dire l'enjeu que représente leur prise en charge, qui incluait chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie cytotoxique et qui peut désormais s'appuyer sur les thérapies ciblées.

Car si la chimiothérapie a recours à des molécules non spécifiques de la tumeur mais qui détruisent toutes les cellules en prolifération de l'organisme, les thérapies moléculaires ciblées, elles, sont des molécules capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogenèse et la progression des cellules tumorales. Ainsi il existe des moyens thérapeutiques plus efficaces et qui génèrent beaucoup moins d'effets indésirables.

Ce qui est visé, c'est la tumeur dans son environnement, c'est-à-dire les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales vasculaires indispensables à la croissance de la tumeur, et non plus la totalité des cellules en développement de l'organisme.

Dans une première partie, nous rappellerons quelques généralités de cancérologie et nous détaillerons ce qu'est une cible, quelles cibles sont visées et enfin quels sont les différents moyens thérapeutiques dirigés contre elles.

Puis, dans une seconde partie, nous nous attacherons à éclaircir ce que le pharmacien d'officine doit connaître quant à huit inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans le traitement de tumeurs solides :

Iressa® (géfitinib), Tarceva® (erlotinib), Tyverb® (lapatinib), tous trois dirigés contre HER ; Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafénib) et Votrient® (pazopanib), qui visent le VEGF ; et enfin Afinitor® (évérolimus) et Torisel® (temsirolimus), qui ciblent mTOR.

Partie I : Cancérologie, thérapie ciblée et inhibiteurs d'angiogenèse

I. Définition

« Un cancer est une tumeur maligne formée par la prolifération désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe » (Dictionnaire Larousse).

II. Cancérogénèse

Il s'agit d'un processus par étapes, long, multifactoriel, sans symptomatologie clinique (il n'y a pas de signes cliniques tant que le fonctionnement de l'organe n'est pas altéré).

Facteurs héréditaires :

- Gène RB1 impliqué dans le rétinoblastome : seul cancer « héréditaire » : 100% de risque si on a les deux gènes mutés.
- Gène BRCA1 dans le cancer du sein.

Chaque mutation d'un gène favorise la suivante, donc si on hérite de gènes mutés, cela fait gagner du temps à l'avancée de la maladie.

Carcinogènes chimiques :

- Tabac (plus de 50 carcinogènes, il est responsable de plus de 35% des cancers). Une dose double implique un risque double, tandis qu'une durée double multiplie le risque par vingt !
 - Alcool : on observe une synergie entre l'alcool et le tabac.
 - L'amiante, mise en cause dans le développement du mésothéliome pleural.

Carcinogènes physiques :

- Radiations ionisantes (rayons X).
- Rayons UV B.
- Champs magnétiques.

Carcinogènes hormonaux :

- Œstrogènes et cancer du sein.
- TSH et cancer de la thyroïde.

Carcinogènes vitaux :

Ils sont mis en cause dans 15 à 18% des cancers.

- Deux localisations représentent à elles-seules 80% des cancers viro-induits : le cancer du col utérin (HPV) et le cancer hépatocellulaire (VHB / VHC).
- *Helicobacter pilori* et cancer de l'estomac.

Alimentation :

- Alimentation et cancers digestifs :

→ Estomac (aliments salés, fumés, nitrites, nitrosamines).

→ Colon (aliments riches, graisses animales).

Il y a une relation quasi linéaire entre la consommation de viande et l'incidence du cancer colorectal.

→ Foie (contamination des arachides par des moisissures : aflatoxines).

- Alimentation et cancers hormono-dépendants :

Les cancers du sein et de l'endomètre sont fortement liés à la surcharge pondérale.

→ Aromatisation des graisses corporelles.

→ Hyperœstrogénie.

Ainsi, l'alimentation explique certainement un pourcentage important de la variation de la fréquence des cancers entre pays, entre sous-populations ou dans les populations migrantes.

Recommandations :

- Il faut réduire la consommation de graisses, surtout de type saturé.
- Parallèlement, il est conseillé d'augmenter la consommation de fruits et légumes.
- Si l'effet de ces recommandations n'est pas certain en ce qui concerne la prévention des cancers, elles auront en tout cas pour effet de prévenir les maladies cardio-vasculaires.

III. Fréquence et répartition des cancers

La France comptait 63.9 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2008.

Cette même année, on a recensé 828 400 naissances et 542 600 décès [1].

Les **cancers** représentent désormais la **première cause de mortalité en France** (tous sexes confondus) avec 157 812 morts, soit 30% des décès en 2008 : le cancer du poumon est le plus meurtrier, suivi du cancer colorectal et du cancer du sein [2].

- Les cancers représentent la première cause de décès chez les hommes : 92 169 morts en 2008 ;
- Ils sont la deuxième cause de décès chez les femmes, derrière les maladies cardio-vasculaires : 65 643 morts en 2008 [3, 4].

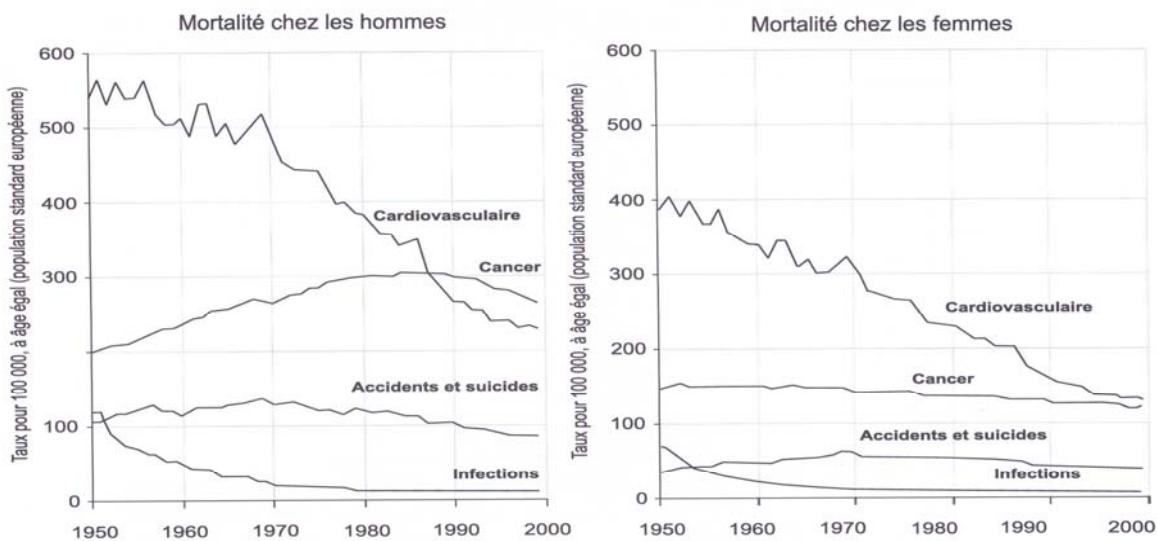


Figure 1 : Evolution des taux de mortalité par cause chez les hommes et chez les femmes entre 1950 et 2000
(source : INSEE)

Les maladies cardio-vasculaires sont passées en seconde position avec 146 127 morts enregistrés soit 28% des décès : cardiopathies ischémiques, AVC, insuffisance cardiaque [3].

IV. Origine génique du cancer

L'organisme est constitué de trente milliards de cellules et chaque groupe de cellules régule la prolifération des autres.

Les cellules saines se divisent « par ordre » des cellules environnantes.

Les cellules cancéreuses vivent en autarcie :

- Elles échappent au contrôle des autres cellules (indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération, autosuffisance en signaux de croissance),
- Elles ignorent les signaux qui limitent la prolifération (insensibilité aux signaux antiprolifératifs ; perte des capacités de mort cellulaire programmée ou apoptose),
- Elles n'obéissent qu'à leur propre programme de réPLICATION (potentiel illimité de réPLICATION),
- Elles s'échappent de leur site d'origine,

- Elles migrent vers d'autres tissus (développement des capacités d'invasion tissulaire et de dissémination à distance),
- Enfin, elles empêchent le fonctionnement d'organes vitaux.

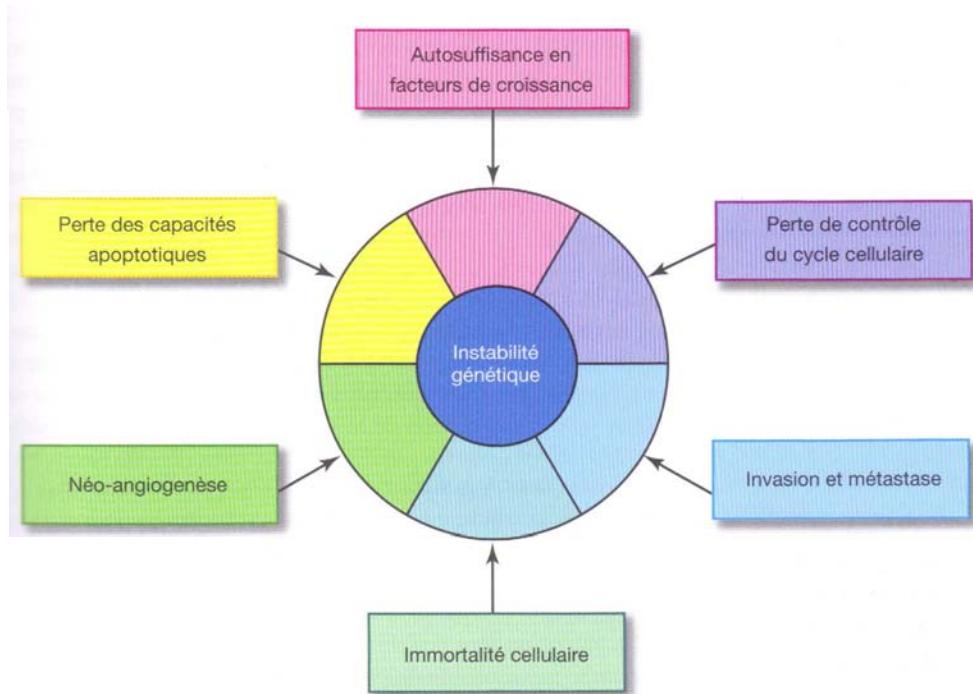


Figure 2 : Les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (d'après Hanahan D, Weinberg RA, 2000)

Transformation maligne :

- Les mutations de certains gènes cellulaires s'accumulent,
- La cellule se divise anormalement,
- Ce phénomène présente une évolution lente (plus de dix voire même vingt ans) avant la détection de la tumeur.

V. Métastases

Une métastase est une tumeur secondaire, due à la dissémination de cellules cancéreuses dans divers tissus.

VI. Traitement des cancers - stratégie pluridisciplinaire

Le but est de détruire toutes les cellules tumorales en prolifération ou quiescentes en évitant, le plus possible, les toxicités, les effets indésirables et en essayant de maintenir la qualité de vie.

La *stratégie thérapeutique* représente le choix et la coordination de plusieurs techniques de traitement pour donner au malade les meilleures chances de guérison avec le minimum de séquelles (risques iatrogène, esthétique et fonctionnel).

- Le diagnostic doit être précis,
- Il faut réaliser un bilan d'extension,
- Il est nécessaire d'anticiper les conséquences de chaque acte et d'estimer les risques,
- L'action doit être concertée au sein d'une bonne organisation hospitalière.

Les abords thérapeutiques de la tumeur incluent :

- La **chimiothérapie**, qui peut être :
 - *Curative* : intensive, ayant pour conséquence aplasie, thrombocytopénie, mucite, alopecie complète, stérilité ;
 - *Néo-adjuvante ou première* : administrée avant tout autre traitement, dans un but de conservation d'organe ;
 - *Adjuvante* : détruire les foyers tumoraux microscopiques après chirurgie, avec ou sans radiothérapie ;
 - *Palliative* : pour améliorer l'état clinique et la qualité de vie en cas de cancer non curable.
- La **chirurgie**, et on distingue plusieurs finalités :
 - *Chirurgie de diagnostic* : réaliser une biopsie ;
 - *Chirurgie de traitement* : exérèse ;
 - *Chirurgie de réduction tumorale, ou néo-adjuvante* (associée à une chimiothérapie adjuvante) : réduire le volume tumoral avant le recours à une autre thérapeutique (chimiothérapie) ;
 - *Chirurgie palliative* : réduire une compression ;
 - *Chirurgie à visée hormonale* : c'est l'ablation d'une glande endocrine dont la sécrétion favorise le développement de la tumeur.
- La **radiothérapie** :
 - *Externe* : utilisation des rayonnements électromagnétiques ou de particules accélérées ;
 - *Interne* : insertion d'implants radioactifs dans le tissu tumoral (utérus, prostate) ;
 - *Médicamenteuse* : injection de substances radioactives (anticorps + émetteur) (thyroïde, lymphomes).

On distingue de même :

- *La radiothérapie curative* : obtenir la guérison du cancer ;
- *La radiothérapie palliative* : freiner l'évolution des cancers non curables ;
- *La radiothérapie symptomatique* : soulager les symptômes associés au développement de la tumeur ou des métastases.

- L'**hormonothérapie**.

VII. Les cibles thérapeutiques

Les altérations spécifiques des cellules tumorales sont des cibles qu'on essaie de viser avec des molécules.

Compte tenu de la **spécificité**, on attend **plus d'efficacité et moins d'effets indésirables**.

VII.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase

VII.1.1. Définition

Il s'agit d'une importante famille de récepteurs membranaires impliqués dans de nombreux processus cellulaires.

Il en existe 18 familles chez les vertébrés.

VII.1.2. Structure

On distingue trois parties essentielles :

- Un **domaine extracellulaire** pour la liaison des médiateurs : EGF, PDGF, IGF1, FGF, HGF ;
- Un **domaine transmembranaire** en hélice alpha ;
- Un **domaine intracellulaire** qui porte des structures enzymatiques de type tyrosine kinase.

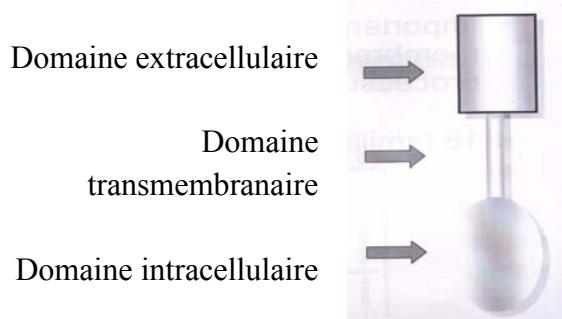


Figure 3 : Structure générale d'un récepteur à activité tyrosine kinase

VII.1.3. Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les kinases catalysent le phosphate de l'ATP vers le –OH d'une tyrosine.

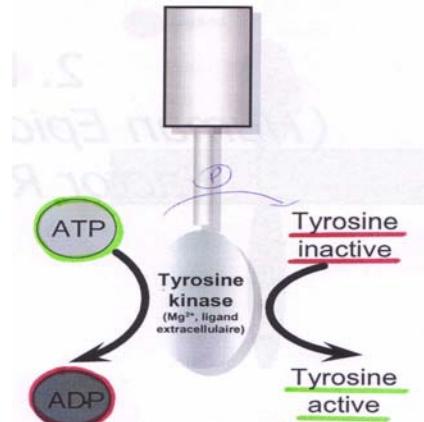


Figure 4 : L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase

Cela déclenche un processus de signalisation intracellulaire qui donne des messages de **croissance, de différenciation ou de prolifération** (Adjeij AA, 2000).

VII.1.4. HER : Human Epidermal Growth Factor Receptors

La famille des récepteurs HER, appelés également récepteurs ErbB, est typique des récepteurs à activité tyrosine kinase (Rowinsky EK, 2003).

Ces récepteurs HER sont exprimés dans un grand nombre de tissus dans lesquels ils jouent un rôle crucial dans les processus de développement, de prolifération et de différenciation (Rowinsky EK, 2001).

« Les données expérimentales ont montré que l'activation anormale des kinases des récepteurs HER joue un rôle fondamental dans le développement et dans la croissance de nombreux cancers humains » (Rowinsky EK, 2003 ; Noonberg SB, Benz CC, 2000).

VII.1.4.1. Famille HER

Il existe quatre récepteurs homologues :

- HER1 (ou EGFR ou ErbB1),
- HER2 (ou cErbB2/neu),
- HER3 (ou ErbB3),
- HER4 (ou ErbB4).

Ces quatre récepteurs ont une structure primaire très semblable (Hubert P, 2006).

L'activation se fait par différents ligands, mais on ne connaît pas de ligand pour HER2.

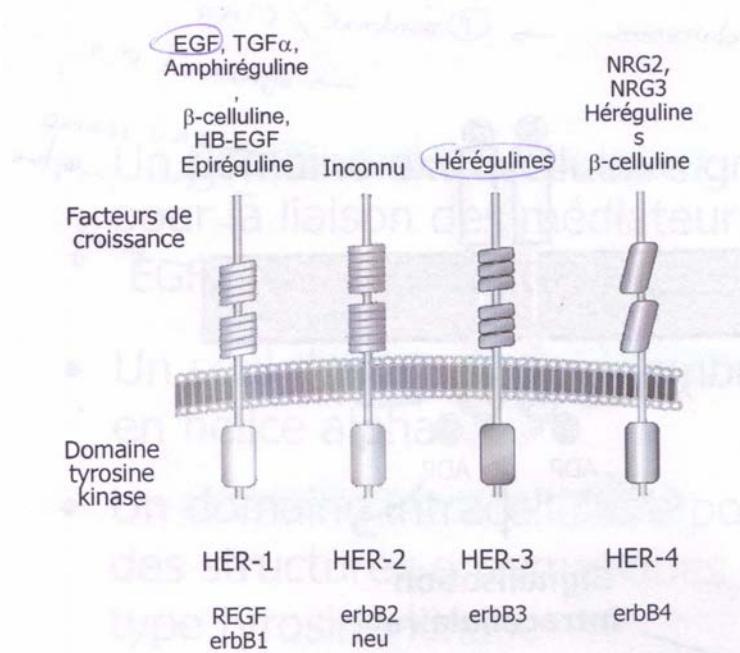


Figure 5 : Les quatre récepteurs HER et leurs ligands

VII.1.4.2. Structure schématique des récepteurs HER

Leur structure est commune à celle des récepteurs à activité tyrosine kinase.

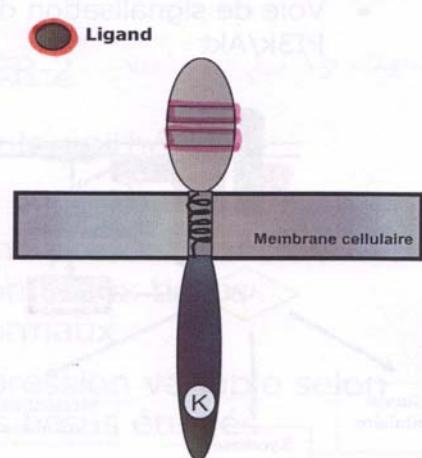


Figure 6 : Structure des récepteurs de la famille HER

VII.1.4.3. Mécanismes d'activation de HER et voies de signalisation

La fixation de ligands sur le domaine extracellulaire des récepteurs HER permet leur activation (Normanno N *et al*, 2003).

Ces ligands sont des peptides de la famille des facteurs de croissance reliés à l'EGF (*epidermal growth factor*).

Quand il n'y a pas de ligand, les récepteurs sont majoritairement sous forme de monomères inactifs (Hubert P, 2006).

La fixation d'un ligand sur un récepteur entraîne un **changement de conformation du domaine extracellulaire ce qui permet l'association de deux monomères**, pour former un **dimère actif** (Hubert P, 2006 ; Lin Nu, Winer EP, 2004).

Les dimères formés sont de deux types selon que l'activation se fait par dimérisation avec un récepteur :

- D'un sous groupe **identique** et dans ce cas il se forme un homodimère (par exemple HER1-HER1) ;
- D'un sous groupe **différent** : on a alors un hétérodimère (par exemple HER1-HER2).

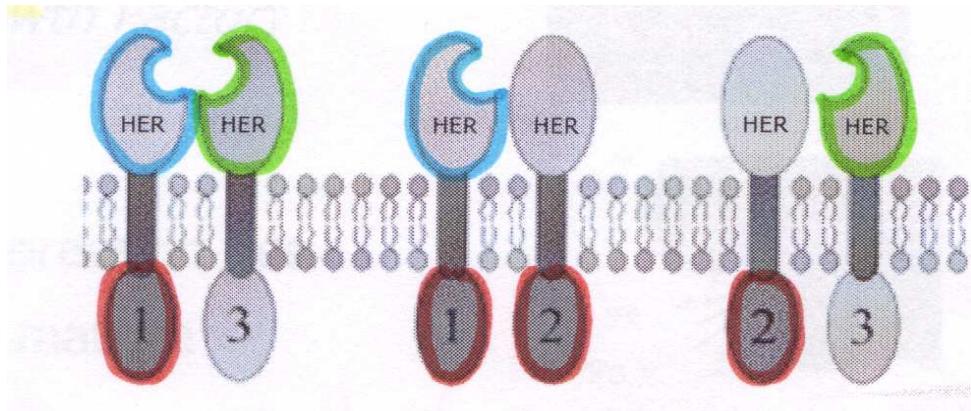


Figure 7 : Formation d'hétérodimères de récepteurs HER

L'activation de la tyrosine kinase induite par la dimérisation va entraîner la phosphorylation de résidus tyrosine présents sur les récepteurs (Monnier L *et al*, 2004 ; Holbro T *et al*, 2003).

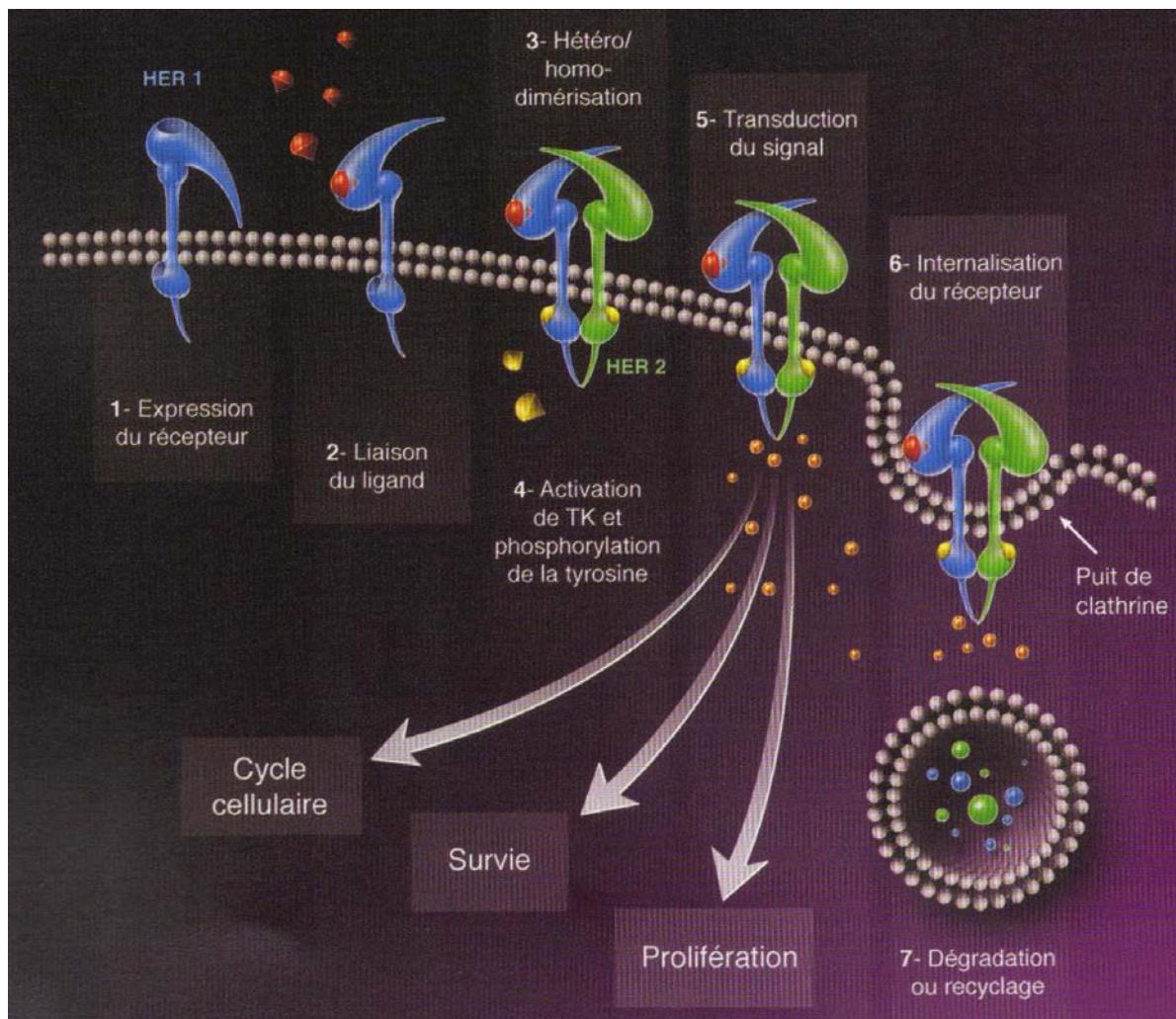


Figure 8 : Cycle d'activation des récepteurs HER (d'après Rowinsky EK, 2001)

De cela découle l'activation de plusieurs voies de signalisation et **les deux voies principales pour la transduction du signal sont la voie des MAP kinases et celle de la PI3 kinase** (Holbro T, Hynes NE, 2004).

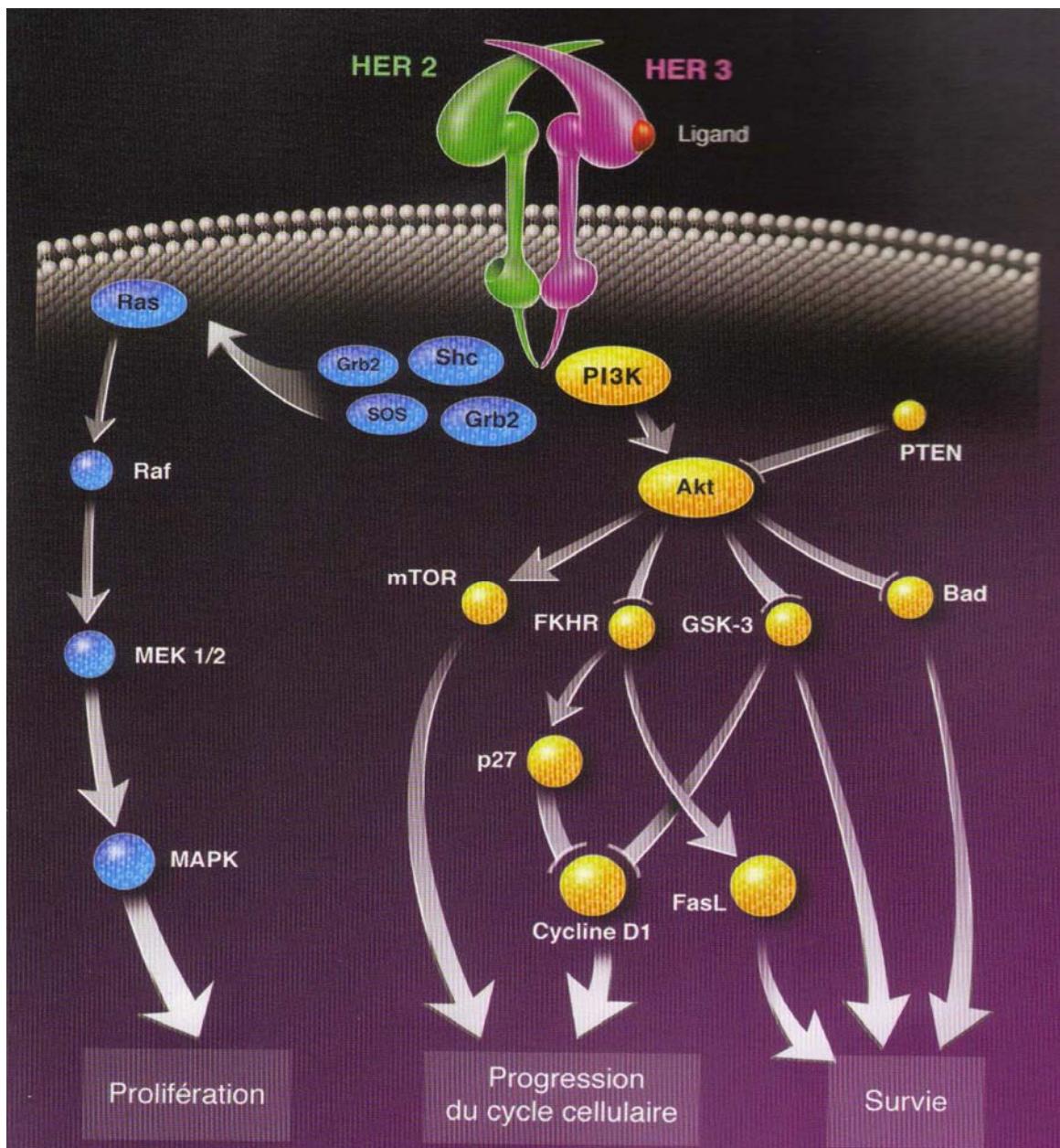


Figure 9 : Les voies de transduction du signal des MAP kinases et de la PI3 kinase (d'après Lin NU, Winer EP, 2004)

Ces deux voies entraînent l'activation de protéines impliquées dans la **prolifération cellulaire**, la **progression du cycle cellulaire** ou encore dans la **survie cellulaire** (Lin NU, Winer EP, 2004).

Cependant, il faut noter que l'amplitude du signal transmis est différente selon les types de dimères, par exemple entre les homodimères et les hétérodimères (Rowinsky EK, 2003).

Ainsi, les dimères formés avec HER2 sont les plus actifs.

Enfin, les récepteurs activés sont internalisés par endocytose pour être dégradés ou recyclés à la surface cellulaire (Rowinsky EK, 2001).

VII.1.4.4. HER comme cible biologique du cancer

« L'activation anormale des récepteurs HER joue un rôle important dans l'initiation et la progression de nombreuses tumeurs » (Rowinsky EK, 2001 ; Adjeij AA, 2000 ; Noonberg SB, Benz CC, 2000).

Différents mécanismes peuvent être responsables de la sur-activation des récepteurs HER :

- ***Surexpression des récepteurs avec ou sans amplification génique :***

La surexpression d'HER2 est retrouvée dans 15 à 25% des cancers du sein selon le stade (Monnier L *et al*, 2004) ; elle est souvent la conséquence de l'amplification du gène codant pour HER2 (Lin NU, Winer EP, 2004).

« Cette surexpression est associée à un risque plus élevé de rechute chez les patientes porteuses de tumeurs avec envahissement ganglionnaire et est corrélée à une plus importante efficacité de la chimiothérapie par anthracyclines » (Ménard S *et al*, 2001 ; Pritchard KI *et al*, 2006).

- ***Surproduction de ligands :***

La coexpression du récepteur et de l'un de ses ligands peut être à l'origine d'une auto-activation par boucle autocrine (Rowinsky EK, 2003).

- ***Mutations des EGF-R, conduisant à leur activation constitutive :***

La mutation la plus fréquente est une délétion du domaine extracellulaire du récepteur HER1 donnant naissance à un récepteur muté EGFRvIII qui est constitutionnellement actif (Monnier L *et al*, 2004 ; Hubert P, 2006).

On retrouve ce « mutant » dans 78% des carcinomes du sein (Lin NU, Winer EP, 2004).

- ***Inhibition de l'internalisation du récepteur*** (Raymond E *et al*, 2000 ; Velu T, 1990 ; Moghal N, Sternberg PW, 1999).

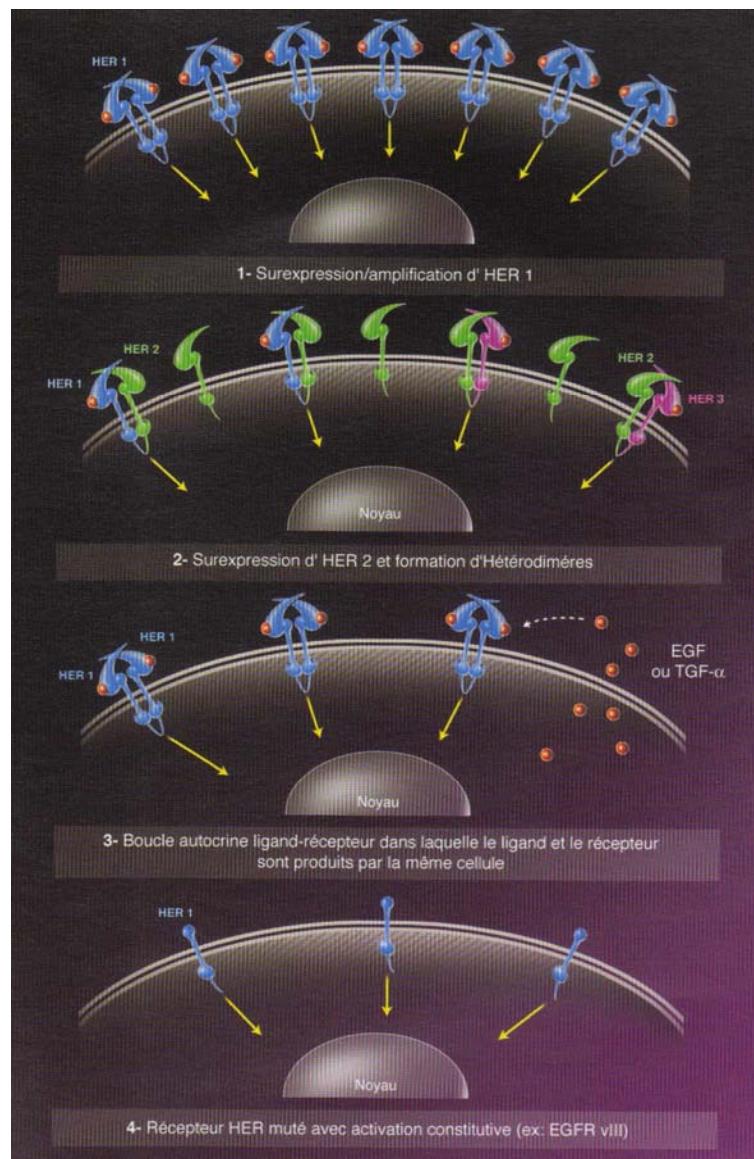


Figure 10 : Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de l'activation des récepteurs HER dans les tumeurs (d'après Rowinsky EK, 2003)

- **HER-1**

C'est le premier récepteur que l'on a découvert. Dans les tissus normaux, il est exprimé de façon importante dans les épithélia de revêtement (peau, col utérin), au niveau de certains tissus glandulaires, des cellules myoépithéliales du sein et au niveau d'épithélia spécialisés (bronches, vessie) (Monnier L *et al*, 2004)).

Son activation entraîne une augmentation de la division cellulaire (stimule la progression du cycle cellulaire), **de l'angiogenèse** (le signal médié par HER1 stimule la production de VEGF, d'où la formation de nouveaux vaisseaux sanguins), **de la diffusion métastatique et une inhibition de l'apoptose** (Monnier L *et al*, 2004).

HER1 sert de facteur pronostique pour de nombreuses tumeurs solides.

En effet :

- Son expression est un indicateur de l'**agressivité** tumorale.
- L'augmentation de son niveau d'expression révèle :
 - Une survie plus courte ;
 - Un potentiel métastatique augmenté.

Tableau 1 : Expression de HER1 dans différentes localisations tumorales (d'après Monnier L et al, 2004)

Type tumoral	HER-1
Tumeurs tête et cou	80-100%
Bronchique	45-90%
Adénocarcinome pancréas	30-50%
Côlon-rectum	28-77%
Oesophage	43-89%
Estomac	33-74%
Col utérin	90%
Sein	14-91%
Ovaire	35-70%
Prostate	65%
Vessie	31-48%
Rein	50-90%
Gliomes	40-63%

• **HER-2**

HER2 est le deuxième récepteur que l'on a découvert. Il est codé par le proto-oncogène neu. Mais on ne connaît pas de ligand pour HER2, d'où son nom de récepteur « sourd » (Hubert P, 2006).

L'activation de HER2 est impliquée dans les phénomènes de croissance cellulaire anormale.

De plus, les dimères formés avec HER2 sont les plus actifs (Hubert P, 2006).

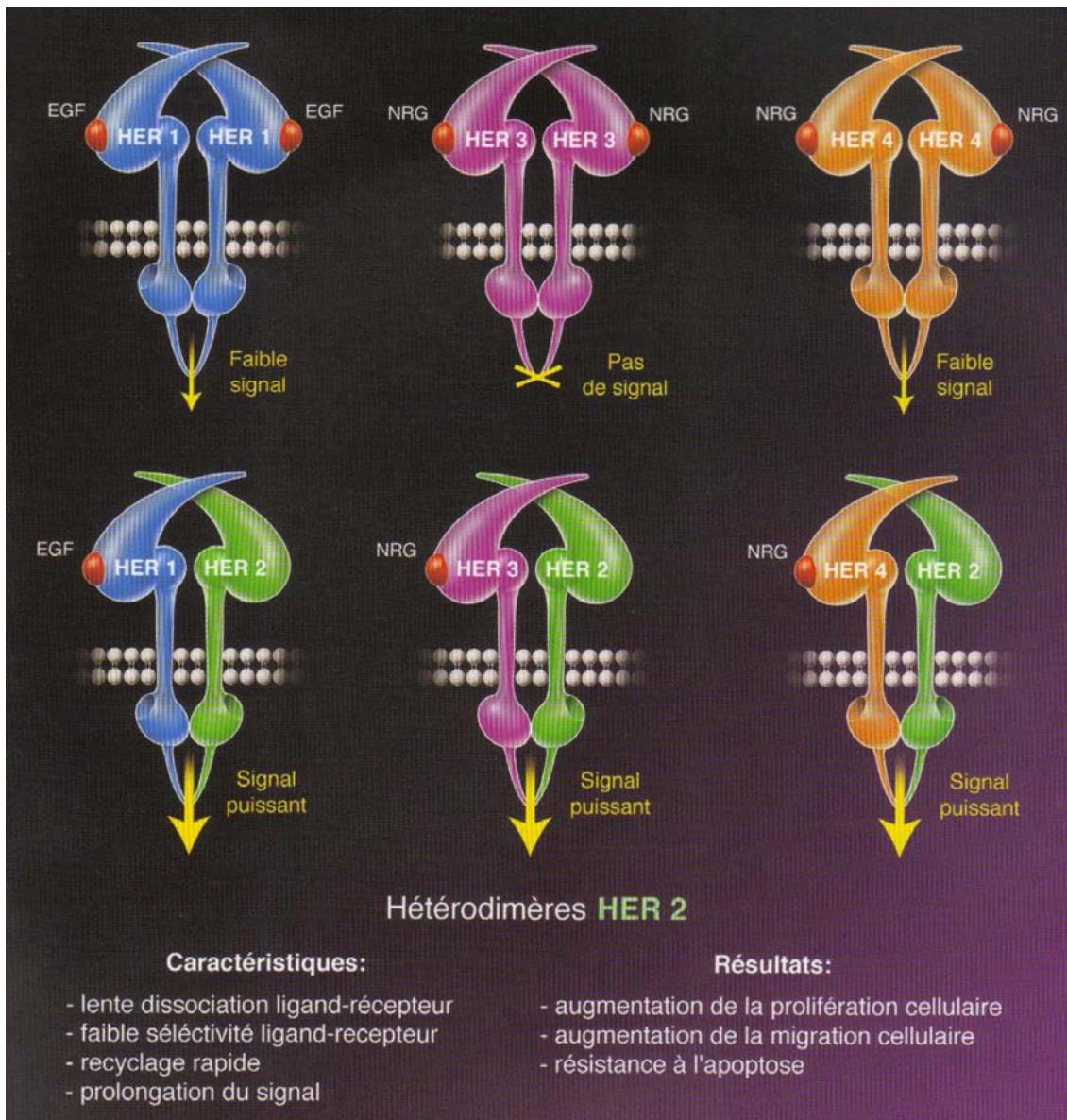


Figure 11 : Les mécanismes d'amplification du signal par les hétérodimères formés avec HER2 (d'après Rowinsky EK, 2003)

Des homodimères HER2-HER2 peuvent se former spontanément au niveau des cellules qui surexpriment HER2, et de nombreux cancers épithéliaux présentent une amplification du gène neu, ce qui favorise la formation d'homodimères et d'hétérodimères HER2 (Rowinsky EK, 2001).

La surexpression de HER2 est un facteur pronostique défavorable pour différents types de tumeurs : cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer des bronches non à petites cellules, cancer de la vessie, cancer des glandes salivaires, cancer du pancréas.

- **HER-3**

Il ne possède pas d'activité tyrosine kinase, donc son activité passe par l'intermédiaire des tyrosines kinases des autres récepteurs (Normanno N *et al*, 2003), et c'est pour cela qu'on l'appelle récepteur « muet » (Hubert P, 2006).

Cependant, HER3 possède de multiples sites de fixation pour la PI3 kinase ; c'est pourquoi il a un rôle important de coordination dans la transduction du signal au moment de la formation d'hétérodimères.

- **HER-4**

HER4 est exprimé au niveau des neurones, des précurseurs des cellules de Schwann et des muscles squelettiques.

On sait que son niveau d'expression était moindre dans les cancers mammaires et les cancers de la prostate que dans les tissus normaux (Monnier L *et al*, 2004).

La famille HER est fortement impliquée dans le développement tumoral (surexpression HER1 et HER2).

L'inhibition de HER1 et HER2 représente une cible de choix pour le traitement de certains cancers.

VII.2. L'angiogenèse

VII.2.1. Définition

« L'angiogenèse définit l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant » (Hertig A, 1935).

L'angiogenèse est un processus biologique complexe qui se déroule en **deux phases** : une **phase d'activation** (formation d'un néo-vaisseau), puis une **phase de maturation** (stabilisation du nouveau vaisseau) (Benjamin LE, Hemo I, Keshet E, 1998).

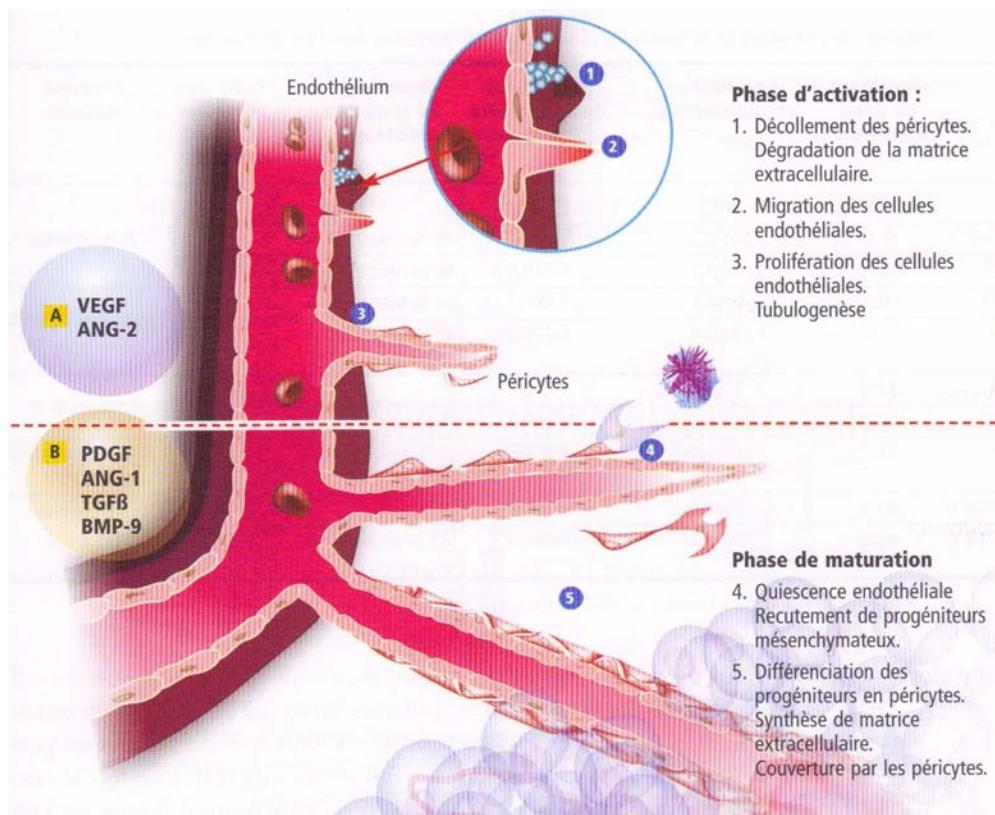


Figure 12 : Evénements cellulaires et acteurs moléculaires des deux phases de l'angiogenèse (Feige JJ, 2009)

La croissance des tumeurs est limitée par l'hypoxie qu'on obtient au cœur de la tumeur quand celle-ci a un diamètre qui devient supérieur à 0.4 mm, car c'est la distance maximale permettant la diffusion passive de l'oxygène à partir des capillaires sanguins préexistants. Comme la tumeur est en hypoxie, les cellules cancéreuses ne peuvent plus proliférer ; elles entrent alors en apoptose.

C'est pourquoi la néo-angiogenèse est indispensable à la croissance de la tumeur.

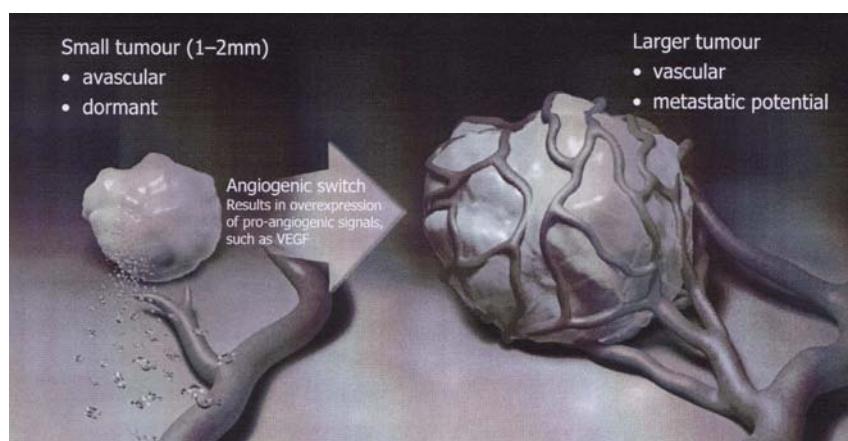


Figure 13 : La néo-vascularisation permet à une tumeur de se développer et de disséminer (Bergers G et al, 2002)

VII.2.2. le VEGF

VII.2.2.1. Définition

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sont nombreux. Le VEGF-A, ou VEGF, a été le premier facteur de croissance sélectif des cellules endothéliales que l'on a décrit. Le VEGF est le ligand de deux récepteurs à activité tyrosine kinase exprimés spécifiquement par les cellules endothéliales : VEGFR-1 et VEGFR-2 (Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, 2003).

Dans l'angiogenèse tumorale, le VEGF, qui est exprimé et sécrété par les cellules tumorales, attire et guide le bourgeonnement des nouveaux vaisseaux vers les régions de la tumeur privées d'oxygène.

Les cellules endothéliales se propagent grâce à la formation de longs filopodes riches en VEGFR-2, qui détectent la présence de VEGF dans le milieu (Carmeliet P, 2003).

L'expression de VEGF est activée en réponse aux facteurs sériques ou oncogéniques et aux conditions d'hypoxie, d'acidose et d'hypoglycémie (Forsythe JA *et al*, 1996 ; Gaur P *et al*, 2009).

VII.2.2.2. Ciblage pharmacologique des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

Le VEGF est un des facteurs pro-angiogènes essentiels pour la progression tumorale. Donc ce facteur et, à travers lui, l'angiogenèse, sont des cibles thérapeutiques essentielles.

« L'inhibition de l'activité tyrosine kinase de ces récepteurs par deux molécules, le sorafénib et le sunitinib, a en effet permis de modifier la prise en charge de certaines pathologies qui étaient jusque là considérées comme étant réfractaires aux traitements médicaux, à savoir le cancer du rein métastatique et le carcinome hépatocellulaire » (Grenier J *et al*, 2009).

De façon générale, plus l'agent anti-angiogène est efficace, plus il parviendra à supprimer les vaisseaux tumoraux et plus il sera à même de provoquer une hypoxie au sein de la tumeur (Loges S *et al*, 2009) : il s'agit bien « d'affamer » la tumeur.

VII.2.3. mTOR

VII.2.3.1. Définition

La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR transmet le signal activé suite à la liaison de ligands sur leurs récepteurs membranaires. Elle est aussi stimulée par le stress hypoxique, par différents nutriments et acides aminés et est sensible à l'état énergétique de la cellule.

Cette voie de signalisation participe au **contrôle du cycle cellulaire, de la taille des cellules, de la mitose, de la mort cellulaire par apoptose ou autophagie**, et dans certaines conditions de la **migration cellulaire** (Dreyer C *et al*, 2008).

Physiologiquement, la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR est souvent activée pour répondre à un besoin métabolique immédiat. En réponse à ce besoin, cette voie peut ainsi conduire à la synthèse de certaines protéines. C'est de cette manière qu'elle permet de réguler la synthèse d'insuline en réponse à la stimulation de récepteurs à l'insuline (Dreyer C *et al*, 2008).

La **dérégulation de cette voie** est associée à de nombreux **processus tumoraux** et permet de répondre à un stress par la sécrétion d'hormones ou de facteurs de croissance susceptibles d'aider les cellules tumorales à survivre et proliférer indépendamment des conditions environnementales défavorables. C'est ainsi que, en réponse à l'hypoxie, l'activation de la voie PI3K/Akt/mTOR va conduire à la **sécrétion de VEGF** et faciliter le chimiotactisme des cellules endothéliales et l'**angiogenèse tumorale** (Dreyer C *et al*, 2008).

De plus, cette voie de signalisation joue un rôle important dans l'**invasion** et la **migration** des cellules tumorales (Dreyer C *et al*, 2008).

Les agents pharmacologiques connus interagissant avec cette voie sont la rapamycine et ses dérivés, l'évérolimus et le temsirolimus, qui agissent en inhibant mTOR.

VII.2.3.2. Signalisation cellulaire

La voie PI3K/Akt/mTOR peut être activée par la **liaison de ligands spécifiques** sur différents récepteurs ayant une activité tyrosine kinase. Ces ligands sont par exemple les facteurs de croissance IGF1, PDGF, EGF, entraînant la **dimérisation des récepteurs**.

Il y a alors **phosphorylation de résidus tyrosine** du récepteur activé, ce qui déclenche l'**activation d'effecteurs en aval** dont la PI3K et ses substrats (Backer M *et al*, 2009).

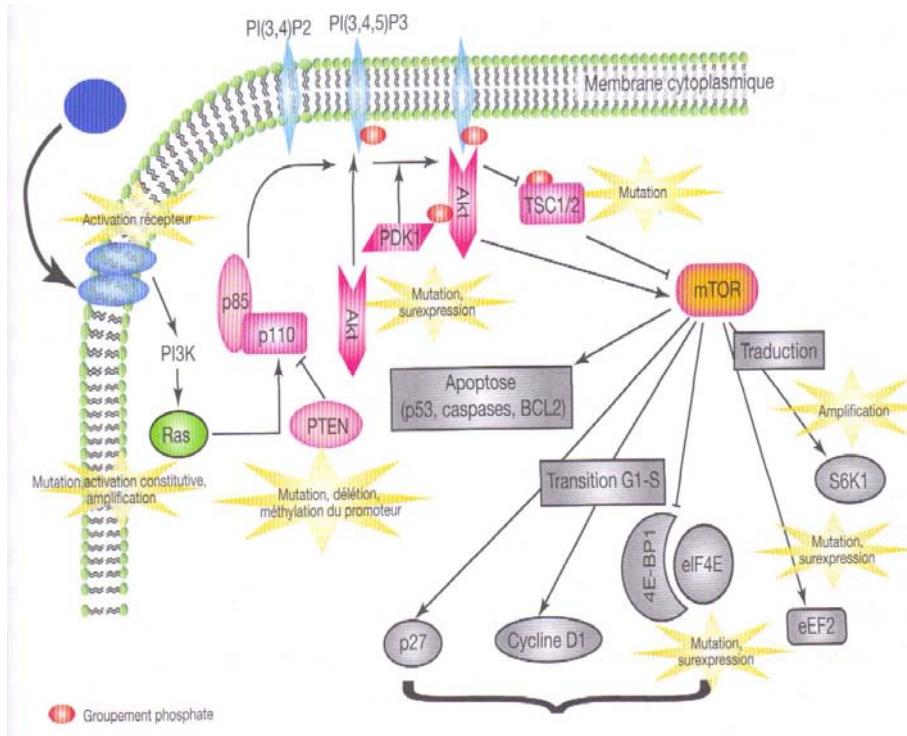


Figure 14 : Voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR et anomalies possibles de cette voie rencontrées dans les tumeurs (Dreyer C et al, 2008)

mTOR peut former différents types de complexes protéiques : mTORC1 (*mTOR complex 1*) et mTORC2 (*mTOR complex 2*) (Abraham RT, Gibbons JJ, 2007).

mTORC1 participe à la régulation de la **traduction**, du **cycle cellulaire** et de l'**apoptose**, alors que les cibles en aval de **mTORC2** sont des protéines contrôlant le **cytosquelette** (Faivre S, Kroemer G, Raymond E, 2006).

L'activité de mTOR est contrôlée par Akt, par le taux en acides aminés, en nutriments cytoplasmiques et par l'hypoxie (Dreyer C et al, 2008).

L'activité enzymatique de mTOR est très sensible au taux d'ATP et un état énergétique bas inhibe l'activité de mTOR.

Ainsi, mTOR adapte le niveau de traduction en protéines d'une cellule à son état métabolique.

La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR est activée en permanence dans de nombreuses tumeurs humaines (Dreyer C et al, 2008).

Dans les cancers, une activation des récepteurs à tyrosine kinase est fréquente, par exemple par une activation indépendante de la fixation d'un ligand, par surexpression des ligands ou par perte des mécanismes de régulation négative (Rodriguez-Viciano P, 1994).

Toutes les étapes de la cascade de transduction du signal en amont de mTOR peuvent être le siège d'anomalies ; cela a pour conséquence **l'activation de mTOR, ce qui favorise la croissance et la multiplication cellulaires**.

Cependant, on ne connaît aucune mutation de mTOR et c'est la raison pour laquelle c'est une cible thérapeutique très intéressante (Dreyer C *et al*, 2008).

VII.2.3.3. Rôle de mTOR dans l'angiogenèse tumorale

mTOR participe à la régulation d'expression de la protéine HIF (*hypoxia-inducible factor*), qui joue un rôle clé dans l'angiogenèse (Humar R *et al*, 2002 ; Arsham AM *et al*, 2002). Cette protéine peut elle-même être contrôlée par l'hypoxie, le VEGF ou d'autres facteurs de croissance vasculaire.

La liaison du VEGF au VEGFR induit l'activation de la voie PI3K/Akt/mTOR conduisant à une augmentation de la **synthèse du VEGF** qui stimule la prolifération des cellules tumorales et favorise la survie des cellules endothéliales, leur multiplication, leur migration, leur différenciation, la perméabilité vasculaire et la mobilisation des progéniteurs endothéliaux depuis la moelle osseuse vers le sang ce qui favorise la **néo-angiogenèse tumorale** (Dreyer C *et al*, 2008 ; Hicklin D *et al*, 2005).

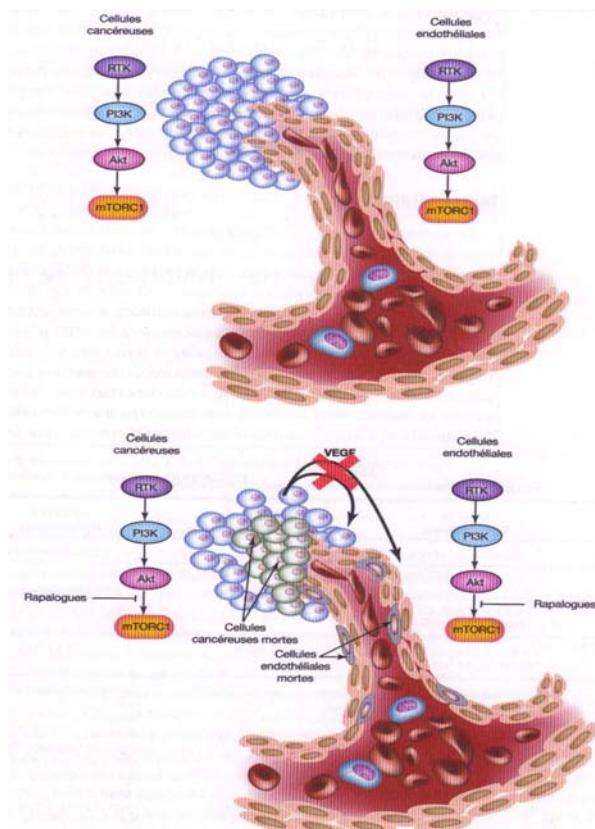


Figure 15 : Effet de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR sur la néo-angiogenèse tumorale et effet inhibiteur de l'angiogenèse par les "rapalogues" (Dreyer C *et al*, 2008)

VIII. Thérapie ciblée

« Les thérapies moléculaires ciblées désignent des molécules antitumorales capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogénèse et dans la progression des cellules tumorales » (Perlemuter L, Perlemuter G, 2010).

On peut distinguer deux types de thérapies moléculaires ciblées : les **anticorps monoclonaux** et les **inhibiteurs de tyrosine kinase** [5].

Leurs cibles peuvent être *membranaires* (EGFR, HER-2), *cytoplasmiques* (mTOR), ou *présentes dans le milieu extracellulaire* (VEGF) (Perlemuter L, Perlemuter G, 2010).

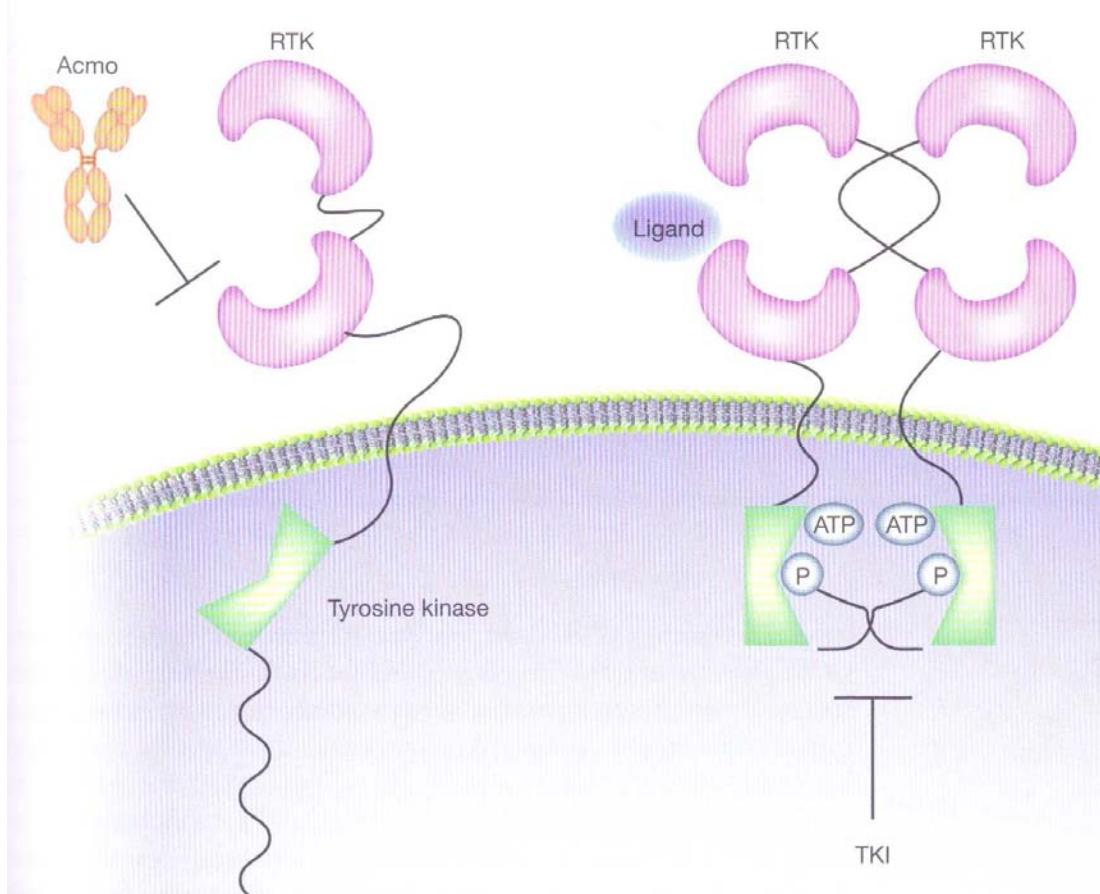


Figure 16 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase (Milano G, 2008)

Les anticorps monoclonaux agissent à l'extérieur de la cellule en entrant en compétition avec le ligand du récepteur membranaire à tyrosine kinase (RTK), ce qui empêche la dimérisation de ce dernier et la phosphorylation de la partie intracellulaire tyrosine kinase du récepteur, tandis que les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent pénétrer dans la cellule ciblée afin d'inhiber directement la partie tyrosine kinase par compétition avec l'ATP.

VIII.1. Anticorps monoclonaux (Acmo) : (suffixe -mab)

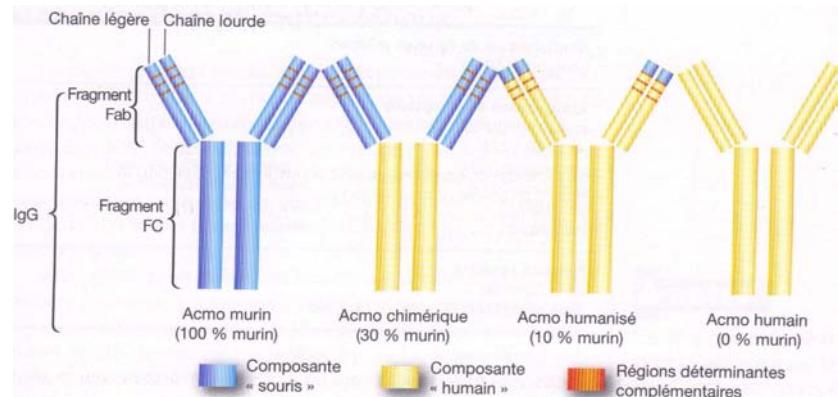


Figure 17 : Structure générale des anticorps monoclonaux (Milano G, 2008, d'après Osbourn J, Jermytus L, Duncan A, 2003 et QU Z et al, 2005)

La syllabe qui précède le suffixe –mab détermine l'origine de l'anticorps : *mo* pour murin / *xi* pour chimérique / *zu* pour humanisé / *mu* pour humain.

De façon générale, les anticorps sont administrés par **voie intraveineuse**, avec un **intervalle** allant de une à plusieurs semaines entre chaque administration.

VIII.1.1. HER1

- Cétuximab ERBITUX®

C'est un anticorps monoclonal chimérique qui inhibe la prolifération des cellules tumorales exprimant l'EGFR. Il se lie spécifiquement au récepteur HER1 et inhibe la liaison du ligand endogène. Il empêche la prolifération cellulaire, stimule l'apoptose et inhibe la sécrétion de VEGF et donc l'angiogenèse. Ainsi, il augmente les effets anti-prolifératifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Erbitux® est indiqué, en association avec l'irinotécan, dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec expression de l'EGFR et après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan [6].

- Panitumumab VECTIBIX®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain se liant à l'EGFR. Le gène KRAS (*Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) code pour une petite protéine impliquée dans la transduction du signal. Différents stimuli, dont celui de l'EGFR, activent la protéine K-ras qui stimule alors d'autres protéines intracellulaires entraînant ainsi la prolifération et la survie cellulaires ainsi que l'angiogenèse.

Le panitumumab est une thérapie ciblée pour les patients ayant le gène KRAS non muté.

Vectibix® est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan [7].

VIII.1.2. HER2

- **Trastuzumab HERCEPTIN®**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-HER2.

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 :

- ✓ En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent inclure au moins une anthracycline et un taxane.
- ✓ En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut pas être envisagé.
- ✓ En association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Herceptin® ne doit être utilisé que si le patient est atteint d'une tumeur avec surexpression de HER2 [8].

VIII.1.3. VEGF

- **Bévacizumab AVASTIN®**

C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dont la cible est le VEGF. Ainsi, il peut bloquer la néo-angiogenèse et inhibe donc la croissance tumorale (Willet CG *et al*, 2004).

Avastin® est utilisé dans plusieurs indications :

- ✓ Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.
- ✓ Chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel.
- ✓ En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, si l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- ✓ En association à l'interféron alpha-2a, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique [9].

VIII.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) : (suffixe -tinib)

VIII.2.1. Définition des inhibiteurs de tyrosine kinase

Les TKI bloquent l'activité tyrosine kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération. Ils **pénètrent dans la cellule et bloquent de façon spécifique l'activité tyrosine kinase** en rentrant en **compétition avec l'ATP** (ce sont des ATP-mimétiques) (Perlemuter L, Perlemuter G, 2010 ; Niculescu-Duvaz D *et al*, 2007).

De façon générale, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des médicaments administrés par **voie orale et quotidiennement**.

VIII.2.2. Particularités des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase

- Spécificité pour la cible et pour d'autres tyrosine kinases,
- **Cible intracellulaire**,
- **Faible poids moléculaire** :
 - Atteinte facile des tumeurs,
 - Administration orale.

VIII.2.3. Limites

- Toxicité limitante : diarrhées.

Une des caractéristiques notables des TKI est leur absence de spécificité absolue vis-à-vis d'une cible, car les structures des sites actifs des récepteurs à tyrosine kinase sont très proches les unes des autres. Cette absence de spécificité peut être utilisée pour des ciblages multiples comme pour les TKI ciblant la grande famille HER. **La majorité des TKI sont multicibles** (Morabito A *et al*, 2006).

Les TKI peuvent agir sur des récepteurs directement sur les cellules tumorales, ou sur des récepteurs présents dans le stroma tumoral et c'est le cas des TKI qui ciblent les récepteurs du VEGF des cellules endothéliales.

Parmi les TKI à cible unique, il y a les inhibiteurs du récepteur à l'EGF (géfitinib, erlotinib). Leur affinité pour l'EGFR est prépondérante par rapport aux autres cibles HER (Milano G, 2008).

VIII.2.4. HER

- **Géfitinib IRESSA® (HER 1)**
- **Erlotinib TARCEVA® (HER 1)**
- **Lapatinib TYVERB® (HER 2)**

La meilleure connaissance des récepteurs HER et de leurs voies de signalisation permet le développement de nouvelles thérapies ciblées visant à bloquer les effets de leur surexpression ou sur-activation.

Il s'agit de bloquer les différentes étapes d'activation du récepteur HER.

En choisissant une **thérapeutique ciblée**, on veut des **molécules plus sélectives et moins toxiques**.

Mais les anti-EGFR induisent souvent un rash cutané acnéiforme (EGFR exprimé au niveau de la peau), et cela peut avoir des conséquences quant à l'observance du traitement.

Voici une ordonnance type pour le traitement des effets indésirables cutanés induits par les inhibiteurs d'EGF :

- ✓ **DEXERYL®** (glycérol + vaseline) : 1 fois par jour, sur les zones sèches.
- ✓ **DERMOCUIVRE®** (sulfate de cuivre, oxyde de zinc, lanoline), à volonté sur le visage, comme antiseptique externe.
- ✓ **ERYTHROGEL®** (érythromycine) : 1 fois par jour sur les zones pustuleuses, à appliquer sur une peau propre et sèche.
- ✓ **DIPROSONE®** (bétaméthasone) si les lésions sont très inflammatoires, 2 fois par jour.
- ✓ **VIBRAMYCINE N®** 100 mg (doxycycline), 1 comprimé par jour pendant 15 jours puis 1 jour sur 2 pendant encore 15 jours (Perlemuter L, Perlemuter G, 2010 ; [5]).

Attention toutefois : les topiques anti-acnéiques ne doivent être utilisés que sur avis médical car parfois ils aggravent les symptômes.

VIII.2.5. VEGF

- **Sunitinib SUTENT®**
- **Sorafénib NEXAVAR®**
- **Pazopanib VOTRIENT®**

VIII.2.5.1. Les molécules du ciblage des récepteurs du VEGF

Les molécules qui inhibent l'action des VEGFR inhibent l'activité tyrosine kinase située sur la partie intracellulaire du récepteur ; pour cela, ces molécules ont un faible poids moléculaire afin de permettre leur pénétration et leur administration par voie orale (Grenier J, 2009).

Mais la spécificité de ces molécules et leur toxicité dépendent des cibles préférentiellement inhibées.

VIII.2.5.2. Prise en charge des effets indésirables

On observe une grande variabilité interindividuelle dans la survenue des effets indésirables, dont les mécanismes sont encore mal connus (Grenier J, 2009).

- *La toxicité cutanéomuqueuse*

Les éruptions cutanées à type d'éruption morbilliforme diffuse et prurigineuse surviennent rapidement après le début du traitement. Elles nécessitent une interruption transitoire de l'administration du médicament si la forme est sévère, mais on peut ensuite reprendre le traitement, à dose réduite.

Le syndrome mains-pieds est bien plus gênant et parfois durable. Cela va de la simple rougeur aux lésions beaucoup plus sévères. Lorsque les lésions sont modérées, des soins locaux suffisent. L'interruption du traitement est nécessaire dans les formes plus sévères, mais on peut reprendre le traitement dès l'amélioration clinique.

Une toxicité muqueuse peut survenir et toutes les localisations sont concernées ; le traitement n'est alors que symptomatique.

Le sunitinib entraîne une coloration jaune de la peau et blanche des cheveux.

Le sorafénib, quant à lui, induit des alopecies fréquentes mais réversibles malgré la poursuite du traitement (Grenier J, 2009).

- *Les effets digestifs*

L'effet indésirable digestif le plus fréquent est la **diarrhée**. On administre alors du lopéramide par exemple, pour limiter le risque de déshydratation (Grenier J, 2009).

- ***L'hypertension artérielle***

Le VEGF induit une surexpression des NO synthétases conduisant à la synthèse de NO (*monoxyde d'azote*). Donc l'administration d'anti-VEGF provoque une inhibition de la production de NO par les vaisseaux (Kamba T, McDonald DM, 2007). La réduction du NO entraîne une vasoconstriction systémique, responsable d'une augmentation des résistances périphériques et d'une hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est l'effet secondaire le plus fréquent observé au cours des traitements anti-VEGF. Elle peut survenir n'importe quand au cours du traitement mais le plus souvent c'est après quelques semaines de prise qu'on l'observe et, en l'absence de traitement, elle s'aggrave avec le nombre de cycles (Pouessel D, Culin S, 2008). On a alors recours à des médicaments antihypertenseurs classiques.

- ***La fatigue***

Elle est la toxicité dose-limitante du sunitinib et a été à l'origine de l'utilisation du schéma discontinu habituel. La recherche d'une hypothyroïdie doit être systématique afin de mettre en place si besoin un traitement hormonal substitutif (Grenier J, 2009).

- ***Les toxicités biologiques***

En dehors de l'hypothyroïdie, les thrombopénies et les neutropénies de grade 3 ou 4 surviennent rarement.

Les autres toxicités biologiques (hypophosphorémie, hyperamylasémie, hyperlipasémie, élévation des transaminases) n'ont en général pas de traduction clinique et ne nécessitent donc pas de prise en charge spécifique (Grenier J, 2009).

- ***Protéinurie***

Elle est la conséquence des altérations de la barrière endothéliale séparant le sang glomérulaire rénal de l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman. Cette paroi endothéliale est très sensible aux effets du VEGF, comme tous les endothéliums vasculaires (Rugo HS *et al*, 2005 ; Eremina V *et al*, 2003 ; Kamba T *et al*, 2006).

- ***Insuffisance cardiaque***

Afin de permettre une hypertrophie cardiaque adaptée à l'augmentation de la pression artérielle en oxygène (pO₂), la croissance du réseau capillaire coronaire et l'augmentation de la masse cardiaque (c'est-à-dire le nombre et la taille des cardiomyocytes) doivent évoluer de façon similaire (Lévy BI, 2006 ; Izumiya Y Shiojima I *et al*, 2006 ; Shiojima I, 2005).

Ainsi, la survenue d'une HTA, en augmentant le travail exigé du ventricule gauche, participe grandement à la physiopathologie de cette défaillance cardiaque.

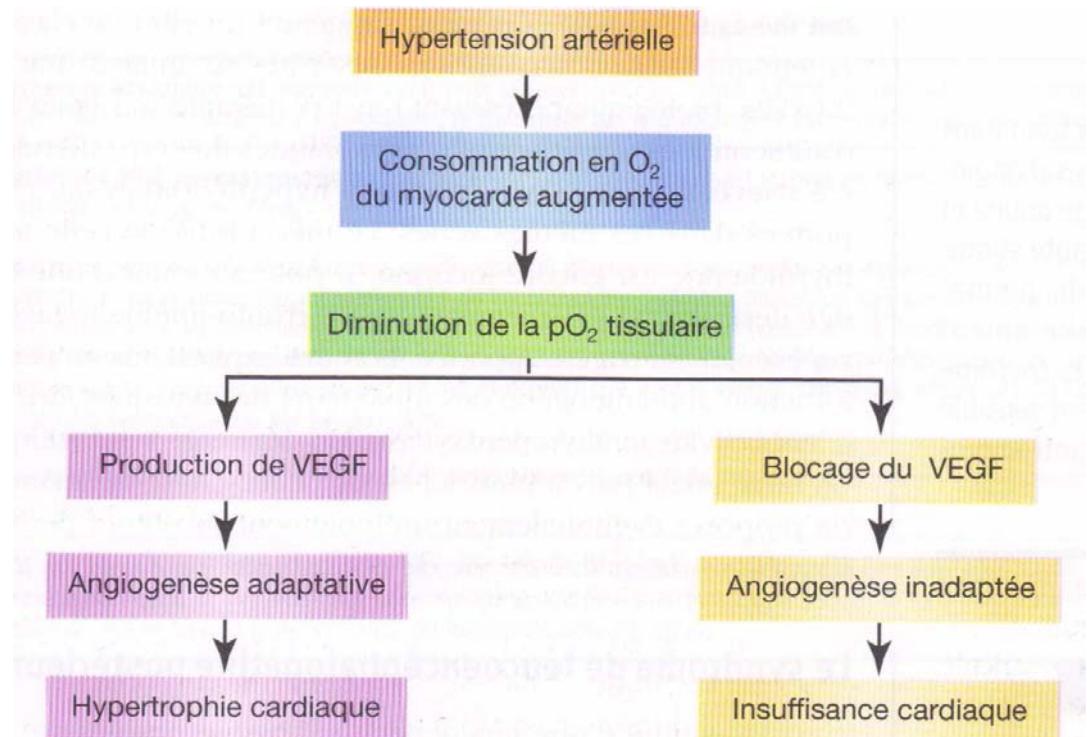


Figure 18 : Croissance vasculaire et musculaire du myocarde en réponse à une pression artérielle élevée (Lévy BI, 2006)

Le blocage de l'angiogenèse par un médicament inhibant les effets du VEGF endogène empêche le développement du réseau capillaire ; une hypertrophie cardiaque adaptée à la charge mécanique imposée au cœur ne peut donc pas se produire. L'évolution se fait alors rapidement vers une insuffisance cardiaque.

Ainsi, en l'absence de plasticité vasculaire et bloquée par les médicaments anti-angiogènes, l'hypertrophie cardiaque (réponse normale et adaptée à une HTA) ne peut se produire et l'évolution se fait rapidement vers une insuffisance cardiaque (Mourad JJ, Lévy BI, 2009).

- ***Insuffisance thyroïdienne***

La thyroïde est un tissu dans lequel les processus d'angiogenèse sont permanents et très actifs. C'est pourquoi elle est particulièrement sensible aux traitements anti-angiogènes (Mourad JJ, Lévy BI, 2009 ; Desai J *et al*, 2006 ; Cohen R *et al*, 2007 ; Tamaskar I *et al*, 2008).

Le mécanisme de cette atteinte thyroïdienne est encore inconnu (auto-immunité ? anti-angiogenèse ?).

Cependant, compte tenu du rapport bénéfice / risque de ces thérapeutiques, l'apparition d'une hypothyroïdie ne doit pas faire interrompre le traitement.

- ***Le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure***

C'est un évènement rare et sérieux mais souvent réversible. Il associe céphalée, altération des fonctions supérieures et de la conscience, troubles visuels, hypertension artérielle sévère et œdème occipito-pariéctal mis en évidence par IRM. Son mécanisme de survenue reste mal connu (vasoconstriction intense associée à une destruction capillaire ?) (Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR, 2006 ; Govindarajan R *et al*, 2006 ; Connolly RM *et al*, 2007).

- ***Conclusion et perspectives***

Cibler l'angiogenèse tumorale fait désormais partie de la prise en charge quotidienne de nombreuses tumeurs solides. Le ciblage des récepteurs du VEGF a permis d'obtenir des gains de survie dans plusieurs tumeurs (carcinome rénal métastatique à cellules claires, hépatocarcinome) pour lesquelles les traitements médicaux étaient jusqu'alors peu ou pas efficaces. Mais il est nécessaire d'optimiser la prise en charge des effets indésirables **afin de ne pas compromettre l'observance du traitement**.

VIII.2.5.3. Surveillance dans le suivi d'un traitement anti-angiogène

- ***Hypertension artérielle***

Il n'y a pas de recommandations officielles.

Un groupe de travail français recommande une mesure de la pression artérielle 1 semaine, 2 semaines, 1 mois puis tous les mois après le début du traitement par un anti-angiogène (Halimi JM *et al*, 2008).

- ***Recherche d'une toxicité cardiaque***

On recommande de réaliser un électrocardiogramme (ECG) et une évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie avant le début du traitement chez tous les patients, puis au moins tous les deux cycles pour l'ECG chez les patients présentant des comorbidités cardio-vasculaires (Mourad JJ, Lévy BI, 2009).

- ***Protéinurie***

La recherche d'une protéinurie est à effectuer une fois par mois (Mourad JJ, Lévy BI, 2009).

- **Fonction rénale**

Le dosage de la créatininémie et le calcul à la clairance de la créatinine doivent être faits tous les mois (Mourad JJ, Lévy BI, 2009).

- **Insuffisance thyroïdienne**

Il est nécessaire d'effectuer un bilan initial (dosage de la TSH) puis trimestriel afin de proposer un traitement substitutif si cela est nécessaire, pour permettre d'améliorer la qualité de vie des patients.

- **Autres paramètres biologiques à surveiller**

On recommande de réaliser un bilan mensuel avec ionogramme comportant natrémie, kaliémie, magnésémie, phosphorémie, réserve alcaline, albuminémie (notamment chez le patient protéinurique), en plus de la surveillance de la créatinine et de la numération sanguine.

- **Toxicité intolérable malgré une efficacité possible**

Ces situations sont rares mais elles doivent conduire à l'arrêt du traitement anti-angiogène (Mourad JJ, Lévy BI, 2009) :

- HTA maligne,
- Leucoencéphalopathie postérieure,
- Microangiopathie thrombotique,
- Syndrome néphrotique sévère mal toléré (avis néphrologique déterminant),
- Insuffisance rénale sévère et rapidement progressive (avis néphrologique déterminant),
- Poussée d'insuffisance cardiaque non contrôlée (avis cardiologique déterminant),
- Accident vasculaire cérébral,
- Infarctus du myocarde.

VIII.2.6. mTOR

- **Evérolimus AFINITOR®**
- **Tensirolimus TORISEL®**

Le premier inhibiteur de mTOR développé est la rapamycine (ou sirolimus). Cet antibiotique a été découvert au début des années 1970. Les propriétés immunsuppressives et antifongiques de cette molécule ont été mises en évidence rapidement chez l'animal (Dunn C, Croom KF, 2006 ; Chapman TM, Perry CM, 2004), ainsi que des propriétés cytostatiques sur des tumeurs humaines *in vitro*, mais le développement de ce médicament en oncologie n'a été repris que vers la fin des années 1990. La rapamycine a donc d'abord été utilisée comme agent antifongique contre *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* et *Aspergillus fumigatus* (Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN, 1975), puis comme immunsupresseur, en association à la ciclosporine (Kahan BD, 2003), notamment dans le traitement préventif du rejet de greffe rénale.

La rapamycine et ses analogues bloquent la voie de signalisation de TOR et présentent ainsi des propriétés soit antifongiques (blocage de TOR chez la levure) soit immunsuppressives et antitumorales (blocage de mTOR), ce blocage étant responsable de l'inhibition de synthèse de protéines intervenant dans la progression du cycle cellulaire (Hartford CM, Ratain MJ, 2007).

Les effets indésirables les plus fréquents de ces molécules sont l'asthénie, les mucites, les troubles digestifs (diarrhée, nausées). Des thrombopénies, des leucopénies, des anémies, des troubles du bilan lipidique et des hyperglycémies peuvent également survenir (Hartford CM, Ratain MJ, 2007).

Ordonnance type en cas de mucite induite par les inhibiteurs de mTOR :

- ✓ Bains de bouche : 150 mL d'**ELUDRIL®** (chlorhexidine + chlorobutanol) dans 350 mL de bicarbonate de sodium (1.4%), à faire 4 à 6 fois par jour.
- ✓ **LORAMYC®** 50 mg (miconazole) : comprimé gingival muco-adhésif LP : appliquer 1 comprimé par jour sur la gencive supérieure au-dessus d'une incisive) durant 7 à 14 jours selon la réponse clinique.
- ✓ **HYALUGEL®** (spray ou gel gingival anti-inflammatoire) : 3 à 5 fois par jour, durant 3 à 4 semaines. (Perlemuter L, Perlemuter G, 2010 ; [5]).

Partie II : Utilisation des anticancéreux

Cette partie a pour objectif l'élaboration, à partir du RCP des médicaments, d'articles professionnels et de documentation provenant des laboratoires, de fiches techniques destinées tant au pharmacien et à l'équipe officinale qu'au patient traité par ces médicaments, dans le but d'une part d'améliorer la dispensation de ces spécialités, et d'autre part d'acquérir pour le patient une compétence vis-à-vis de son traitement.

Les médicaments abordés ci-après sont destinés à la prise en charge de tumeurs solides et c'est pourquoi certains médicaments de même classe thérapeutique mais destinés au traitement de la leucémie myéloïde chronique, ne seront pas traités ici.

I. IRESSA® - Géfitinib (AstraZeneca)

IRESSA® 250 mg, comprimé pelliculé brun, rond, biconvexe (RCP Iressa®).

1. Mode d'action

Le géfitinib est un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF (Meric JB *et al*, 2000). Ces enzymes se trouvent dans certains récepteurs à la surface des cellules cancéreuses, comme EGFR à la surface des cellules cancéreuses bronchiques non à petites cellules. EGFR étant impliqué dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses, Iressa® aide à ralentir la croissance et la dissémination tumorales.

Iressa® n'agit que sur les cellules cancéreuses du cancer bronchique non à petites cellules qui présentent une mutation activatrice de l'EGFR.

2. Indication

« Iressa® est indiqué chez les adultes dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique** avec mutations activatrices de l'EGFR-TK » (RCP Iressa® ; [10]).

C'est pourquoi il est fondamental de **détecter les biomarqueurs moléculaires** pour le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance du traitement.

Ceci va être valable pour un nombre croissant de biomarqueurs et de pathologies, avec les progrès de la recherche et l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées.

L’Institut National du Cancer (INCa) soutient le développement de **plateformes hospitalières de génétique moléculaire** des cancers [11].

Une liste de ces plateformes est disponible sur le site Internet de l’INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/plates-formes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire>).

En Lorraine, il s’agit du CHU-CLCC de Nancy.

3. Posologie et mode d’administration

La posologie est **d’un comprimé à 250 mg une fois par jour** (RCP Iressa®).

Le comprimé peut être pris **avec ou sans aliment**, chaque jour, approximativement à la même heure.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l’eau ou, en cas de difficulté pour l’avalier, il peut être dispersé dans de l’eau non pétillante, sans l’écraser (cela peut prendre vingt minutes). Aucune autre boisson ne doit être utilisée. La dispersion peut également être administrée par sonde naso-gastrique ou par sonde de gastrostomie (RCP Iressa®).

Il ne faut pas écraser le comprimé d’Iressa®.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de dose n’est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine 20 mL/min. En deçà de cette clairance, une vigilance accrue est de rigueur (RCP Iressa®).

Insuffisance hépatique :

Les patients souffrant d’insuffisance hépatique modérée à sévère suite à une cirrhose ont une augmentation des concentrations plasmatiques du géfitinib. C’est pourquoi il faut surveiller l’éventuelle apparition d’effets indésirables.
(RCP Iressa®).

4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment observés avec Iressa® (chez plus d’un patient sur 10) sont :

Une **diarrhée, des nausées et vomissements et une stomatite**.

Au niveau de la peau, les **réactions cutanées** sont très fréquentes et en général il s’agit d’une éruption pustuleuse, sinon on peut voir une sécheresse cutanée, un prurit, un érythème.

Une **anorexie** survient également fréquemment ainsi qu’une **augmentation de lalanine aminotransférase (ALAT)**.

Enfin, l'**asthénie** est une plainte très courante.

Mais il faut encore ajouter à cela d'autres effets indésirables, moins courants que les précédents mais cependant gênants ou graves :

Des affections oculaires à type de conjonctivite ou de sécheresse ;

Des affections pulmonaires interstitielles (1.3% des cas), qui sont souvent sévères voire létales (RCP Iressa[®] ; Kelly H *et al*, 2000 ; Kris M *et al*, 1999 ; [10]).

Ajustement de la dose en fonction de la toxicité :

Si une diarrhée est mal tolérée ou s'il y a des réactions cutanées indésirables, il faut interrompre le traitement (jusqu'à 14 jours) puis on peut le réintroduire à la dose de 250 mg. Si à la reprise, le traitement n'est toujours pas supporté, Iressa[®] doit être arrêté (RCP Iressa[®]).

5. Interactions

Le géfitinib est notamment métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 [10].

- *Substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de géfitinib :*

Les **inhibiteurs puissants du CYP3A4** comme le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase, la clarithromycine, la téliithromycine, le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib avec potentiellement une apparition d'effets indésirables (RCP Iressa[®]).

Donc si l'association est réalisée, il faut surveiller le patient de façon étroite.

- *Substances pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de géfitinib :*

Les **inducteurs du CYP3A4** peuvent augmenter le métabolisme du géfitinib et ainsi en réduire les concentrations plasmatiques, d'où une diminution de l'efficacité d'Iressa[®].

C'est la raison pour laquelle la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques, millepertuis) et d'Iressa[®] est à éviter (RCP Iressa[®]).

- Chez les patients traités simultanément par warfarine et géfitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR (*International Normalised Ratio*) doivent être contrôlés plus fréquemment car une élévation de l'INR, voire des épisodes hémorragiques, peuvent survenir (RCP Iressa[®]).
 - Les médicaments entraînant une augmentation importante et durable du pH gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-H2, peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib, d'où une diminution de l'efficacité du traitement (RCP Iressa[®]).
- Il ne faut donc pas prendre d'antiacides deux heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'Iressa[®] [10].

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Il a été agréé aux collectivités et est remboursé par la Sécurité Sociale à hauteur de 100% (RCP Iressa[®]).

7. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de 4 ans (RCP Iressa[®]).

Il faut conserver les comprimés dans leur conditionnement d'origine afin de les protéger de l'humidité.

8. Ce qu'il faut savoir sur Iressa[®]

La fiche pharmacien concernant Iressa[®] ainsi que la fiche patient sont disponibles dans les annexes.

II. TARCEVA® - Erlotinib (Roche)

TARCEVA® 25 mg, comprimé,
TARCEVA® 100 mg, comprimé,
TARCEVA® 150 mg, comprimé,

Les comprimés sont ronds, blancs à légèrement jaunes (RCP Tarceva®).
Selon le dosage des comprimés, il y a sur une face la mention « Tarceva 25 » en jaune, « Tarceva 100 » en gris ou « Tarceva 150 » en brun (RCP Tarceva®).

1. Mode d'action

Tarceva® est un puissant inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur à l'EGFR (HER1) à la surface des cellules tumorales.

Cette inhibition se traduit par un arrêt de la croissance, de la multiplication et de la dissémination des cellules tumorales [12].

2. Indications

« Tarceva® est indiqué contre le **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique** ». Il est utilisé chez les patients dont la maladie est stabilisée après l'administration de leurs quatre premiers cycles de chimiothérapie standard comportant un médicament contenant du platine ; il est également utilisé pour traiter des patients chez lesquels au moins un traitement chimiothérapeutique a échoué (RCP Tarceva®).

Tarceva® ne s'est pas avéré efficace chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative.

« Tarceva® est également utilisé chez les patients atteints d'un **cancer pancréatique métastatique**, en combinaison avec la gémcitabine » (RCP Tarceva®).

3. Posologie et mode d'administration

Pour le cancer du poumon, la posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est d'un comprimé de 150 mg (une seule prise par jour (RCP Tarceva®)).

Pour le cancer pancréatique, elle est de 100 mg (RCP Tarceva®).

Tarceva® doit être pris au moins **une heure avant ou deux heures après un repas**, et si possible chaque jour à la même heure (RCP Tarceva®).

En cas d'effets indésirables, la dose peut être réduite par paliers de 50 mg. Une diarrhée survient chez environ 50% des patients traités par Tarceva® (RCP Tarceva®) ; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple par le lopéramide.



Figure 19 : Schéma de diminution posologique à suivre en cas d'effets indésirables observés après administration de Tarceva® (d'après RCP Tarceva®)

Puisque Tarceva® semble être plus efficace chez les patients atteints d'un cancer du pancréas développant une éruption cutanée, il faut réévaluer le traitement après 4 à 8 semaines si aucune éruption cutanée ne s'est produite.

Insuffisance rénale :

L'utilisation de l'erlotinib est possible chez les insuffisants rénaux, mais n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère par manque de données (RCP Tarceva®).

Insuffisance hépatique :

L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excréition biliaire. Cependant, l'utilisation de ce médicament ne semble pas poser de problème chez les insuffisants hépatiques, avec toutefois une réserve par manque de données chez les insuffisants hépatiques sévères (RCP Tarceva®).

4. Effets indésirables

Voici les effets indésirables très fréquents (>1/10) pouvant survenir sous Tarceva® (RCP Tarceva®) :

Des **éruptions cutanées** (75% des patients), se manifestant par un érythème, un **prurit** et une éruption papulopustuleuse, pouvant survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Il faut bien préciser au patient de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire, le mieux étant un filtre minéral.

La diarrhée est également un des effets indésirables les plus fréquents (50% des patients), ainsi que l’apparition de **nausées** et de **vomissements**, de **douleurs abdominales** et d’une **stomatite**.

Au niveau oculaire, on note l’apparition fréquente de **conjonctivite et de kératoconjonctivite sèche**.

Du point de vue respiratoire, **toux et dyspnée** sont des doléances courantes (54% des patients).

Il faut noter encore la survenue d’**infections** et d’**asthénie**.

Enfin et en dehors de ces critères de fréquence, on peut ajouter à cela le risque d’aggravation d’une **insuffisance hépatique**, et une **intolérance au lactose et au galactose**.

Interruption ou arrêt du traitement :

- En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva® doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées.
- En cas de troubles oculaires aigus ou qui s’aggravent, de lésions bulleuses ou exfoliatives sévères, le traitement par Tarceva® doit être interrompu ou arrêté définitivement.
- L’administration de Tarceva® doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique.
- En cas de diagnostic d’affections pulmonaires interstitielles (API), le traitement par Tarceva® doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire.
- En cas de perforations gastro-intestinales, l’administration de Tarceva® doit être arrêtée définitivement.

5. Interactions

L’erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8 (RCP Tarceva®).

- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l’erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques.

Ainsi, l’association d’erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l’érythromycine ou la clarithromycine doit se faire avec prudence. La dose d’erlotinib doit être réduite en cas d’effets indésirables (RCP Tarceva®).

- Les inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis) accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent ses concentrations plasmatiques. C'est pourquoi la co-administration de Tarceva® et d'inducteurs du CYP3A4 est à éviter (RCP Tarceva®).
- Des élévations de l'INR et des hémorragies, y compris digestives, peuvent survenir en cas d'association à la warfarine ou à d'autres dérivés coumariniques. En cas d'association, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être contrôlés plus fréquemment (RCP Tarceva®).
- L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration simultanée des inhibiteurs de la glycoprotéine-P tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et de l'élimination de l'erlotinib (RCP Tarceva®).
- L'erlotinib est moins soluble à un pH supérieur à 5, donc les médicaments qui augmentent le pH peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. La co-administration de l'erlotinib à des IPP ou à des anti-H2 diminue les taux plasmatiques de l'erlotinib. C'est le même problème avec les antiacides.

Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva®, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva®.

Si l'utilisation des anti-H2 comme la ranitidine est envisagée, Tarceva® doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine (d'après RCP Tarceva®).

Tabac :

Les patients fumeurs doivent arrêter de fumer le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva®, compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib (RCP Tarceva®).

Alimentation :

La prise d'aliments peut augmenter l'exposition au Tarceva® et donc accroître le risque d'effets indésirables. C'est la raison pour laquelle il faut prendre Tarceva® au moins une heure avant ou deux heures après la prise de nourriture (RCP Tarceva®).

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Ce médicament est soumis à une prescription hospitalière.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

C'est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (RCP Tarceva®).

Il est agréé aux collectivités et est remboursé par la Sécurité Sociale à 100% dans l'indication cancer bronchique non à petites cellules, mais il n'est pas remboursé pour le cancer du pancréas ni en traitement de maintenance du CBNPC chez les patients avec une maladie stable (information Roche, mai 2011 ; [13]).

7. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de 3 ans et il n'y a pas de précautions particulières de conservation (RCP Tarceva®).

8. Ce qu'il faut savoir sur Tarceva®

Une fiche pharmacien et une fiche patient sont disponibles dans les annexes.

III. TYVERB® - Lapatinib (GlaxoSmithKline)

TYVERB® 250 mg, comprimé ovale de couleur jaune avec la mention « GS XJG » sur une face (RCP Tyverb®).

1. Mode d'action

Il cible les sites tyrosine kinases intracellulaires des récepteurs HER1 et HER2 et bloque ainsi le signal de prolifération tumorale (Xia W *et al*, 2002 ; Frampton JE, 2009 ; Rusnak DW *et al*, 2001).

HER2 est un récepteur du facteur de croissance épidermique et joue un rôle dans la stimulation des cellules à se diviser de manière incontrôlable. En bloquant ces récepteurs, Tyverb® contribue à contrôler la division cellulaire. Environ un quart des cancers du sein expriment HER2.

2. Indication

« Tyverb® est utilisé, en association à la capécitabine, pour traiter les patients atteints d'un **cancer du sein à un stade avancé ou métastatique avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2)** » (RCP Tyverb®).

Tyverb® est indiqué lorsque le cancer est à un stade avancé ou métastatique et s'aggrave à la suite d'un traitement antérieur comportant une anthracycline et un taxane et après un traitement par trastuzumab en situation métastatique (RCP Tyverb®).

3. Posologie et mode d'administration

Le lapatinib est administré en association avec la capécitabine (RCP Tyverb®).

La posologie de Tyverb® est de 1250 mg par jour **en une prise** (soit **cinq comprimés de 250 mg**), **en continu** (RCP Tyverb®).

Tous les comprimés doivent être **pris ensemble à la même heure chaque jour**, au moins **une heure avant ou une heure après un repas** (RCP Tyverb®).

Le patient doit toujours prendre le médicament au même moment par rapport au repas, c'est-à-dire toujours avant ou toujours après un repas, afin de réduire la variabilité intra-individuelle (RCP Tyverb®).

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement posologique chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, le lapatinib doit être utilisé avec précaution si l'insuffisance rénale est sévère car il n'y a pas assez de données à ce sujet (RCP Tyverb®).

Insuffisance hépatique :

S'il y a une insuffisance hépatique modérée à sévère, l'administration de lapatinib devra être envisagée avec prudence en raison d'une augmentation de l'exposition systémique au médicament.

Si la fonction hépatique est sévèrement altérée, le traitement par lapatinib doit être arrêté et ne pas être réintroduit (RCP Tyverb®).

La posologie recommandée de capécitabine est de 2000 mg/m²/jour en **deux prises par jour, espacées de 12 heures (une prise le matin et une le soir)**, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours (prise pendant 14 jours de traitement suivi d'un arrêt de 7 jours). Elle doit être prise avec de l'eau au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise d'aliments (RCP Xeloda®).

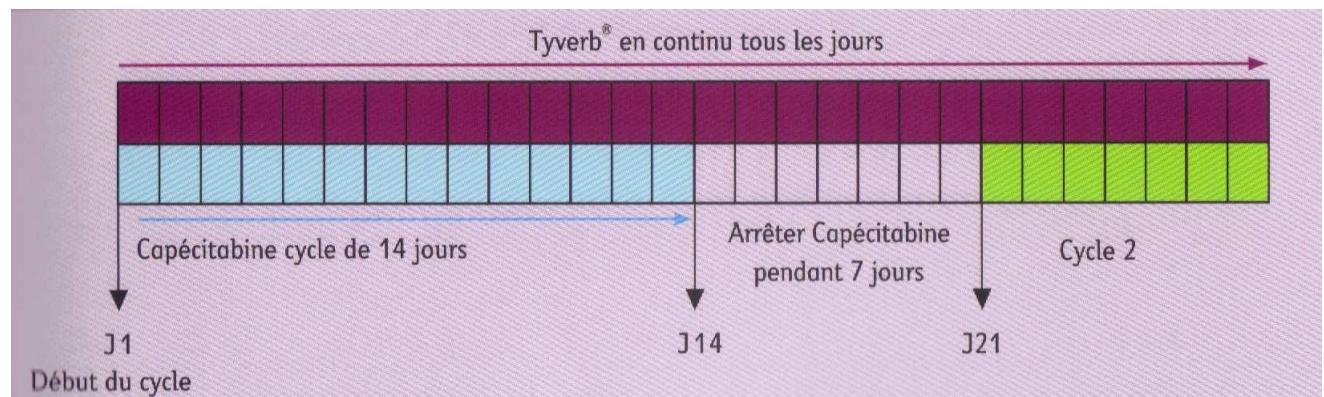


Figure 20 : Cycle de traitement par Tyverb® + capécitabine (d'après RCP Tverb®)

4. Effets indésirables

Les effets indésirables très couramment observés sous Tyverb® (observés chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants (RCP Tyverb®) :

Une **diarrhée** (65% des patients) pouvant amener à une déshydratation, une **dyspepsie**, des **douleurs abdominales**, des **nausées** et des **vomissements**. On note également la survenue courante de **stomatite**.

Au niveau cutané, l'apparition d'un **rash** est très fréquent (28% des patients) ainsi que celle d'un **syndrome mains-pieds** ; on note de manière générale une **sécheresse cutanée**.

De plus, **anorexie, insomnie et asthénie** s'ajoutent à ces effets indésirables très fréquents, de même qu'une **inflammation des muqueuses**.

Enfin, des **douleurs des extrémités** et des **douleurs dorsales** sont des plaintes courantes.

On peut également noter que, avec une fréquence moindre, il existe au niveau cardiaque un risque de **diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche** (RCP Tyverb[®] ; [14]).

5. Interactions

Effets des autres médicaments sur le lapatinib :

Le lapatinib est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4 (RCP Tyverb[®] ; [14]).

- L'administration concomitante d'inducteurs du cytochrome CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis) est à éviter en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib (RCP Tyverb[®]).
- L'administration d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, télithromycine, kéroconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone) doit également être évitée en raison du risque cette fois d'augmentation de l'exposition au lapatinib : si l'association est réalisée, alors il faut surveiller étroitement les effets indésirables éventuels pouvant apparaître (RCP Tyverb[®]).
- Le lapatinib est un substrat des protéines de transport PgP et BCRP. Les inhibiteurs (kéroconazole, itraconazole, quinidine, vérapamil, ciclosporine, érythromycine) et les inducteurs (rifampicine, millepertuis) de ces protéines peuvent altérer l'exposition et la distribution du lapatinib (RCP Tyverb[®]).
- La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration d'un traitement augmentant le pH gastrique doit être évitée, car il y a un risque de diminuer la solubilité et l'absorption du lapatinib (RCP Tyverb[®]).

Effets du lapatinib sur les autres médicaments :

Le lapatinib est un inhibiteur des CYP3A4 et 2C8. La co-administration de lapatinib et de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont substrats du CYP3A4 (cisapride, pimozide et quinidine) ou du CYP2C8 (répaglinide), doit être évitée (RCP Tyverb[®]).

Interactions avec la prise de nourriture et de boisson :

La biodisponibilité du lapatinib peut être augmentée jusqu'à quatre fois par la nourriture, par exemple selon la teneur du repas en graisses (RCP Tyverb[®]).

Aussi, il ne faut pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement par le lapatinib : en effet, le pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4 et ainsi la biodisponibilité du lapatinib est augmentée (RCP Tyverb®).

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Il est agréé aux collectivités et est remboursé par la Sécurité Sociale à 100% (RCP Tyverb®).

7. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de 2 ans (RCP Tyverb®), en le maintenant à une température inférieure à 30°C.

8. Ce qu'il faut savoir sur Tyverb®

La fiche pharmacien et la fiche patient sont disponibles dans les annexes.

IV. SUTENT® - Sunitinib (Pfizer)

SUTENT® 12.5 mg, gélule de couleur orange,
SUTENT® 25 mg, gélule de couleur orange et caramel,
SUTENT® 50 mg, gélule de couleur caramel,

Les granules contenus dans les gélules sont de couleur jaune orangé (RCP Sutent®).

1. Mode d'action

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase dont VEGFR-1 et VEGFR-2 (inhibiteur multikinase) et bloque ainsi la prolifération cellulaire et la néo-angiogenèse pathologique [15].

2. Indications

Sutent® est utilisé pour traiter les patients atteints des cancers suivants :

- **Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)** : « Sutent® est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques après échec de l'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance » (RCP Sutent®).
- **Cancer du rein métastatique** : « Sutent® est utilisé pour traiter les cancers du rein avancés et/ou métastatiques » (RCP Sutent®).

3. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée s'élève à **50 mg par jour par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines**, puis il faut respecter une **fenêtre thérapeutique de 2 semaines**. Un cycle dure ainsi 6 semaines (RCP Sutent®).

Sutent® peut être administré **pendant ou en dehors d'un repas** (RCP Sutent®). Les gélules ne doivent pas être sucées, croquées, mâchées ni ouvertes [15].

Bien que la dose recommandée soit de 50 mg, des ajustements de dose par paliers de 12.5 mg peuvent être réalisés selon la tolérance du patient. Cependant, la dose journalière doit rester comprise entre 25 et 75 mg (RCP Sutent®).

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été menée dans cette population (RCP Sutent®).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose initiale de sunitinib n'est recommandé en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Mais la molécule n'a pas été étudiée chez des insuffisants hépatiques sévères (RCP Sutent®).

4. Effets indésirables

Ne seront mentionnés ici que les effets indésirables très fréquents liés à l'utilisation de Sutent® (>1/10) (RCP Sutent®).

Tout d'abord peuvent survenir **anémie, neutropénie et thrombocytopénie**.

Aussi, **diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, dyspepsie, douleurs abdominales**, sont des symptômes très fréquemment induits par le traitement, et on observe un **mucite** dans 14% des cas.

La **peau** peut être atteinte par une **sécheresse**, un **rash**, elle peut aussi présenter une **coloration particulière** (30% des patients) comme du jaune par exemple, qui est la couleur du principe actif ; une **érythodysthésie palmoplantaire** est également possible.

Les cheveux peuvent eux aussi changer de couleur.

Une **anorexie**, une **dysgueusie** (28% des patients) et des **céphalées** sont des doléances récurrentes.

Quant au système endocrinien, il est fréquemment perturbé par une **hypothyroïdie**.

De plus, **une hypertension artérielle** est couramment observée, dans 16% des cas.

Enfin, s'ajoutent à la liste des **douleurs des extrémités**, une **asthénie**, une **inflammation des muqueuses** ou encore un **œdème périphérique** (RCP Sutent®).

On peut ajouter à cela que des **troubles cardiaques** peuvent survenir : insuffisance cardiaque (0.1 à 1% des patients), allongement de l'intervalle QT et un risque de torsades de pointe (0.01 à 0.1% des cas) (RCP Sutent®).

De rares cas de **myopathie** voire de **rhabdomyolyse** ont également été observés.

5. Interactions

- *Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du sunitinib :*

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, millepertuis) est à éviter, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques de sunitinib (RCP Sutent®). Sinon, il est possible d'augmenter la dose de Sutent® par paliers de 12.5 mg tout en surveillant la tolérance.

- *Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du sunitinib :*

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine et jus de pamplemousse) doit également être évitée car cela peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib et sinon, la dose de Sutent® peut être diminuée jusqu'à un minimum de 37.5 mg par jour, tout en surveillant la tolérance (RCP Sutent®).

Dans les deux cas, le mieux reste le choix d'un traitement médicamenteux alternatif ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4.

- *Anticoagulants :*

Des cas d'hémorragies sont rares mais toutefois possibles lors d'un traitement par Sutent® et par warfarine ou acénocoumarol. Il faut alors surveiller plus régulièrement la numération formulation sanguine et les facteurs de la coagulation (RCP Sutent®).

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription hospitalière.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Il est agréé aux collectivités et est remboursé à 100% par la Sécurité Sociale (RCP Sutent®).

7. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de 3 ans, sans précautions particulières de conservation (RCP Sutent®).

8. Ce qu'il faut savoir sur Sutent®

La fiche pharmacien et la fiche patient se trouvent dans les annexes.

V. NEXAVAR® - Sorafénib (Bayer)

NEXAVAR® 200 mg, comprimé rond de couleur rouge (RCP Nexavar®).

1. Mode d'action

Le sorafénib est un **inhibiteur multikinase** (Blanchet B *et al*, 2010 ; Wilhelm SM *et al*, 2004 ; Wan PT *et al*, 2004) ayant un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (effet antiprolifératif) et les cellules endothéliales (effet antiangiogénique) des vaisseaux sanguins (Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O, 2008 ; [16]).

Il cible les récepteurs au VEGFR (VEGFR-1 et 2), PDGFR, Raf-kinase à la surface des cellules tumorales. Il inhibe la croissance tumorale en diminuant la vascularisation des tumeurs.

2. Indications

« Nexavar® est indiqué pour le traitement de patients atteints des maladies suivantes :

- **Carcinome hépatocellulaire (CHC) ;**
- **Carcinome rénal avancé** lorsqu'un traitement anti-cancéreux par interféron-alpha ou interleukine-2 a échoué ou ne peut être utilisé » (RCP Nexavar®).

3. Posologie et mode d'administration

La posologie est de **400 mg (soit 2 comprimés) matin et soir en dehors des repas** (ou lors d'un repas pauvre en graisses car l'absorption digestive est diminuée par les graisses) (RCP Nexavar®).

Si le patient a l'intention d'ingérer un repas riche en graisses, alors il doit prendre Nexavar® au moins **1 heure avant ou 2 heures après le repas**, avec un verre d'eau (RCP Nexavar® ; [16]).

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue d'en bénéficier sans trop d'effets indésirables : une interruption temporaire ou une diminution de posologie peut être nécessaire en cas d'apparition d'effets indésirables. Dans ce cas, on peut mettre en place une posologie réduite à deux comprimés à 200 mg une seule fois par jour (RCP Nexavar®).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, que ce soit en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou même sévère (RCP Nexavar®).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, et les données sont insuffisantes quant à l'utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère (RCP Nexavar®).

4. Effets indésirables

Ici sont mentionnés les seuls effets indésirables très fréquents, c'est-à-dire observés chez plus d'un patient sur dix (RCP Nexavar®).

Tout d'abord les **diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements** (Abou-Afa GK *et al*, 2006 ; Escudier B *et al*, 2007 ; Ratain MJ *et al*, 2006).

La peau est aussi atteinte avec des **éruptions**, un **prurit**, une **sécheresse** avec desquamation, une **dermatite exfoliative**, de l'**acné**, voire un **syndrome palmoplantaire** (Escudier B *et al*, 2007 ; Llovet JM *et al*, 2008 ; Yang CH *et al*, 2008).

On peut aussi noter le risque de survenue d'une **lymphopénie**, d'une **leucopénie**, d'une **neutropénie**, d'une **anémie** et d'une **thrombopénie**.

Le système endocrinien peut lui aussi être touché et il s'agit alors d'une **hypothyroïdie** (Torino F *et al*, 2009).

Aussi, une **hypertension artérielle** survient très fréquemment (Escudier B *et al*, 2007 ; Llovet JM *et al*, 2008), ainsi que des **hémorragies** y compris gastro-intestinales, des voies respiratoires, cérébrales.

L'amylasémie et la lipasémie sont très fréquemment **augmentées** (enzymes produites par le pancréas).

Enfin, les patients se plaignent couramment d'**asthénie**, de **dyspnée** et de **céphalées** au cours du traitement (RCP Nexavar® ; Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O, 2008 ; Flaherty KT, 2007).

On relèvera par ailleurs, en dehors des critères de fréquence ci-dessus, qu'il existe un risque **d'ischémie cardiaque** et/ou **d'infarctus du myocarde**, plus rare mais grave (RCP Nexavar®).

Il ne faut pas négliger non-plus les **troubles de la cicatrisation des plaies**, notamment après intervention chirurgicale.

5. Interactions

- *Anticoagulants :*

Si on associe de la warfarine au sorafénib, il peut survenir une élévation de l'INR et des saignements. Il faut alors renforcer la surveillance de l'INR (RCP Nexavar®).

- *Médicaments anti-acides :*

La solubilité du sorafénib diminue quand le pH augmente. C'est pourquoi les médicaments anti-acides, les anti-H2 et les IPP, s'ils sont administrés avec le sorafénib, peuvent en diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut donc éviter un traitement chronique par ces médicaments (RCP Nexavar®).

- *Inducteurs enzymatiques :*

Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis), peuvent augmenter le métabolisme du sorafénib et donc en diminuer les concentrations plasmatiques (RCP Nexavar®).

- *Inhibiteurs enzymatiques :*

Les inhibiteurs du CYP3A4 comme le kéroconazole ne semblent pas avoir d'effet sur les concentrations plasmatiques du sorafénib, lorsqu'ils sont co-administrés (Lathia C *et al*, 2006).

- *Substrats des CYP2B6 et 2C8 :*

Le sorafénib inhibe ces CYP et donc il peut augmenter les concentrations des substrats des CYP2B6 (bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, méthadone) et du CYP2C8 (paclitaxel, amodiaquine, repaglinide) (RCP Nexavar®).

- *Substrats de la PgP :*

Le sorafénib inhibe la protéine de transport p-glycoprotéine (PgP) : s'il y a traitement concomitant avec le sorafénib, il peut y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la PgP (comme la digoxine) (RCP Nexavar®).

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Ce médicament est soumis à une prescription hospitalière, qui est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Le traitement par Nexavar® nécessite une surveillance particulière.

Nexavar® est agréé aux collectivités et est remboursé à 100% par la Sécurité Sociale (RCP Nexavar®).

7. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de 36 mois, à une température inférieure à 25°C (RCP Nexavar®).

8. Ce qu'il faut savoir sur Nexavar®

La fiche pharmacien concernant Nexavar® ainsi que la fiche patient, sont disponibles dans les annexes.

VI. VOTRIENT® - Pazopanib (GlaxoSmithKline)

VOTRIENT® 200 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule de couleur rose ; la mention « GS JT » est inscrite sur une face.

VOTRIENT® 400 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule de couleur blanche ; la mention « GS UHL » est inscrite sur une face (RCP Votrient®).

1. Mode d'action

Le pazopanib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase visant plusieurs cibles : des récepteurs du VEGF, des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT) (Sanford M, Keating GM, 2010 ; Bukowski RM, Yasothan U, Kirkpatrick P, 2010).

2. Indication

« Votrient est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des **cancers du rein avancés** et chez les **patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie** » (RCP Votrient® ; [17]).

3. Posologie et mode d'administration

La posologie est de **800 mg une fois par jour** (RCP Votrient®), à peu près toujours à la même heure.

Cette dose peut être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. Cependant, la dose maximale est fixée à 800 mg (RCP Votrient®).

Le pazopanib doit être pris **sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas**. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être cassés ni écrasés (RCP Votrient®).

Insuffisance rénale :

Le pazopanib et ses métabolites ont une faible excrétion rénale, c'est pourquoi une insuffisance rénale n'aura pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de ce médicament (RCP Votrient®).

Insuffisance hépatique :

L'administration de pazopanib aux patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être étroitement surveillée car il y a une augmentation possible de l'imprégnation au médicament. Une dose réduite de pazopanib de 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (RCP Votrient®).

Le pazopanib est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (RCP Votrient®).

4. Effets indésirables

Ci-après ne sont mentionnés que les effets indésirables très fréquemment rencontrés lors de l'utilisation de Votrient®, c'est-à-dire dans plus de 10% des cas (RCP Votrient®).

Il y a d'abord une atteinte de la sphère gastro-intestinale avec **des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et des vomissements.**

Il faut noter également une **diminution de l'appétit.**

De plus, on observe très fréquemment une **hypertension artérielle.**

La **couleur des cheveux** peut être **modifiée.**

Une **élévation de lalanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT)** (enzymes hépatiques) est à relever.

Enfin, **dysgueusie** et **asthénie** sont des doléances récurrentes (RCP Votrient® ; Sternberg CN et al, 2010).

Il faut tout de même noter que, chez moins de 1% des patients traités par Votrient®, on peut observer des **troubles cardiaques** (allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes) et des **hémorragies** (pulmonaires, gastro-intestinales, cérébrales) avec parfois une issue fatale.

5. Interactions

- *Inducteurs enzymatiques :*

Les inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme du pazopanib et donc en diminuer les concentrations plasmatiques (RCP Votrient®). Il faut donc éviter ces associations et préférer l'association à un médicament ne présentant pas cette composante inductrice enzymatique.

- *Inhibiteurs enzymatiques :*

Le pazopanib est un substrat pour le CYP3A4, la PgP et la BCRP (RCP Votrient®).

L'administration concomitante du pazopanib avec des inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4, par exemple kéroconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole, peut augmenter les concentrations de pazopanib.

Le jus de pamplemousse devra être évité pendant le traitement par pazopanib. En effet, le pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut ainsi contribuer à augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib (RCP Votrient®).

6. Contre-indication

Le pazopanib est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (RCP Votrient®).

7. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Ce médicament est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Il s'agit d'un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Il est agréé aux collectivités mais la Commission de la transparence de la HAS a émis un avis défavorable quant à son remboursement (RCP Votrient® ; information médicale GSK mai 2011).

8. Données pharmaceutiques

La durée de conservation est de deux ans, sans précautions particulières de conservation (RCP Votrient®).

9. Ce qu'il faut savoir sur Votrient®

La fiche pharmacien concernant Votrient® ainsi que la fiche patient sont disponibles dans les annexes.

VII. AFINITOR® - Evérolimus (Novartis)

AFINITOR® 5 mg, comprimé,

AFINITOR® 10 mg, comprimé,

Les comprimés sont ovales et de couleur blanche à légèrement jaunâtre, sans barre de cassure.

Les comprimés dosés à 5 mg ont la mention « 5 » sur une face et « NVR » sur l'autre.

Les comprimés dosés à 10 mg ont la mention « UHE » sur une face et « NVR » sur l'autre face (RCP Afinitor®).

1. Mode d'action

L'évérolimus est un **inhibiteur sélectif de mTOR** (*mammalian target of rapamycin* – cible de la rapamycine chez les mammifères), dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains (Karly P Garnock-Jones, Gillian M. Keating, 2009 ; [18]).

Comme mTOR joue un rôle dans le contrôle de la division cellulaire et dans la croissance des vaisseaux sanguins, Afinitor® empêche la division cellulaire et diminue l'apport sanguin aux cellules tumorales (Kroog GS, Motzer RJ, 2008 ; Escudier B, 2008).

Ainsi, l'évérolimus inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires (Shinohara ET *et al* 2005 ; Lane HA *et al*, 2009 ; [18]).

L'évolution et la propagation du cancer du rein sont ainsi ralenties (Boulay A *et al*, 2004).

2. Indication

« Afinitor® est indiqué dans le **traitement du cancer du rein avancé (carcinome rénal avancé) chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF** » (sunitinib, sorafénib, bevacizumab) (RCP Afinitor®).

3. Posologie et mode d'administration

La posologie est de **10 mg une fois par jour** par voie orale.

(RCP Afinitor® ; [19]).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (RCP Afinitor®).

Insuffisance hépatique modérée :

La posologie sera réduite à 5 mg par jour (RCP Afinitor®).

Les comprimés doivent être **avalés entiers avec un verre d'eau, chaque jour à la même heure, et ne doivent être ni mâchés ni écrasés** (RCP Afinitor®).

Ils doivent être pris de manière régulière, au cours ou en dehors des repas : avec ou sans aliments mais de façon constante (RCP Afinitor®).

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, il devra prendre la dose suivante comme prévu (RCP Afinitor® ; [19]).

4. Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents (>1/10) sont (RCP Afinitor®) :

Une **asthénie**, un **œdème périphérique**.

Une **diminution des plaquettes, des neutrophiles et de l'hémoglobine et des lymphocytes**, avec un risque accru d'**infections**.

Des **insomnies** peuvent également survenir, ainsi qu'une **dysgueusie**.

Une **hypertension artérielle** survient classiquement.

Au niveau respiratoire il y a un risque très fréquent de développer une **toux**, une **pneumopathie**, une **dyspnée**, une **épistaxis**.

On observe aussi très fréquemment une **augmentation du glucose sanguin, du cholestérol, des triglycérides** (évolution peu fréquente vers un diabète).

Au niveau de la peau on relève facilement un **rash**, une **sécheresse cutanée** accompagnée de **prurit**, voire un **syndrome mains-pieds** (RCP Afinitor®).

5. Interactions

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP) (RCP Afinitor®). Donc l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP.

- *Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :*

Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP risquent d'augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou la sortie des cellules intestinales (RCP Afinitor®).

- Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en augmentant son métabolisme sa sortie des cellules intestinales (RCP Afinitor®).

Tableau 2 : Effets de substances actives sur l'évérolimus et conduite à tenir en cas d'administration concomitante

Substances actives par interaction	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4 / PgP	
Kétoconazole	
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	
Télitromycine, clarithromycine	
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir	L'administration concomitante d'Afinitor® avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandée.
Inhibiteurs modérés de CYP3A4 / PgP	
Erythromycine	Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante ne peut être évitée. Une réduction de dose à 5mg par jour et 5mg tous les 2 jours peut alors être envisagée.
Vérapamil	
Ciclosporine orale	
Fluconazole	
Diltiazem	
Amprenavir, fosamprenavir	Une surveillance étroite des effets indésirables est recommandée.
Jus de pamplemousse	L'association doit être évitée.
Inducteurs puissants de CYP3A4 / PgP	
Rifampicine	Eviter l'utilisation concomitante. Sinon, une augmentation de la dose d'Afinitor® de 10mg par jour jusqu'à 20mg par jour en utilisant une augmentation par palier de 5mg est appliquée le 4 ^{ème} et le 8 ^{ème} jour après l'initiation du traitement par l'inducteur.
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	
Efavirenz, nevirapine	Lorsque le traitement par l'inducteur puissant est arrêté, on revient à la dose initiale d'Afinitor®.
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Contre-indication avec Afinitor®.

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Il est soumis à une prescription hospitalière qui est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Une surveillance particulière est requise pendant le traitement.

Afinitor[®] est agréé aux collectivités, son taux de remboursement est de 100% (RCP Afinitor[®]; [18]).

7. Données pharmaceutiques

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les comprimés ne doivent pas être stockés dans un pilulier. La boîte et les comprimés doivent être conservés à une température inférieure à 30°C (RCP Afinitor[®]).

8. Ce qu'il faut savoir sur Afinitor[®]

Une fiche pharmacien concernant Afinitor[®] et une fiche patient sont disponibles dans les annexes.

VIII. TORISEL® - Temsirolimus (Wyeth)

TORISEL® 25 mg/mL, solution pour perfusion intraveineuse (RCP Torisel®).

1. Mode d'action

Le temsirolimus est un **inhibiteur de la protéine mTOR** qui contrôle l'induction de la transcription de nombreux ARNm impliqués dans la carcinogenèse [20].

Le temsirolimus (Torisel®) est un dérivé de la rapamycine administré par voie intraveineuse. C'est une prodrogue, qui est hydrolysée et transformée en sirolimus. L'administration intermittente de ce médicament diminue ses propriétés immunosuppressives tout en conservant ses propriétés antitumorales.

2. Indications

« Torisel® est utilisé pour traiter des patients atteints des cancers suivants :

- **Carcinome rénal avancé** : traitement de 1^{ère} intention du carcinome rénal avancé ;
- **Lymphome des cellules du manteau** : Torisel® est indiqué chez les adultes lorsque le lymphome est réapparu après un traitement précédent (rechute) ou lorsque les patients n'ont pas répondu à d'autres traitements (réfractaire) » (RCP Torisel®).

3. Posologie et mode d'administration

Torisel® est un concentré et un diluant à reconstituer en une solution pour perfusion (RCP Torisel®).

Le volume total (1.2 mL) d'un flacon de Torisel® 25 mg/mL solution à diluer doit être dilué avec 1.8 mL de diluant prélevé pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/mL. Prélever la quantité nécessaire de solution de temsirolimus à 10 mg/mL et l'injecter ensuite rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0.9%) (RCP Torisel®).

- Pour le **carcinome rénal**, la dose recommandée est de **25 mg une fois par semaine en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes** (RCP Torisel®).
- Pour le **lymphome à cellules du manteau**, il est recommandé d'administrer **175 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant trois semaines, puis des doses hebdomadaires de 75 mg** (RCP Torisel®).

Il faut injecter **25 à 50 mg de diphenhydramine** en intraveineuse (ou un autre **antihistaminique**) **30 minutes avant** le début de chaque perfusion de Torisel®, pour éviter une réaction allergique (RCP Torisel®).

Si un effet secondaire apparaît, on commence par espacer les perfusions ; si c'est insuffisant, on diminue la dose de temsirolimus par paliers de 5 mg/semaine et on peut même interrompre le traitement temporairement (RCP Torisel®).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les populations étudiées mais il faut être prudent tout de même en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP Torisel®).

Insuffisance hépatique :

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie. C'est la raison pour laquelle il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique, et il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (RCP Torisel®).

4. Effets indésirables

Nous n'évoquerons ici que les effets indésirables très fréquemment rencontrés (>1/10) lors d'un traitement par Torisel® (RCP Torisel®).

Ainsi, une **thrombocytopénie** survient aisément, avec un risque élevé de développer des **infections bactériennes et virales** (zona, herpès, abcès, cystite).

Il faut noter également que le traitement peut induire une **hypercholestérolémie**, une **hyperlipidémie** et une **hyperglycémie** pouvant évoluer vers un diabète.

Les patients se plaignent fréquemment de souffrir d'**insomnies** et de **dysgueusie**.

Du point de vue respiratoire, **toux, dyspnée et épistaxis** sont des effets indésirables courants. Au niveau gastro-intestinal, on peut noter l'apparition très fréquente de **douleurs abdominales**, de **nausées** et de **vomissements**, de **stomatite** et de **diarrhées**.

Une **mucite** est très fréquemment déclarée lors du traitement.

La peau est elle aussi atteinte fréquemment avec comme manifestations une **éruption** accompagnée de **prurit** voire d'**acné**.

Un **œdème périphérique** peut également survenir (RCP Torisel®).

5. Interactions

- *Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) :*

Des réactions à type d'œdème angioneurotique survenant deux mois après le début du traitement ont été observées (RCP Torisel®).

- *Inducteurs du CYP3A :*

Les agents tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis sont de puissants inducteurs du cytochrome CYP3A4/5 et sont susceptibles de réduire l'exposition au temsirolimus et son métabolite, le sirolimus (RCP Torisel®).

Donc l'administration continue au-delà de 5 à 7 jours avec des agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 est à éviter.

- *Inhibiteurs du CYP3A :*

Les substances fortement inhibitrices du CYP3A4 (par exemple les antiprotéases : le nelfinavir, le ritonavir ; les antifongiques : l'itraconazole, le kéroconazole, le voriconazole), entraînent une augmentation des concentrations sanguines de sirolimus (RCP Torisel®). L'administration concomitante de Torisel® avec ces agents doit donc être évitée.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, l'érythromycine, l'aprénaline, l'amiodarone, le fluconazole, le jus de pamplemousse) doit être administré avec prudence chez les patients recevant 25mg de temsirolimus, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25mg (RCP Torisel®).

Des traitements alternatifs avec des agents sans potentiel d'inhibition du CYP3A4 doivent être envisagés.

- *Interaction avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4 :*

Il est recommandé d'utiliser avec précaution l'association de temsirolimus avec les médicaments métabolisés par les CYP3A4/5 ou CYP2D6 et ayant une marge thérapeutique étroite (RCP Torisel®).

- *Interaction avec les médicaments substrats de la glycoprotéine-P :*

Lors de l'administration simultanée de temsirolimus avec des médicaments substrats de la PgP (par exemple, digoxine, vincristine, colchicine et paclitaxel), une surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments co-administrés doit être faite (RCP Torisel®).

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Le traitement par Torisel® nécessite une surveillance particulière (RCP Torisel®).

7. Données pharmaceutiques

A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur (RCP Torisel®).

8. Ce qu'il faut savoir sur Torisel®

Une fiche pharmacien et une fiche patient sont disponibles dans les annexes.

CONCLUSION

Chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie cytotoxique : ce sont classiquement les trois armes de la prise en charge des cancers.

Mais désormais une petite révolution est en marche avec l'arrivée des thérapies ciblées, ces molécules capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogenèse et la progression des cellules tumorales. Leur action est ciblée en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule cancéreuse.

La chimiothérapie cytotoxique sauve des vies certes, mais au prix d'une toxicité importante. Elle utilise des molécules qui détruisent toutes les cellules en prolifération de l'organisme, d'où un nombre très important d'effets indésirables, tandis que les thérapies moléculaires ciblées, en agissant sur des récepteurs spécifiques, peuvent bloquer la croissance des cellules tumorales ou s'opposer à la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur et qui sont indispensables à sa croissance, car c'est bien d'affamer la tumeur qu'il s'agit. Le traitement devient plus efficace et génère moins d'effets indésirables.

Il existe deux types de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Leur développement est rendu possible grâce aux progrès de la recherche dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule tumorale, afin de déterminer des cibles contre lesquelles des molécules sont développées.

Tout au long de ce travail, nous avons tenté de montrer le bénéfice et l'espoir apportés par l'arrivée des thérapies ciblées et d'éclaircir les principaux points utiles pour une bonne dispensation de ces médicaments.

Après avoir rappelé quelques généralités de cancérologie, nous avons expliqué ce qu'était une cible, comment et avec quoi la viser.

Puis nous nous sommes focalisés en particulier sur les inhibiteurs de tyrosine kinase, et parmi eux nous avons traité ceux qui sont utilisés dans le traitement de tumeurs solides.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase bloquent l'activité tyrosine kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération. Ces inhibiteurs pénètrent dans la cellule et bloquent de façon spécifique l'activité tyrosine kinase en agissant comme des ATP-mimétiques.

Iressa[®] (géfitinib), Tarceva[®] (erlotinib) et Tyverb[®] (lapatinib), ciblent HER ; Nexavar[®] (sorafénib), Sutent[®] (sunitinib) et Votrient[®] (pazopanib), eux, visent le VEGF ; quant à Torisel[®] (temsirolimus) et Afinitor[®] (éverolimus), ils sont dirigés contre mTOR.

L'aboutissement de ce travail est la réalisation de fiches techniques destinées tant au pharmacien qu'au patient, dans le but d'une part d'améliorer la dispensation de ces spécialités trop souvent mal connues, nouvelles et qui sortent à présent directement dans les officines, et d'autre part d'acquérir pour le patient une compétence propre à son traitement, de bénéficier d'une éducation nécessaire notamment pour prévenir ou réduire les effets indésirables, afin de ne pas compromettre l'observance du traitement.

La liste des thérapies ciblées s'allonge considérablement et de nombreuses molécules sont en développement actuellement.

Dans un premier temps ces molécules ne devraient pas remplacer les thérapeutiques classiques mais plutôt s'y associer pour en améliorer la réponse. Cependant il est probable qu'à l'avenir, elles seront l'unique traitement parfaitement adapté.

ANNEXE 1 : FICHES PHARMACIEN

FICHE PHARMACIEN IRESSA®

IRESSA® 250 mg, comprimé pelliculé brun, rond, biconvexe.



✓ Indication :

« Iressa® est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique **avec mutations activatrices de l'EGFR-TK** ».

C'est pourquoi il est fondamental de détecter les biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance du traitement. Ceci va être valable pour un nombre croissant de biomarqueurs et de pathologies, avec les progrès de la recherche et l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées.

L'Institut National du Cancer (INCa) soutient le développement de **plateformes hospitalières de génétique moléculaire** des cancers.

Une liste de ces plateformes est disponible sur le site Internet de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/plates-formes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire>).

En Lorraine, il s'agit du CHU-CLCC de Nancy.

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Apparition de symptômes oculaires : ils peuvent nécessiter l'interruption du traitement puis sa reprise à 250 mg par jour.
- Diarrhée sévère ou persistante, nausées, vomissements ou anorexie qui pourraient entraîner une déshydratation.

- Réaction cutanée : pour prendre en charge la diarrhée ou les réactions cutanées, on peut interrompre le traitement 14 jours maximum et le reprendre à 250 mg par jour.
- Symptômes respiratoires : si des symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre s'aggravent ou apparaissent soudainement, il faut en chercher la cause et interrompre le traitement. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, il faut abandonner Iressa®.

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

La posologie recommandée est **d'un comprimé à 250 mg une fois par jour**.

Le comprimé peut être pris **avec ou sans aliment**, chaque jour, approximativement à la même heure.

Le comprimé est à avaler entier avec de l'eau ou, en cas de difficulté pour l'avaler, il peut être dispersé dans de l'eau non pétillante (cela peut prendre 20 minutes). La dispersion peut également être administrée par sonde naso-gastrique ou par sonde de gastrostomie.

Il ne faut pas écraser le comprimé d'Iressa®.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : cela risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité d'Iressa®.
- Les anti-acides gênent l'absorption d'Iressa®, or le patient peut se les procurer en vente libre en pharmacie. Il ne faut pas prendre d'antiacides deux heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'Iressa®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

Le géfitinib est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 principalement.

- Substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de géfitinib :

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kéroconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase, la clarithromycine, la téthromycine, le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib.

→ Substances pouvant diminuer la concentration plasmatique du géfitinib :

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du géfitinib et ainsi en réduire les concentrations plasmatiques, d'où une diminution de l'efficacité d'Iressa®.

C'est la raison pour laquelle la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques, millepertuis) avec Iressa® est à éviter.

→ Chez les patients traités simultanément par la warfarine et le géfitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR (*International Normalised Ratio*) doivent être contrôlés plus étroitement, car une élévation de l'INR, voire des épisodes hémorragiques, peuvent survenir.

→ Les médicaments entraînant une augmentation significative et durable du pH gastrique comme les IPP et les anti-H2, peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib, d'où une diminution de l'efficacité du traitement.

Il ne faut pas prendre d'antiacides deux heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'Iressa®.

✓ Que faire en cas d'oubli ?

La dose doit être prise aussitôt ; mais si le comprimé suivant est à prendre moins de 12 heures après la constatation de l'oubli, alors il faut attendre cette prise et abandonner la précédente. Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

✓ Comment conserver les comprimés ?

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans le conditionnement d'origine pour protéger de l'humidité.

✓ Bilan initial et surveillance au cours du traitement :

→ Statut mutationnel : un patient doit avoir un statut mutationnel positif de l'EGFR avant de commencer le traitement par Iressa® : en effet, Iressa® ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des tumeurs négatives pour les mutations de l'EGFR.

→ Surveillance cardiaque.

→ Surveillance hépatique.

FICHE PHARMACIEN TARCEVA®

TARCEVA® 25 mg, comprimé,

TARCEVA® 100 mg, comprimé,

TARCEVA® 150 mg, comprimé,



Comprimés ronds, blancs à légèrement jaunes.

Selon le dosage des comprimés, il y a sur une face la mention « Tarceva 25 » en jaune ; « Tarceva 100 » en gris ; « Tarceva 150 » en brun.



✓ Indications :

- « Tarceva® est indiqué pour le **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique**. Il est utilisé chez les patients dont la maladie est stabilisée après l'administration de leurs quatre premiers cycles de chimiothérapie standard comportant un médicament contenant du platine. Il est également utilisé pour traiter des patients chez lesquels au moins un traitement chimiothérapeutique a échoué ».

Tarceva® ne s'est pas avéré efficace chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative.

- « Tarceva® est également utilisé chez les patients atteints d'un **cancer pancréatique métastatique**, en combinaison avec la gemcitabine ».

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Des difficultés subites à respirer avec de la toux, de la fièvre et des frissons.

- Des signes importants et persistants de diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit et malaises.
- Rash cutané : en effet un rash acnéiforme à prédominance facio-tronculaire peut survenir, avec xérose, prurit, stomatite, conjonctivite.

Dans ce cas le traitement à mettre en place peut être le suivant :

- Minocycline 100 à 200 mg/jour (cyclines : 2 heures d'intervalle avec la prise de Ca²⁺).
- Hydratation cutanée (exemples : Dexeryl[®] ; Atoderm[®], laboratoire Bioderma ; Cold Cream[®] Avène ; Lipikar Baume AP[®], laboratoire La Roche-Posay).
- Dermocorticoïdes locaux si prurit ou lésions inflammatoires.
- Bepanthen[®] et pansements occlusifs si fissures dermiques palmoplantaires.

Cet effet indésirable cutané (75% des patients), peut être le signe d'une partie d'une efficacité du traitement, et surtout d'une bonne observance de la part du patient !

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

- Pour le cancer du poumon, la posologie recommandée de Tarceva[®] est d'un comprimé de 150 mg par jour.
- Pour le cancer pancréatique, elle est de 100 mg.

Tarceva[®] doit être pris au moins **une heure avant ou deux heures après un repas**, et si possible chaque jour à la même heure (la prise d'aliments peut augmenter l'exposition au Tarceva[®] et augmenter le risque d'effets indésirables).

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Tarceva[®].
- Les anti-acides gênent l'absorption de Tarceva[®], or le patient peut se les procurer en vente libre en pharmacie. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva[®], ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva[®].
- Tabac : les patients fumeurs doivent être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva[®], compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

- Pansements digestifs (exemple : Smecta[®]) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

L'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré du CYP3A4.

- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole ; inhibiteurs de protéase ; érythromycine, clarithromycine) ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques.
- Les inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis) accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Par conséquent, la co-administration de Tarceva[®] à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée.
- Des élévations de l'INR et des hémorragies, y compris digestives, sont possibles en cas d'association à la warfarine ou à d'autres dérivés coumariniques. En cas d'association, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être contrôlés plus fréquemment.
- L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et de l'élimination de l'erlotinib.
- L'erlotinib est moins soluble à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. La co-administration de l'erlotinib à des IPP ou à des anti-H2, diminue les taux plasmatiques de l'erlotinib. Il en est de même avec les antiacides.

En résumé, il faut éviter l'association de l'erlotinib à des médicaments tels que les IPP, les anti-H2 et les antiacides.

Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva[®], ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva[®]. Si l'utilisation des anti-H2 comme la ranitidine est envisagée, Tarceva[®] doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Ne pas chercher à « rattraper » la prise oubliée en prenant double dose à la prise suivante.

✓ **Que faire si le patient ne sait plus s'il a pris son traitement ?**

Dans le doute, il faut attendre la prise suivante (astuce : utiliser un pilulier).

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Conservation : 3 ans. Pas de précautions particulières de conservation.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

○ La peau :

→ *Sécheresse cutanée / démangeaisons* :

Hydrater (crème émolliente tous les jours, par exemple Dexeryl® ; savon surgras : Lipikar Syndet® de chez La Roche-Posay ou le Cold Cream® gel nettoyant surgras de chez Avène, entre autres).

→ *Eruptions cutanées* :

Continuer le traitement ou réévaluer la posologie en fonction de l'intensité de l'éruption ;
Ne jamais avoir recours à l'automédication ;

Hydrater régulièrement la zone touchée avec une crème hydratante dermatologique ;

Nettoyer la peau avec une lotion dermatologique (si éruption modérée) ;

Ne pas utiliser de traitement anti-acnéique, cela aggraverait les symptômes ;

Eviter l'exposition au soleil ;

Selon le cas, on peut avoir recours à un traitement symptomatique ; la prescription de tétracyclines pendant le traitement est envisageable (à prendre à 2 heures d'intervalle de toute source de calcium).

→ *Maquillage* :

Oui, mais hypoallergénique.

→ *Soleil* :

Protection (écran total si possible minéral, vêtements protecteurs).

→ *Ongles* :

Si lésion autour des ongles (pseudo ongles incarnés) : manucure.

→ *Yeux* :

En cas de conjonctivite, consulter un ophtalmologue.

○ Le tube digestif (nausées, diarrhées, anorexie, déshydratation) :

→ *Prévention* :

Bien s'hydrater (bouillons, infusions) ; boire abondamment (8 à 10 grands verres d'eau par jour) ;

Fractionner les repas : faire des repas légers, avec des collations entre les principaux repas ;

Augmenter la consommation des féculents (riz, pomme de terre, pain blanc sont recommandés car ils laissent peu de résidus) ;

Limiter les apports en fibres (fruits et légumes notamment crus ; mais les légumes bouillis, les carottes, les bananes et la compote de pommes, sont autorisés) ;

Limiter les aliments riches en graisses ; préférer les modes de cuisson sans matière grasse : cuisson à la vapeur, papillote ;

Eviter les lactoses (produits laitiers ; cependant, les patients peuvent consommer les fromages cuits, qui contiennent peu de lactose) ;

Eviter le pain complet, le son, les pâtes et les légumineuses (lentilles, haricots secs).

Aliments à privilégier	Aliments à éviter
<ul style="list-style-type: none">• Les féculents:<ul style="list-style-type: none">- Riz, pommes de terre• Parmi les fruits:<ul style="list-style-type: none">- La banane- La compote de pommes• Parmi les légumes:<ul style="list-style-type: none">- Les carottes• Les modes de cuisson sans matière grasse:<ul style="list-style-type: none">- Cuisson à la vapeur- Papillote• Les viandes et les poissons les moins gras:<ul style="list-style-type: none">- Bifteck, le faux-filet et le rosbif pour le bœuf- Le jambon cuit (sans le gras)- Les côtes, l'escalope et le filet pour le veau- La dinde, le poulet (sans la peau), la pintade et la caille pour les volailles- La plupart des poissons sont peu gras, à l'exception notamment du hareng et du maquereau• L'eau, les boissons à base de cola (en enlevant les bulles)	<ul style="list-style-type: none">• Les produits laitiers:<ul style="list-style-type: none">- Le lait, les yaourts, le fromage blanc, les crèmes dessert, les crèmes glacées, la crème chantilly.• Les fruits et les légumes:<ul style="list-style-type: none">- Les fruits et légumes crus- Les légumes verts (choux, brocoli, haricots verts...)- Les fruits et légumes secs (lentilles, pois, haricots secs...)• Les matières grasses:<ul style="list-style-type: none">- Le beurre, la crème, la mayonnaise, les sauces...• Les aliments riches en matières grasses:<ul style="list-style-type: none">- Les viandes les plus grasses (porc, mouton, agneau, canard)- Les charcuteries- Les aliments frits (frites, chips...)- Les oléagineux (noix, noisettes, amandes...)• Le café et l'alcool

→ *Diarrhées :*

Continuer le traitement, une réduction de posologie peut être envisagée en cas de diarrhée importante ou prolongée, voire un arrêt en cas de déshydratation.

Mesures diététiques à mettre en place, avec ou sans traitement spécifique (lopéramide).

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

- Fonction hépatique : dosage des transaminases.
- Fonction rénale.

FICHE PHARMACIEN TYVERB®

TYVERB® 250 mg, comprimé ovale de couleur jaune avec la mention « GS XJG » sur une face.



✓ Indication :

« Tyverb® est utilisé, en association à la capécitabine, pour traiter les patients atteints d'un **cancer du sein à un stade avancé ou métastatique avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2)** ».

Tyverb® est utilisé lorsque le cancer est à un stade avancé ou métastatique et s'aggrave à la suite d'un traitement antérieur comportant une anthracycline et un taxane et après un traitement par trastuzumab en situation métastatique.

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Essoufflement particulier, palpitations cardiaques importantes.
- Toux.
- Signes d'atteinte hépatique.
- Syndrome mains-pieds : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Ce syndrome présente en général trois phases :

- Plaques rouges et gonflées ;
- Paresthésies et dysesthésies ;
- Desquamation douloureuse, kératodermie.

La fragilisation des vaisseaux par les agents anti-angiogéniques intervient dans la physiopathologie de ce syndrome.

L'apparition est précoce dès 5 jours, l'intensité maximale se situe habituellement vers le 10^{ème}-15^{ème} jour. Mais l'apparition est rare après 6 semaines.

La reprise à pleine dose est souvent possible après le cap aigu pendant lequel on diminue ou on interrompt le traitement.

→ Troubles gastro-intestinaux prononcés ou durables.

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

Le lapatinib est administré en association avec la capécitabine.

La posologie recommandée de Tyverb® est de 1250 mg par jour **en une prise** (soit **cinq comprimés de 250 mg**, **en continu**).

Tous les comprimés doivent être **pris ensemble à la même heure chaque jour**, au moins **une heure avant ou une heure après un repas**. La biodisponibilité du lapatinib peut être augmentée jusqu'à 4 fois par la nourriture, par exemple selon la teneur du repas en graisses.

Le patient doit toujours prendre le médicament au même moment par rapport au repas, c'est-à-dire toujours avant ou toujours après un repas, afin de réduire la variabilité intra-individuelle.

Les comprimés ne doivent pas être croqués, coupés ni écrasés.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Tyverb®.
- Les anti-acides gênent l'absorption de Tyverb®, or le patient peut se les procurer en vente libre en pharmacie. C'est une association à éviter.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

Effets des autres médicaments sur le lapatinib :

Le lapatinib est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4.

- L'administration concomitante d'inducteurs du cytochrome CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis) doit être évitée en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, télithromycine, kéroconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone), doit également être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition au lapatinib : si l'association est réalisée, alors il faut surveiller étroitement les effets indésirables éventuels.
- Le lapatinib est un substrat des protéines de transport PgP et BCRP. Les inhibiteurs (kéroconazole, itraconazole, quinidine, vérapamil, ciclosporine, érythromycine) et les inducteurs (rifampicine, millepertuis) de ces protéines peuvent altérer l'exposition et/ou la distribution du lapatinib.
- La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration simultanée d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, car il y a un risque de diminuer la solubilité et l'absorption du lapatinib.

Effets du lapatinib sur les autres médicaments :

- Le lapatinib est un inhibiteur des CYP3A4 et 2C8. La co-administration de lapatinib et de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont substrats du CYP3A4 (cisapride, pimozide et quinidine) ou du CYP2C8 (répaglinide), doit être évitée.

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

La dose oubliée ne doit pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Syndrome mains-pieds :

Il s'agit d'un syndrome invalidant et douloureux et dont on se demande si l'intensité ne serait pas corrélée à l'efficacité thérapeutique.

- Prévention +++ (chaussures larges, pas de micro-traumatismes, pédicure, hydratation).
- Adaptation de posologie voire interruption du traitement.
- Gants réfrigérants et **hydratation +++ avec produits émollients**.
- **Eviter toute source de chaleur**, notamment le soleil.
- Eviter les vêtements et chaussures serrés.
- Utiliser un savon doux, sans parfum.
- Eviter les pansements adhésifs.
- Eviter les produits ménagers, irritants pour les mains.
- Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher **sans frotter**.
- Le paracétamol peut être utilisé en cas de douleur.
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (exemple : bétaméthasone : Diprosone® pommade).
- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (exemples : Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne ; Iso-Urea® de chez La Roche-Posay).
- Si c'est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Aussi, la prise en charge comprend de la vitamine B6 et du célecoxib (Celebrex®).

✓ **Modalités de surveillance :**

→ Gastro-intestinale :

- Prise en charge précoce de la diarrhée (médicaments anti-diarrhéiques).
- Réhydratation hydro-éléctrolytique orale ou intraveineuse en cas de diarrhée sévère, et suspension ou arrêt du lapatinib.

→ Cardiaque :

- Evaluation de la FEVG avant toute initiation de traitement.
- Contrôle de la FEVG tout au long du traitement.
- Conduite à tenir en cas de diminution de la FEVG (adaptation de posologie ou interruption de traitement voire arrêt).

→ Pulmonaire :

- Surveillance des patients pour détecter une éventuelle toxicité pulmonaire.

→ Hépatique :

- Evaluation de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.

FICHE PHARMACIEN SUTENT®

SUTENT® 12.5 mg, gélule de couleur orange,



SUTENT® 25 mg, gélule de couleur orange et caramel,

SUTENT® 50 mg, gélule de couleur caramel.

Les granules contenus dans les gélules sont de couleur jaune orangé.



✓ Indications :

« Sutent® est utilisé dans le traitement des cancers suivants :

- **Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)** : Sutent® est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques après échec de l'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- **Cancer du rein métastatique** : Sutent® est utilisé pour traiter les cancers du rein avancés et/ou métastatiques ».

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Thrombose veineuse profonde : une thrombose veineuse profonde susceptible de migrer vers les poumons peut survenir et causer une embolie pulmonaire. *Sachez déceler douleur, rougeur ou œdème des jambes. Si une douleur thoracique et un essoufflement apparaissent, il s'agit d'une urgence.*
- Problèmes cardiaques : ce médicament est susceptible d'altérer la fonction cardiaque, et si l'apport en sang oxygéné ne correspond plus aux besoins du cœur, une insuffisance cardiaque pourrait s'ensuivre. *Une fatigue inhabituelle, un essoufflement, sont des signes d'insuffisance cardiaque.*

- Rhabdomyolyse : il arrive qu'une personne observe de graves problèmes musculaires pendant qu'elle emploie le sunitinib. *Les signes précurseurs sont des douleurs musculaires et une coloration foncée des urines.*
- Problèmes thyroïdiens : le sunitinib peut abaisser le taux d'hormones thyroïdiennes. *Une constipation, une prise de poids ou de la fatigue, sont des signes courants d'hypothyroïdie.* L'inverse est également possible.
- Saignement : le sunitinib peut accroître risque de saignement. *Sachez déceler et expliquer les signes de saignement (épistaxis, pétéchies, hématurie, pâleur) !*
- Le syndrome « mains-pieds » : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Ce syndrome présente habituellement trois phases :

- Plaques rouges et gonflées ;
- Paresthésies et dysesthesies ;
- Desquamation douloureuse, kératodermie.

La fragilisation des vaisseaux par les agents anti-angiogéniques intervient dans la physiopathologie de ce syndrome.

L'apparition est précoce dès 5 jours, l'intensité maximale se situe habituellement vers le 10^{ème}-15^{ème} jour. Mais l'apparition est rare après 6 semaines.

La reprise à pleine dose est souvent possible après le cap aigu pendant lequel on diminue ou on interrompt le traitement.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

La posologie est de **50 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 semaines**, puis il y a une **fenêtre thérapeutique de 2 semaines**. Un cycle dure donc 6 semaines.

Sutent® peut être administré **pendant ou en dehors d'un repas**.

Les gélules ne doivent pas être sucées, croquées, mâchées ni ouvertes.

✓ Les interactions que le patient doit connaître :

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Sutent®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

→ *Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du sunitinib :*

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, millepertuis) est à éviter, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques de sunitinib.

→ *Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du sunitinib :*

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, itraconazole, kéroconazole, érythromycine, clarithromycine et jus de pamplemousse) doit également être évitée car cela peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib.

→ *Anticoagulants :*

De rares cas d'hémorragies ont été observés lors d'un traitement par Sutent® et par warfarine ou acénocoumarol. Il faut donc surveiller plus régulièrement la numération formulation sanguine et les facteurs de la coagulation.

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Si une dose a été oubliée, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire ; il faudra prendre la dose habituelle le jour suivant.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 3 ans. Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Prise en charge du syndrome « mains-pieds » :

Il s'agit d'un syndrome invalidant et douloureux et dont on se demande si l'intensité ne serait pas corrélée à l'efficacité thérapeutique.

- Prévention +++ (chaussures et vêtements larges, pas de microtraumatismes, pédicure, hydratation).
- **Eviter toute source de chaleur, en particulier le soleil.**
- Adaptation de posologie voire interruption du traitement.
- Gants réfrigérants et **hydratation** +++ avec produits émollients.
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (par exemple de la bétaméthasone : Diprosone® pommade).

- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (exemples : Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne ; Iso-Urea® de chez La Roche-Posay).
- Si c'est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Egalelement, la prise en charge comprend de la vitamine B6 (50 à 150 mg/j) et du célecoxib (Celebrex®) à 200 mg/jour.
- Le paracétamol soulagera la douleur.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

- Fonction cardiaque : au cours du traitement par Sutent®, une détérioration de la fonction cardiaque et une modification de la conduction cardiaque peuvent survenir. Il faut surveiller la fonction cardiaque (ECG) avant et au cours du traitement.
- Une hypertension artérielle peut apparaître au cours du traitement par Sutent®. Surveillance et mise en place d'un traitement antihypertenseur si besoin.

Quelle classe d'anti-HTA privilégier ?

- Les inhibiteurs calciques (dihydropyridines et autres).

Attention ! Contre-indication du vérapamil et du diltiazem avec Sutent® et Nexavar® (métabolisme hépatique par le cytochrome P450).

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (sartans).

→ Formule sanguine : le nombre de cellules sanguines peut diminuer en cours de traitement. Dans certains cas, il faut reporter la poursuite du traitement.

→ Fonction rénale : examen d'urine avant le traitement puis régulièrement.

Il faut rechercher une atteinte rénale associée à l'HTA :

- Protéinurie des 24 heures, hématurie microscopique.
- Electrophorèse des protéines urinaires.
- Notamment de type micro angiopathie thrombotique.

→ Glande corticosurrénale et glande thyroïde : leur fonction est à surveiller en cours de traitement.

FICHE PHARMACIEN NEXAVAR®

NEXAVAR® 200 mg, comprimé rond de couleur rouge.



✓ Indications :

« Nexavar® est indiqué pour le traitement de patients atteints des maladies suivantes :

- **Carcinome hépatocellulaire (CHC) ;**
- **Carcinome rénal avancé** lorsqu'un traitement anti-cancéreux par interféron-alpha ou interleukine-2 a échoué ou ne peut être utilisé ».

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- Signes hémorragiques.
- Diarrhée.
- Douleur thoracique, en particulier si elle survient pendant un exercice.
- Syndrome « mains-pieds » : gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds.

Le syndrome « mains-pieds » : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Ce syndrome présente habituellement trois phases :

- Plaques érythémateuses et œdémateuses ;
- Paresthésies et dysesthesies ;
- Desquamation douloureuse kératodermie.

La fragilisation des vaisseaux par les agents anti-angiogéniques intervient dans la physiopathologie de ce syndrome.

L'apparition est précoce dès 5 jours, l'intensité maximale se situe habituellement vers le 10^{ème}-15^{ème} jour. Mais l'apparition est rare après 6 semaines.

La reprise à pleine dose est souvent possible après le cap aigu pendant lequel on diminue ou on interrompt le traitement.

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

La posologie est de **400 mg (soit 2 comprimés) matin et soir en dehors des repas** (ou lors d'un repas pauvre en graisses car l'absorption digestive est diminuée par celles-ci).

Si le patient a l'intention d'ingérer un repas riche en graisses, alors il doit prendre Nexavar® au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas, avec un verre d'eau.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Nexavar®.
- Les anti-acides gênent l'absorption de Nexavar®, or le patient peut se les procurer en vente libre en pharmacie. C'est une association à éviter.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

→ *Anticoagulants* :

Si on associe de la warfarine (substrat du CYP2C9) au sorafénib, il peut survenir une élévation de l'INR (*International Normalised Ratio*) et des saignements. Il faut alors renforcer la surveillance de l'INR.

→ *Médicaments anti-acides* :

La solubilité du sorafénib diminue quand le pH augmente.

C'est pourquoi les médicaments anti-acides, les anti-H2 et les IPP, s'ils sont administrés avec le sorafénib, peuvent en diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut donc éviter un traitement chronique par ces médicaments.

→ *Inducteurs enzymatiques* :

Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis), peuvent augmenter le métabolisme du sorafénib et donc en diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut donc éviter ces associations.

→ *Inhibiteurs enzymatiques* :

Les inhibiteurs du CYP3A4 comme le kéroconazole ne semblent pas avoir d'effet sur les concentrations plasmatiques du sorafénib, lorsqu'ils sont co-administrés.

→ *Substrats des CYP2B6 et 2C8 :*

Le sorafénib inhibe ces CYP et donc il peut augmenter les concentrations des substrats des CYP2B6 (bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, méthadone) et du CYP2C8 (paclitaxel, repaglinide).

→ *Substrats de la PgP :*

Le sorafénib inhibe la protéine de transport PgP : s'il y a traitement concomitant avec le sorafénib, il peut y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la PgP (comme la digoxine).

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Il faut simplement prendre la dose suivante normalement.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 36 mois, à une température ne dépassant pas 25°C.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Prise en charge du syndrome « mains-pieds » :

Il s'agit d'un syndrome invalidant et douloureux et dont on se demande si l'intensité ne serait pas corrélée à l'efficacité thérapeutique.

- Prévention +++ (chaussures larges, pas de micro-traumatismes, pédicure, hydratation).
- Adaptation de posologie voire interruption du traitement.
- Gants réfrigérants et **hydratation** +++ avec produits émollients.
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (par exemple la bétaméthasone : Diprosone® pommade).
- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (exemples : Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne , Iso-Urea® de chez La Roche-Posay).
- Si cela est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Egalement, la prise en charge comprend de la vitamine B6 (50 à 150 mg/j) et du célecoxib (Celebrex®) à 200 mg/jour ; le paracétamol réduira la douleur.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Il faut mesurer la pression artérielle de façon hebdomadaire pendant les six premières semaines de traitement.

→ Avant le traitement, il faut vérifier l'absence d'importantes varices œsophagiennes, et s'il y en a il faut mettre en place un traitement pour en prévenir la rupture.

FICHE PHARMACIEN VOTRIENT®

VOTRIENT® 200 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose ; la mention « GS JT » est inscrite sur une face.

VOTRIENT® 400 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur blanche ; la mention « GS UHL » est inscrite sur une face.



✓ Indication :

« Votrient® est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des **cancers du rein avancés** et chez les **patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie** ».

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

→ Troubles cardiaques :

Votrient® peut modifier le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), avec un risque de torsade de pointe.

→ Saignements :

Votrient® peut provoquer un saignement important au niveau du système digestif (comme l'estomac, l'œsophage, le rectum ou les intestins) ou des poumons, des reins, de la bouche, du vagin et du cerveau, bien que cela soit peu fréquent. Les symptômes incluent :

- présence de sang dans les urines, dans les selles ou des selles noires ;
- douleur d'estomac ;
- toux / vomissement avec émission de sang.

→ Problèmes thyroïdiens :

Votrient® peut diminuer le taux d'hormone thyroïdienne. Les signes d'une hypothyroïdie sont à la fois ceux d'une infiltration cutanéo-muqueuse (œdème du visage, des doigts, prise de poids) et d'un hypométabolisme (asthénie, dépression, hypotension artérielle).

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

La posologie recommandée est de **800 mg une fois par jour**.

Cette dose peut être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. Cependant, la dose maximale est de 800 mg.

Le pazopanib doit être pris **sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas**. Il ne faut ni casser ni écraser les comprimés (biodisponibilité modifiée).

Votrient® doit être pris à peu près **à la même heure chaque jour**.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Votrient®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

→ *Inducteurs enzymatiques* :

Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis), sont susceptibles d'augmenter le métabolisme du pazopanib et donc d'en diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut donc privilégier l'association à un médicament ne présentant pas cette composante inductrice enzymatique.

→ *Inhibiteurs enzymatiques* :

L'administration concomitante du pazopanib avec des inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4, par exemple kéroconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, neflifavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole, jus de pamplemousse, peut augmenter les concentrations de pazopanib.

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Il ne faut pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Il suffit de prendre la dose suivante à l'heure prévue.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

La durée de conservation est de deux ans, sans précautions particulières de conservation.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Troubles cardiaques :

Votrient® peut modifier le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), avec un risque de torsade de pointe : la surveillance cardiaque est réalisée tout au long du traitement.

→ Problèmes thyroïdiens :

Votrient® peut diminuer le taux d'hormone thyroïdienne (dosage à réaliser régulièrement).

FICHE PHARMACIEN AFINITOR®

AFINITOR® 5 mg, comprimé,

AFINITOR® 10 mg, comprimé,

Comprimés ovales de couleur blanche à légèrement jaunâtre, sans barre de cassure.



Les comprimés dosés à 5 mg ont la mention « 5 » sur une face et « NVR » sur l'autre.

Les comprimés dosés à 10 mg ont la mention « UHE » sur une face et « NVR » sur l'autre face.



✓ Indication :

« Afinitor® est indiqué dans le traitement du **carcinome rénal avancé** chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF ».

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

→ Problèmes pulmonaires ou respiratoires (très fréquents) :

Nouveaux symptômes pulmonaires ou respiratoires ;
Ou aggravation des symptômes tels que toux ou essoufflement.

→ Infections (très fréquentes) :

Infections respiratoires ;
Infections graves appelées communément empoisonnement du sang qui sont observées chez des patients transplantés telles que les infections fongiques, avec des symptômes tels que fièvre, frissons ;
Infections urinaires.

Si vous décelez une hausse de la température, un refroidissement ou d'autres signes d'infection, orienter immédiatement votre patient vers son médecin !

→ Œdème :

Principalement du visage et de la gorge entraînant des difficultés à respirer (symptômes d'une réaction allergique).

→ Ulcérations buccales :

Afinitor® peut causer des ulcérations et des douleurs dans la bouche. *Un traitement avec un bain de bouche ou un gel sera peut-être nécessaire.*

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

La prise se fait par voie orale, **une fois par jour** (un comprimé de 10 mg), **à la même heure, avec ou sans aliment mais de façon constante**. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils **ne doivent pas être mâchés ou écrasés**.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qu'il peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : cela risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité d'Afinitor®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP).

→ *Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :*

Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole

Télitromycine, clarithromycine, érythromycine

Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir

Vérapamil

Ciclosporine orale

Diltiazem

Jus de pamplemousse

→ *Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :*

Rifampicine

Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne

Efavirenz, nevirapine

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais attendre la prochaine dose normale prescrite.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Il faut les conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les comprimés ne doivent pas être stockés dans un pilulier. La boîte et les comprimés doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

✓ **Vaccinations :**

La réponse immunitaire à la vaccination peut être diminuée en cas de traitement par Afinitor®. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Fonction rénale : surveiller l'urémie ou la créatininémie.

→ Fonction hépatique.

→ Glycémie : contrôler la glycémie à jeun.

→ Hématologie : NFS à surveiller.

FICHE PHARMACIEN TORISEL®

TORISEL® 25 mg/mL, solution pour perfusion IV.

✓ Indications :

« Torisel® est utilisé pour traiter des patients atteints des cancers suivants :



- **Carcinome rénal avancé** : traitement de 1^{ère} intention du carcinome rénal avancé ;
- **Lymphome des cellules du manteau** : Torisel® est indiqué chez les adultes lorsque le lymphome est réapparu après un traitement précédent (rechute) ou lorsque les patients n'ont pas répondu à d'autres traitements (réfractaire).

✓ Les signes qui doivent vous amener à orienter le patient vers une consultation médicale :

- Toxicité cutanée : une éruption cutanée nécessite un avis médical.
- Toxicité pulmonaire : prévenir le médecin en cas d'apparition de signes respiratoires à type de toux ou d'essoufflement.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

Torisel® est un concentré et un diluant à reconstituer en une solution pour perfusion.

- Pour le **carcinome rénal**, la dose recommandée est de **25 mg une fois par semaine en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes**.
- Pour le **lymphome à cellules du manteau**, il est recommandé d'administrer **175 mg, en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant trois semaines, puis des doses hebdomadaires de 75 mg**.

Il faut faire une injection IV **avec 25 à 50 mg de diphenhydramine** (ou un autre **antihistaminique**) environ **30 minutes avant** le début de chaque perfusion de Torisel®, pour éviter une réaction allergique.

✓ **Les interactions que le patient doit connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que le patient peut se procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Torisel®.

✓ **Les interactions que le pharmacien doit connaître :**

- *Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) :*

Des réactions à type d'œdème angioneurotique survenant deux mois après le début du traitement sont possibles.

- *Inducteurs du CYP3A :*

Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis.

Par conséquent, l'administration continue au-delà de 5 à 7 jours avec des agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit être évitée, en raison d'une augmentation des doses de temsirolimus.

- *Inhibiteurs du CYP3A :*

Antiprotéases : nelfinavir, ritonavir

Antifongiques : itraconazole, kéroconazole, voriconazole

Diltiazem, vérapamil, clarithromycine, érythromycine, aprépitant, amiodarone, fluconazole, jus de pamplemousse

Des traitements alternatifs avec des agents sans potentiel d'inhibition du CYP3A4 devront être envisagés.

- *Interaction avec les médicaments substrats de la glycoprotéine-P :*

Lors de l'administration simultanée de temsirolimus avec des médicaments substrats de la PgP (par exemple, digoxine, vincristine, colchicine et paclitaxel), une surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments co-administrés doit être faite.

✓ **Comment conserver Torisel® ?**

Il faut conserver le médicament au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), mais ne pas le congeler. Les flacons seront conservés à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur.

✓ Vaccinations :

Les immunosuppresseurs peuvent modifier les réponses à la vaccination. Durant le traitement par Torisel®, la vaccination pourra être moins efficace.
C'est pourquoi l'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant toute la durée du traitement par Torisel®.

✓ Prise en charge des effets indésirables :

→ Toxicité cutanée :

Il faut utiliser un savon à pH neutre pour la toilette (exemples : Lipikar Syndet® de chez La Roche-Posay, ou Cold Cream® Avène gel nettoyant surgras) et appliquer une **crème hydratante** deux fois par jour sur la totalité du corps (comme Dexeryl®, ou Lipikar baume AP® de chez la Roche-Posay, ou encore un Cold Cream® Avène). Il est par ailleurs recommandé **d'éviter l'exposition au soleil** (vêtements couvrants et protection solaire d'indice 50+), et l'utilisation de parfums contenant de l'alcool.

→ Inflammation buccale et digestive :

Il s'agit d'une stomatite qui se traduit par des lésions de la muqueuse buccale et digestive à type d'ulcérations. Afin de les prévenir, il est recommandé d'effectuer un brossage des dents soigneux avec une **brosse souple**, des **bains de bouche** plusieurs fois par jour et d'avoir un suivi bucco-dentaire régulier.

→ Nausées et vomissements :

Voici quelques conseils utiles, en plus d'un éventuel traitement spécifique :

- Le jour de la perfusion et quelques jours avant, manger léger en évitant les repas gras, les aliments au goût trop fort ou épicé.
- Manger des repas fractionnés et de préférence froids.
- Éviter de boire pendant le repas, mais plutôt avant et après.
- Boire de préférence des boissons gazeuses et fraîches.
- Pendant les perfusions, se distraire (télévision, lecture).
- Sucer des bonbons mentholés.

→ Les diarrhées :

Quelques conseils (à adapter en fonction de la sévérité de la diarrhée) :

- Boire suffisamment : eau, thé ou café léger, tisane, eau minérale, sirop (pas de jus de fruits).

- Adopter une alimentation adaptée à un épisode diarrhéïque : pas de sauces ni de graisses cuites, plutôt du riz bien cuit, de la semoule, des pâtes, des pommes de terre cuites à l'eau ou à la vapeur, des viandes tendres ou des poissons grillés, des légumes uniquement en bouillon, pas de fruits crus (seulement après cuisson : pommes, poires, coings), des flans gélifiés en fonction de la tolérance, des biscuits ou du pain grillé, des biscuits secs.

Si les selles liquides sont trop importantes ou trop durables, il faut prévenir le médecin car une réhydratation par voie veineuse pourrait être nécessaire.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Glycémie, triglycérides, cholestérol : un bilan biologique en laboratoire est à effectuer toutes les deux semaines pendant les seize premières semaines de traitement, puis tous les mois, pour surveiller la glycémie à jeun, doser les triglycérides et le cholestérol.

Sachez interpréter l'apparition d'une soif excessive ou d'une augmentation du volume ou de la fréquence des mictions.

→ Formule sanguine : numération des plaquettes et globules rouges.

La prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est à éviter.

La diminution des globules rouges entraîne une anémie qui peut être responsable de fatigue ou d'essoufflements. Elle peut nécessiter parfois une transfusion sanguine ou un traitement médicamenteux. *Sachez déceler une telle sensation.*

Les plaquettes servent à la coagulation du sang ; *attention à l'apparition de signes de saignement comme épistaxis, gingivorragie, hématurie, pâleur, pétéchies.*

ANNEXE 2 : FICHES PATIENT

FICHE PATIENT

IRESSA®

IRESSA® 250 mg, comprimé pelliculé brun, rond, biconvexe.



✓ Indication :

Iressa® est indiqué pour traiter certains cancers du poumon localement avancés ou métastatiques.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à consulter un professionnel de santé :

- Apparition de symptômes oculaires.
- Diarrhée sévère ou persistante, nausées, vomissements ou anorexie qui pourraient entraîner une déshydratation.
- Réaction cutanée.
- Symptômes respiratoires : si des symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre s'aggravent ou apparaissent soudainement, prenez contact avec votre médecin.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

La posologie recommandée est **d'un comprimé à 250 mg une fois par jour**.

Le comprimé peut être pris **avec ou sans aliment**, chaque jour, approximativement à la même heure.

Le comprimé est à avaler entier avec de l'eau mais, en cas de difficulté pour l'avaler, il peut être dispersé dans de l'eau non pétillante (cela peut prendre 20 minutes). Aucune autre boisson ne doit être utilisée.

Il ne faut pas écraser le comprimé d'Iressa®.

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité d'Iressa®.
- Les anti-acides (gels ou comprimés, par exemple Maalox®, Rennie®...) gênent l'absorption d'Iressa®, or vous pouvez vous les procurer en vente libre en pharmacie. Il ne faut pas prendre d'antiacides deux heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'Iressa®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

La dose doit être prise aussitôt ; mais si le comprimé suivant est à prendre moins de 12 heures après la constatation de l'oubli, alors vous devez attendre de prendre la prise suivante normalement.

Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

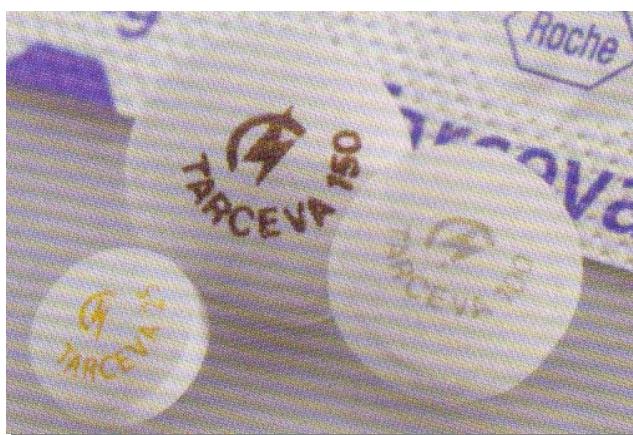
Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans le conditionnement d'origine pour protéger de l'humidité.

FICHE PATIENT

TARCEVA®

TARCEVA® 25 mg, comprimé,
TARCEVA® 100 mg, comprimé,
TARCEVA® 150 mg, comprimé,
Comprimés ronds, blancs à légèrement jaunes.



✓ Indications :

- Tarceva® est utilisé contre certains cancers du poumon localement avancés ou métastatiques.
- Tarceva® est également utilisé chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, en association avec la gemcitabine.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

- Des difficultés subites à respirer avec de la toux, de la fièvre et des frissons ;
- Des signes importants et persistants de diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit et malaises ;
- Eruption cutanée : en effet une éruption ressemblant à de l'acné peut survenir au niveau de la face et du tronc, avec une sécheresse, des démangeaisons, une stomatite (bouche), une conjonctivite.
Dans ce cas, le médecin pourra mettre en place un traitement spécifique.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

- Pour le cancer du poumon, la posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est de un comprimé de 150 mg (une seule prise par jour).
- Pour le cancer pancréatique, elle est de 100 mg.

Tarceva® doit être pris au moins **une heure avant ou deux heures après un repas**, et si possible **chaque jour à la même heure** (la prise d'aliments peut augmenter l'exposition au Tarceva® et augmenter le risque d'effets indésirables).

Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé, placez-le dans un peu d'eau tiède. Mélangez jusqu'à ce que le comprimé se soit brisé en très petites particules (environ 5 minutes).

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Tarceva®.
- Les anti-acides (gels ou comprimés, par exemple Maalox®, Rennie®...) gênent l'absorption de Tarceva®, or vous pouvez les acheter en vente libre en pharmacie. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva®, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

- Tabac : si vous êtes fumeurs, sachez que le tabagisme réduit les concentrations d'erlotinib dans le sang et donc diminue son efficacité, et c'est pourquoi le mieux est d'**arrêter de fumer** le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva®.

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Ne pas chercher à « ratrapper » la prise oubliée en prenant double dose à la prise suivante.

✓ **Que faire si vous ne savez plus si vous avez pris votre traitement ?**

Dans le doute, il faut attendre la prise suivante (astuce : utiliser un pilulier).

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Conservation : 3 ans. Pas de précautions particulières de conservation.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

○ La peau :

L'apparition d'effets indésirables cutanés peut être la preuve d'une efficacité du traitement !

→ *Sécheresse cutanée / démangeaisons :*

Hydrater (crème émolliente tous les jours : Dexeryl® ou Lipikar baume AP® de chez La Roche-Posay ou encore Cold Cream® Avène ; savon surgras comme Lipikar Syndet® de chez La Roche-Posay ou Cold Cream® Avène gel nettoyant surgras, entre autres).

→ *Eruptions cutanées :*

Hydrater régulièrement la zone touchée avec une crème hydratante dermatologique ;

Nettoyer la peau avec une lotion dermatologique (si éruption modérée) ;

Ne pas utiliser de traitement anti-acnéique, cela agraverait les symptômes ;

Eviter l'exposition au soleil.

→ *Maquillage :*

Oui, mais hypoallergénique.

→ *Soleil :*

Protection (écran total si possible minéral, vêtements protecteurs).

→ *Ongles :*

Si lésion autour des ongles (pseudo ongles incarnés) : manucure.

→ *Yeux :*

En cas de conjonctivite, consulter un ophtalmologue.

○ Le tube digestif (nausées, diarrhées, anorexie, déshydratation) :

→ *Prévention :*

Bien s'hydrater (bouillons, infusions) ; boire abondamment (8 à 10 grands verres d'eau par jour) ;

Fractionner les repas : faire des repas légers, avec des collations entre les principaux repas ;

Augmenter la consommation de féculents (riz, pomme de terre, pain blanc sont recommandés car ils laissent peu de résidus) ;

Limiter les apports en fibres (fruits et légumes notamment crus ; mais les légumes bouillis, les carottes, les bananes et la compote de pommes, sont autorisés) ;

Limiter les aliments riches en graisses ; préférer les modes de cuisson sans matière grasse : cuisson à la vapeur, papillote ;

Eviter les lactoses (produits laitiers ; cependant, vous pouvez consommer les fromages cuits, qui contiennent peu de lactose) ;

Eviter le pain complet, le son, les pâtes et les légumineuses (lentilles, haricots secs).

Aliments à privilégier	Aliments à éviter
<ul style="list-style-type: none">• Les féculents:<ul style="list-style-type: none">- Riz, pommes de terre• Parmi les fruits:<ul style="list-style-type: none">- La banane- La compote de pommes• Parmi les légumes:<ul style="list-style-type: none">- Les carottes• Les modes de cuisson sans matière grasse:<ul style="list-style-type: none">- Cuisson à la vapeur- Papillote• Les viandes et les poissons les moins gras:<ul style="list-style-type: none">- Bifteck, le faux-filet et le rosbit pour le bœuf- Le jambon cuit (sans le gras)- Les côtes, l'escalope et le filet pour le veau- La dinde, le poulet (sans la peau), la pintade et la caille pour les volailles- La plupart des poissons sont peu gras, à l'exception notamment du hareng et du maquereau• L'eau, les boissons à base de cola (en enlevant les bulles)	<ul style="list-style-type: none">• Les produits laitiers:<ul style="list-style-type: none">- Le lait, les yaourts, le fromage blanc, les crèmes dessert, les crèmes glacées, la crème chantilly.• Les fruits et les légumes:<ul style="list-style-type: none">- Les fruits et légumes crus- Les légumes verts (choux, brocoli, haricots verts...)- Les fruits et légumes secs (lentilles, pois, haricots secs...)• Les matières grasses:<ul style="list-style-type: none">- Le beurre, la crème, la mayonnaise, les sauces...• Les aliments riches en matières grasses:<ul style="list-style-type: none">- Les viandes les plus grasses (porc, mouton, agneau, canard)- Les charcuteries- Les aliments frits (frites, chips...)- Les oléagineux (noix, noisettes, amandes...)• Le café et l'alcool

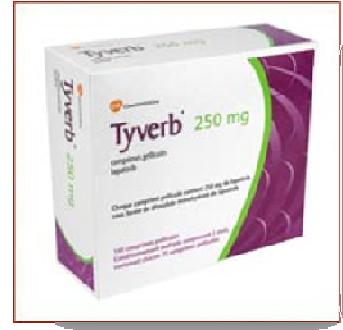
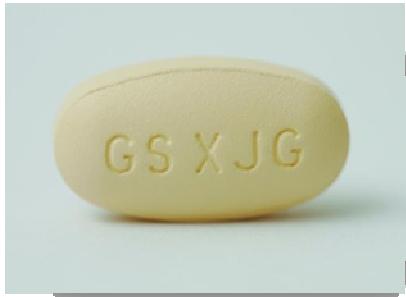
→ *Diarrhées :*

Continuer le traitement, une réduction de posologie peut être envisagée avec votre médecin en cas de diarrhée importante ou prolongée, voire un arrêt de traitement en cas de déshydratation.

Mesures diététiques à mettre en place, avec ou sans traitement spécifique (lopéramide).

FICHE PATIENT TYVERB®

TYVERB® 250 mg, comprimé ovale de couleur jaune.



✓ Indication :

Tyverb® est utilisé, en association à la capécitabine, dans le traitement du **cancer du sein avancé ou métastatique**.



✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

- Essoufflement particulier, palpitations cardiaques importantes.
- Toux.
- Signes d'atteinte du foie.
- Syndrome mains-pieds.

Classiquement ce syndrome comporte trois phases d'évolution :

- Plaques rouges et gonflées ;
- Troubles de la sensibilité avec fourmillements, picotements ;
- Epaisseissement de la peau, desquamation douloureuse.

- Troubles gastro-intestinaux prononcés ou durables.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

Le lapatinib est administré en association avec la capécitabine.

La posologie recommandée de Tyverb® est de 1250 mg par jour **en une prise** (soit **cinq comprimés de 250 mg**), **en continu**.

Tous les comprimés doivent être **pris ensemble à la même heure chaque jour**, au moins **une heure avant ou une heure après un repas**.

Vous devez toujours prendre le médicament au même moment par rapport au repas, c'est-à-dire toujours avant ou toujours après un repas (par exemple après le petit déjeuner).

Les comprimés ne doivent pas être croqués, coupés ou écrasés.

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Tyverb®.
- Les anti-acides (gels ou comprimés, par exemple Maalox®, Rennie®...) gênent l'absorption de Tyverb®, or vous pouvez les acheter en vente libre en pharmacie. C'est une association à éviter.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

La dose oubliée ne doit pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Syndrome mains-pieds :

- **Eviter toute source de chaleur, notamment le soleil.**
- Utiliser un savon doux, sans parfum.
- Eviter les pansements adhésifs.

- Eviter les produits ménagers, irritants pour les mains.
- Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter.
- Prévention +++ (chaussures larges, pas de micro-traumatismes, pédicure, hydratation).
- Gants réfrigérants et **hydratation** +++ avec produits émollients (Dexeryl® par exemple, ou Lipikar baume AP® de chez La Roche-Posay, entre autres).
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (par exemple la bétaméthasone : Diprosone® pommade).
- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (exemples : Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne, ou Iso-Urea® de chez La Roche-Posay).
- Si c'est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Le paracétamol peut être utilisé en cas de douleur (4 grammes par jour au maximum).

✓ **Modalités de surveillance :**

→ Gastro-intestinale :

- Prise en charge précoce de la diarrhée (médicaments anti-diarrhéiques).
- Réhydratation.

→ Cardiaque :

Tyverb® peut modifier le débit cardiaque, ce qui peut se traduire par des symptômes de palpitations et d'essoufflement. C'est pourquoi, avant et pendant le traitement par Tyverb®, le médecin examinera la fonction cardiaque.

→ Pulmonaire :

- Détection d'une éventuelle toxicité pulmonaire.

→ Foie:

- Evaluation de l'état du foie avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.

FICHE PATIENT

SUTENT®

SUTENT® 12.5 mg, gélule de couleur orange,
SUTENT® 25 mg, gélule de couleur orange et caramel,
SUTENT® 50 mg, gélule de couleur caramel,



Les granules contenus dans les gélules sont de couleur jaune orangé.

✓ Indications :

Sutent® est utilisé pour traiter les pathologies suivantes :

- Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) ;
- Cancer du rein métastatique.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

- Thrombose veineuse profonde : un caillot susceptible de migrer vers les poumons peut survenir et causer une embolie pulmonaire. *Communiquez avec votre médecin aussitôt que possible en cas de douleur, de rougeur ou de gonflement des jambes. Si une douleur thoracique et un essoufflement apparaissent, obtenez des soins médicaux immédiatement.*
- Problèmes cardiaques : ce médicament est susceptible d'altérer la fonction cardiaque, et si l'apport en sang oxygéné ne correspond plus aux besoins du cœur, une insuffisance cardiaque pourrait s'ensuivre. *Si vous observez des symptômes d'insuffisance cardiaque comme une fatigue inhabituelle ou un essoufflement, contactez votre médecin.*
- Rhabdomyolyse : il arrive qu'une personne observe de graves problèmes musculaires pendant qu'elle emploie le sunitinib. *Si vous constatez la survenue d'un vague endolorissement musculaire, d'une faiblesse, ou d'une urine sombre, contactez votre médecin dès que possible.*

- Problèmes thyroïdiens : le sunitinib peut abaisser le taux d'hormones thyroïdiennes. *Consultez votre médecin si vous observez l'apparition des symptômes d'un faible taux d'hormones thyroïdiennes comme par exemple une constipation, une prise de poids ou de la fatigue. L'inverse est également possible.*
- Saignement : le sunitinib peut accroître risque de saignement. *Si vous observez des signes de saignement (pâleur, sang dans les urines, saignement de nez, hématomes), contactez votre médecin dès que possible.*
- Le syndrome « mains-pieds » : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Classiquement ce syndrome comporte trois phases d'évolution :

- Plaques rouges et gonflées ;
- Troubles de la sensibilité avec fourmillements, picotements ;
- Epaisissement de la peau, desquamation douloureuse.

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

La posologie est de **50 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 semaines avec ensuite une « pause » de 2 semaines**. Un cycle dure ainsi 6 semaines.

Sutent® peut être administré **pendant ou en dehors d'un repas**.

Les gélules ne doivent pas être sucées, croquées ou mâchées ni ouvertes.

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Sutent®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Si une dose a été oubliée, il faudra seulement prendre la dose habituelle le jour suivant.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 3 ans. Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Prise en charge du syndrome « mains-pieds » :

- Prévention +++ (chaussures larges, pas de micro-traumatismes, pédicure, hydratation).
- Gants réfrigérants et **hydratation** +++ avec produits émollients (Dexeryl® par exemple, ou Lipikar baume AP® de chez La Roche-Posay).
- **Eviter le soleil** et toute source de chaleur.
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (par exemple de la bétaméthasone : Diprosone® pommade).
- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (exemples : Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne, ou Iso-Urea® de chez La Roche-Posay).
- Si cela est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Le paracétamol peut être utilisé contre la douleur (maximum 4 grammes par jour).

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

- Fonction cardiaque : au cours du traitement par Sutent®, une détérioration de la fonction cardiaque et une modification de la conduction cardiaque peuvent survenir. Il faut surveiller la fonction cardiaque (ECG) avant et au cours du traitement.
- Une hypertension artérielle peut apparaître au cours du traitement par Sutent®. Surveillance et mise en place d'un traitement antihypertenseur si besoin.

Pour surveiller la tension artérielle, il faut privilégier les auto-mesures tensionnelles à domicile ou à l'officine en dehors des rendez-vous médicaux.

- Formule sanguine : le nombre de cellules sanguines peut diminuer en cours de traitement. Dans certains cas, il faut parfois reporter la poursuite du traitement.
- Fonction rénale : examen d'urine avant le traitement puis régulièrement.
- Glande corticosurrénale et glande thyroïde : leur fonction est à surveiller en cours de traitement.

FICHE PATIENT NEXAVAR®

NEXAVAR® 200 mg, comprimé rond de couleur rouge.



✓ Indications :

Nexavar® est indiqué pour le traitement de patients atteints des maladies suivantes :

- Cancer du foie ;
- Cancer du rein avancé.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

- Signes infectieux (fièvre) pour réaliser une NFS en urgence.
- Signes hémorragiques.
- Diarrhée.
- Douleur thoracique, en particulier si elle survient pendant un exercice.
- Syndrome « mains-pieds » : gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds.

Classiquement ce syndrome comporte trois phases d'évolution :

- Plaques rouges et gonflées ;
- Troubles de la sensibilité avec fourmillements, picotements ;
- Epaisseissement de la peau, desquamation douloureuse.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

La posologie est de **400 mg (soit 2 comprimés) matin et soir en dehors des repas** (ou lors d'un repas pauvre en graisses, car l'absorption digestive est diminuée par les graisses).

Si vous avez l'intention d'ingérer un repas riche en graisses, alors vous devez prendre Nexavar® au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas, avec un verre d'eau.

✓ Les interactions que vous devez connaître :

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Nexavar®.

- Les anti-acides (gels ou comprimés, par exemple Maalox®, Rennie®...) gênent l'absorption de Nexavar®, or vous pouvez les acheter en vente libre en pharmacie. C'est une association à éviter.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

En cas d'oubli d'une prise, vous ne devez pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Il faut juste prendre la dose suivante comme prévu.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Durée de conservation : 36 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

Prise en charge du syndrome « mains-pieds » :

- Prévention +++ (chaussures larges, pas de micro-traumatismes, pédicure, hydratation).
- Gants réfrigérants et **hydratation** +++ avec produits émollients (exemple : Dexeryl®).
- **Eviter le soleil** et toute source de chaleur.
- Dermocorticoïdes à la phase inflammatoire exsudative (par exemple la bétaméthasone : Diprosone® pommade).
- Emollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique sur les zones hyperkératosiques (Xerial® de chez SVR 10% ou 50% d'urée selon l'épaisseur de la corne, ou Iso-Urea® de chez La Roche-Posay, entre autres).
- Si cela est insuffisant : vaseline salicylée à 30% pour ramollir la corne puis vaseline seule en occlusion.
- Paracétamol contre la douleur (4 grammes par jour au maximum).

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

- Il faut mesurer la pression artérielle de façon hebdomadaire pendant les six premières semaines de traitement.
- Avant le traitement, il faut vérifier l'absence d'importantes varices œsophagiennes, et s'il y en a il faut mettre en place un traitement pour en prévenir la rupture.

FICHE PATIENT

VOTRIENT®



VOTRIENT® 200 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose ; la mention « GS JT » est inscrite sur une face.

VOTRIENT® 400 mg, comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur blanche ; la mention « GS UHL » est inscrite sur une face.

✓ Indication :

Votrient® est utilisé pour traiter les **cancers du rein avancés**.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

→ Troubles cardiaques :

Votrient® peut modifier le rythme cardiaque.

Informez votre médecin si vous constatez tout changement inhabituel au niveau de vos battements de cœur, tels que des battements de cœur trop rapides ou trop lents.

→ Saignements :

Votrient® peut provoquer un saignement important au niveau du système digestif (comme l'estomac, l'œsophage, le rectum ou les intestins) ou des poumons, des reins, de la bouche, du vagin et du cerveau, bien que cela soit peu fréquent. Les symptômes incluent :

- présence de sang dans les selles ou des selles noires ;
- présence de sang dans les urines ;
- douleur d'estomac ;
- toux / vomissement avec émission de sang.

Informez votre médecin immédiatement si vous avez l'un de ces symptômes.

→ Hypothyroïdie :

Contactez votre médecin en cas d'apparition d'un œdème du visage, des doigts, d'une prise de poids, d'une fatigue anormale, d'un état dépressif ou d'une diminution de votre tension artérielle.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

La posologie recommandée est de **800 mg une fois par jour**.

Cette dose peut être ajustée (par votre médecin) par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables.

Cependant, la dose maximale est de 800 mg.

Le pazopanib doit être pris **sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas**. Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et ne doivent pas être cassés ni écrasés. Prenez Votrient® à peu près à la même heure chaque jour.

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Votrient®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Prenez juste la dose suivante à l'heure habituelle.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

La durée de conservation est de deux ans et il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Troubles cardiaques :

Votrient® peut modifier le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), avec un risque de torsade de pointe. Une surveillance régulière sera donc réalisée.

→ Problèmes thyroïdiens :

Votrient® peut diminuer le taux d'hormone thyroïdienne produite par votre corps.

Votre taux d'hormone thyroïdienne sera contrôlé pendant toute la durée de votre traitement par Votrient®.

FICHE PATIENT

AFINITOR®

AFINITOR® 5 mg, comprimé,
AFINITOR® 10 mg, comprimé,



Comprimés ovales de couleur blanche à légèrement jaunâtre, sans barre de cassure.

✓ Indication :

Afinitor® est indiqué dans le traitement du **cancer du rein avancé**.

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

→ Problèmes pulmonaires ou respiratoires (très fréquents) :

Nouveaux symptômes pulmonaires ou respiratoires ;
Ou aggravation des symptômes tels que toux ou essoufflement.

→ Infections (très fréquentes) :

Infections respiratoires ;
Infections par des champignons, avec des symptômes tels que fièvre, frissons ;
Infections urinaires.

Si vous présentez une hausse de la température, un refroidissement ou d'autres signes d'infection, informez-en immédiatement votre médecin car il se pourrait que vous deviez recevoir un traitement en urgence !

→ Œdème :

Principalement du visage et de la gorge entraînant des difficultés à respirer (symptômes d'une réaction allergique).

→ Ulcérations buccales :

Afinitor® peut causer des ulcérations et des douleurs dans la bouche.

Informez votre médecin si vous avez des douleurs, des ulcérations ouvertes ou d'autres troubles dans la bouche. Un traitement avec un bain de bouche ou un gel sera peut-être nécessaire.

✓ **Les conditions de prise doivent être respectées :**

La prise se fait par voie orale, **une fois par jour** (un comprimé de 10 mg), **à la même heure, avec ou sans aliment mais de façon constante**. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. **Ils ne doivent pas être mâchés ni écrasés.**

✓ **Les interactions que vous devez connaître :**

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration de votre médicament et donc de sa toxicité.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité d'Afinitor®.
- Pansements digestifs (exemple : Smecta®) : ils gênent l'absorption des autres médicaments : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Que faire en cas d'oubli ?**

Si une dose est oubliée, vous ne devez pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose normale prescrite.

✓ **Comment conserver les comprimés ?**

Il faut les conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les comprimés ne doivent pas être stockés dans un pilulier. La boîte et les comprimés doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

✓ **Vaccinations :**

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Afinitor® peut être moins efficace.

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement.

FICHE PATIENT

TORISEL®

TORISEL® 25 mg/mL, solution pour perfusion intraveineuse.



✓ Indications :

Torisel® est utilisé pour le traitement des cancers suivants :

- **Cancer du rein avancé** ;
- **Certaines formes de lymphome (le lymphome des cellules du manteau)** :
Torisel® est utilisé lorsque le lymphome est réapparu après un traitement précédent (rechute) ou lorsque les patients n'ont pas répondu à d'autres traitements (réfractaire).

✓ Les signes qui doivent vous alerter et vous amener à contacter un professionnel de santé :

- Toxicité cutanée : une éruption cutanée nécessite un avis médical.
- Toxicité pulmonaire : prévenir le médecin en cas d'apparition de signes respiratoires à type de toux ou d'essoufflement.

✓ Les conditions de prise doivent être respectées :

- Pour le **carcinome rénal**, la posologie recommandée est de **25 mg une fois par semaine en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes**.
- Pour le **lymphome à cellules du manteau**, il est recommandé d'administrer **175 mg en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant trois semaines, puis des doses hebdomadaires de 75 mg**.

Il faut injecter en intra-veineuse un **antihistaminique** environ **30 minutes avant** le début de chaque perfusion de Torisel®, pour éviter une réaction allergique.

✓ Les interactions que vous devez connaître :

- Le jus de pamplemousse est à éviter : risque d'augmentation de la concentration et donc de la toxicité du médicament.

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), que vous pouvez vous procurer en vente libre comme antidépresseur en phytothérapie : il risque de diminuer la concentration et donc l'efficacité de Torisel®.

De façon générale, évitez le recours à l'automédication !

✓ **Vaccinations :**

Les immunosuppresseurs peuvent modifier les réponses à la vaccination. Durant le traitement par Torisel®, la vaccination pourra être moins efficace. C'est pourquoi l'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant toute la durée du traitement par Torisel®.

✓ **Prise en charge des effets indésirables :**

→ Toxicité cutanée :

Utiliser un savon à pH neutre pour la toilette (comme Lipikar Syndet® de chez La Roche-Posay ou encore Cold Cream® Avène gel nettoyant surgras), appliquer une **crème hydratante** deux fois par jour sur la totalité du corps (exemples : Dexeryl® ; Lipikar baume AP® de chez La Roche-Posay ; Cold Cream® Avène).

Eviter l'exposition au soleil (vêtements couvrants, chapeau et crème solaire d'indice 50+) et l'utilisation de parfums contenant de l'alcool.

→ Inflammation buccale et digestive :

Il s'agit d'une stomatite qui se traduit par des lésions de la muqueuse buccale et digestive à type d'ulcérations douloureuses. Afin de les prévenir, il est recommandé d'effectuer un brossage des dents soigneux avec une **brosse souple**, de faire des **bains de bouche** trois ou quatre fois par jour avec le produit prescrit par l'oncologue, et d'avoir un suivi bucco-dentaire régulier.

→ Nausées et vomissements :

Ils peuvent survenir le jour de la perfusion et persister plusieurs jours après celle-ci.

Voici quelques conseils que vous pouvez suivre en complément d'un traitement spécifique :

- Le jour de la perfusion et quelques jours avant, manger léger en évitant les repas gras, les aliments au goût trop fort ou épicé.
- Manger des repas fractionnés et de préférence froids.
- Éviter de boire pendant le repas, mais plutôt avant et après.
- Boire de préférence des boissons gazeuses et fraîches.
- Pendant les perfusions, se distraire et s'occuper l'esprit (télévision, lecture).
- Sucer des bonbons mentholés.

→ Les diarrhées :

Quelques petits conseils (à adapter en fonction de la sévérité de la diarrhée) :

- Boire suffisamment : eau, thé ou café léger, tisane, eau minérale, sirop (pas de jus de fruits).
- Adopter une alimentation adaptée à un épisode diarrhéique : pas de sauces ni de graisses cuites, plutôt du riz bien cuit, de la semoule, des pâtes, des pommes de terre cuites à l'eau ou à la vapeur, des viandes tendres ou des poissons grillés, des légumes uniquement en bouillon, pas de fruits crus (seulement après cuisson : pommes, poires, coings), des flans gélifiés en fonction de la tolérance, des biscuits ou du pain grillé, des biscuits secs.

Si les selles liquides sont trop importantes ou trop durables, il faut prévenir le médecin car une réhydratation par voie veineuse pourrait être nécessaire.

✓ **Bilan initial et surveillance au cours du traitement :**

→ Glycémie, triglycérides, cholestérol : un bilan biologique au laboratoire de ville est à effectuer régulièrement pour surveiller la glycémie à jeun, doser les triglycérides et le cholestérol.

Signalez à votre médecin l'apparition d'une soif excessive ou d'une augmentation du volume ou de la fréquence de vos mictions.

→ Formule sanguine : numération des plaquettes et globules rouges.

Pendant toute la durée de votre traitement, il vous est recommandé d'éviter la prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène par exemple).

La diminution des globules rouges entraîne une anémie qui peut être responsable de fatigue ou d'essoufflements. Elle peut nécessiter parfois une transfusion sanguine ou un traitement médicamenteux. *Cette sensation doit vous amener à consulter un médecin.*

Les plaquettes servent à la coagulation du sang ; *si vous constatez l'apparition de saignements de nez, des gencives, d'hématomes, consultez votre médecin.*

BIBLIOGRAPHIE

-A-

Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S *et al*, Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4293-300.

Abraham RT, Gibbons JJ, The mammalian target off rapamycin signaling pathway : twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007 Jun 1 ; 13 (11) : 3109-14.

Adjeij AA, Signal Transduction Pathway Targets for Anticancer drug discovery. *Current Pharmaceutical Design* 2000 ; 6 : 361-378.

Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 1475-8.

Arsham AM, Plas DR, Thompson CB *et al*, Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling is neither required for hypoxic stabilization of HIF-1 nor sufficient for HIF-1-dependent target gene transcription. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 15162-70.

-B-

Backer M *et al*, Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling in angiogenic tumor vasculature. *Adv Genet* 2009 ; 67 : 1-27.

Benjamin LE, Hemo I, Keshet E, A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed enfothelial network and is regulated by PDGF-b and VEGF. *Development* 1998 ; 125 : 1591-98.

Bergers G *et al*, *Nat Rev Cancer* 2002 ; 3 : 401-10.

Blanchet B, Billemont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, Francès C, Knebelmann B, Goldwasser F, Toxicity of sorafenib : clinical and molecular aspects. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9 (2) : 275-287.

Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O, Utilisation du sorafénib (Nexavar[®]) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigie Afef. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ; 32 :3-7.

Boulay A, Zumstein-Mecker S, Stephan C *et al*, Antitumor efficacy of intermittent treatment schedules with the rapamycin derivative RAD001 correlates with prolonged inactivation of ribosomal protein S6 kinase 1 in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Res* 2004 Jan 1; 64 (1) : 252-61.

Bukowski RM, Yasothan U, Kirkpatrick P, Pazopanib. *Nat Rev Drug Discov* 2010 Jan ; 9 (1): 17-8.

-C-

Carmeliet P, Blood vessels and nerves : common signals, pathways and diseases. *Nat rev Genet* 2003 ; 4 : 710-20.

Chapman TM, Perry CM, Everolimus. *Drugs* 2004 ; 64 (8) : 861-72.

Cohen R, Bihan H, Uzzan B, des Guetz G, krivitzky A, Sunitinib et hypothyroidie. Mise au point. *Ann Endocrinol* 2007 ; 68 : 332-6.

Connolly RM, Doherty CP, Beddy P, O'Byrne K, Chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Lung Cancer* 2007 ; 56 : 459-63.

-D-

Desai J, Yassa L, Marqusee E *et al*, Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 660-4.

Dictionnaire le Petit Larousse 2003.

Dorosz 2009, Guide pratique des médicaments, 28^{ème} édition, Vital Durand D, Le Jeune C, Paris, édition Maloine, 2009.

Dreyer C, Faivre S, Serova M, Raymond E, Métabolisme cellulaire : la signalisation de mTOR comme cible liée au métabolisme et à la synthèse des protéines *in* Le concept de cible en cancérologie, Raymond E, Montrouge, éditions John Libbey Eurotext, 2008.

Dunn C, Croom KF, Everolimus : a review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 2006 ; 66 (4) : 547-70.

-E-

Eremina V, Sood M, Haigh J *et al*, Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 707-16.

Escudier B, Signaling inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer J* 2008 Sep/Oct ; 14 (5) : 325-9.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al*, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-34.

-F-

Faivre S, Kroemer G, Raymond E, Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5(8) : 671-88.

Feige JJ, Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et leurs récepteurs *in L'angiogenèse*, Robert J, Montrouge, éditions John Libbey Eurotext, 2009.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003 ; 9 : 669-76.

Flaherty KT, Sorafenib : delivering a targeted drug to the right targets. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 ; 7 (5) : 617-626.

Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV *et al*, Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996 ; 16 : 4604-13.

Frampton JE, Lapatinib : A Review of its Use in the Treatment of HER2-Overexpressing, Trastuzumab-Refractory, Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Drugs* 2009 ; 69 (15) : 2125-2148.

-G-

Gaur P *et al*, Targeting Tumor Angiogenesis. *Semin Oncol* 2009 ; 36 : S12-S19.

Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : e48.

Grenier J, Delbaldo C, Pouessel D, Culine S, Ciblage pharmacologique des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire *in L'angiogenèse*, Robert J, Montrouge, éditions John Libbey Eurotext, 2009.

-H-

Halimi JM, Azizi M, Bobrie G *et al*, Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogènes : recommandations françaises pour la pratique. Société de néphrologie, Société française d'hypertension artérielle, Association pédagogique nationale des enseignants de thérapeutique et la Fédération francophone de cancérologie digestive. *Nephrol Ther* 2008 ; 4 (7) : 602-15.

Hanahan D, Weinberg RA, The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 ; 100 : 57-70.

Hartford CM, Ratain MJ, Rapamycin : something old, something new, something borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol and Therap* 2007 ; 82 (4) : 381-8.

Hertig A, Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. *Contrib Embryol Caregie Inst Washington* 1935 ; 25 : 37-38.

Hicklin D *et al*, Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1011-27.

Holbro T et al, The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2033 ; 284 (1) : 99-110.

Holbro T, Hynes NE, ErbB receptors : Directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004 ; 44 : 195-217.

Hubert P, Growth factors of the EGF family and their receptors. *Bull Cancer* 2006 ; hors série: 17-24.

Humar R, Kiefer FN, Berns H et al, Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR)-dependent signaling. *FASEB J* 2002 ; 16 : 771-80.

-I-

Izumiya Y Shiojima, sato K, Colucci WS, Walsh K, Reduction in VEGF-dependent capillary density in the mouse heart promotes the transition from compensatory hypertrophy to failure. *Hypertension* 2006 ; 47 : 887-93.

-K-

Kahan BD, Optimization of cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 2003 ; 25 : 5-9.

Kamba T, McDonald DM, Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1788-95.

Kamba T, Tam BY, Hashizume et al, VEGF-dependant plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol heart Circ physiol* 2006 ; 290 : H560-76.

Karly P. Garnock-Jones, Gillian M. Keating, Everolimus, in advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2009 ; 69 (15) : 2115-2124.

Kelly H, Ferry D, Hammond L, Kris M, Rovinsky E, Ranson M, ZD 1839 ("Iressa®"), an oral EGFR-TKI (epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor) : pharmacokinetic results of a phase I study in patients with advanced cancer. *Proc Am Ass Cancer Res* 2000 ; 41 : 612 (abstr. 3896).

Kris M, Ranson M, Ferry D, Hammond L, Averbuch S, Ochs J et al, Phase I study of oral ZD 1839 ("Iressa®"), a novel inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFr-TKI) : evidence of good tolerability and activity. Poster 99, AACR-NCI-EORTC Congress, Washington, November 16-19, 1999.

Kroog GS, Motzer RJ, Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008 Nov ; 35 (4) : 687-701.

-L-

Lane HA, Wood JM, McSheehy PM *et al*, mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2009 Mar 1 ; 15 (5) : 1612-22.

Lathia C, Lettieri J, Cihon F *et al*, Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 685-92.

Lévy BI, Microvascular plasticity and experimental heart failure, *Hypertension* 2006 ; 47 : 827-9.

Lin NU, Winer EP, New targets for therapy in breast cancer : small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res* 2004 ; 6 (5) : 204-10.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al*, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 378-90.

Loges S *et al*, Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors : antiangiogenesis revisited DOI 10.1016/j.CCR.2009.02.007

-M-

Ménard S *et al*, Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 (2) : 329-35.

Meric JB, Faivre S, Monnerat C, Adi Vago N, Le Chevalier T, Armand JP, Raymond E, Le ZD 1839 : Iressa®. *Bull Cancer* 200 ; 87 (12) : 873-6.

Milano G, Les molécules spécifiques des cibles membranaires *in* Le concept de cible en cancérologie, Raymond E, Montrouge, éditions John Libbey Eurotext, 2008.

Moghal N, Sternberg PW, Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF receptor. *Current opinion in cell biology* 1999 ; 11 : 190-196.

Monnier L *et al*, Targeting of membrane receptor tyrosine kinases : is there resistance in the HER? *Bull Cancer* 2004 ; 91 (9) : 685-94.

Morabito A, De Maio E, Di Maio M *et al*, Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials : current status and future directions. *Oncologist* 2006; 11 : 753-64.

Mourad JJ, Lévy BI, Toxicité cardio-vasculaire des thérapeutiques anti-angiogènes *in* L'angiogenèse, Robert J, Montrouge, éditions John Libbey Eurotext, 2009.

-N-

Niculescu-Duvaz D, Whittaker S, Springer C *et al*, The EGF receptor Hokey-Cokey. *Cancer cell* 2007 ; 11 : 209-11.

Noonberg SB, Benz CC, Tyrosine Kinase inhibitors targeted to the EGF receptor subfamily. *Drugs* 2000 ; 59 (4) : 753-767.

Normanno N *et al*, Target-based agents against ErbB receptors and their ligands : a novel approach to cancer treatment. *Endocr Relat Cancer* 2003 ; 10 : 1-21.

-O-

Osbourn J, Jermytus L, Duncan A, Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discov Today* 2003 ; 8 : 845-851.

-P-

Perlemuter L, Perlemuter G, Guide de thérapeutique 2010, 6^{ème} édition, Paris, édition Masson, 2010 : 832-835.

Pouessel D, Culin S, High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the Vascular Endothelial Growth Factor receptor. *Eur urol* 2008 ; 53 : 376-81.

Pritchard KI *et al*, HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (20) : 2103-11.

-Q-

Qu Z, Griffiths GL, Wegener WA *et al*, Development of humanized antibodies as cancer therapeutics. *Methods* 2005 ; 36 : 84-95.

-R-

Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM *et al*, Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2505-12.

Raymond E *et al*, EGF-R TK as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000 ; 60 (sppl.1) : 15-23.

Résumé des caractéristiques du produit AFINITOR®.

Résumé des caractéristiques du produit IRESSA®.

Résumé des caractéristiques du produit NEXAVAR®.

Résumé des caractéristiques du produit SUTENT®.

Résumé des caractéristiques du produit TARCEVA®.

Résumé des caractéristiques du produit TORISEL®.

Résumé des caractéristiques du produit TYVERB®.

Résumé des caractéristiques du produit VOTRIENT®.

Résumé des caractéristiques du produit XELODA®.

Rodriguez-Viciano P, phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature* 1994; 370 : 527-32.

Rowinsky EK, Signal Events : Cell signal transduction and its inhibition in cancer. *The Oncologist* 2003 ; 8 (Suppl 3) : 5-17.

Rowinsky EK, Targeting signal transduction, the erbB receptor family as a target for therapeutic development. *Horizons in Cancer Therapeutics : From Bench to Bedside* 2001 ; 2 (2) : 3-35.

Rugo HS, Herbst RS, Liu G *et al*, Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors : pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5474-83.

Rusnak DW, Lackey K, Affleck K *et al*, The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor / ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001 Dec ; 1 : 85-94.

-S-

Shinohara ET, Cao C, Niermann K *et al*, Enhanced radiation damage of tumor vasculature by mTOR inhibitors. *Oncogene* 2005 Aug 18 ; 24 (35) : 5414-22.

Shiojima I, Sato K, Izumiya Y *et al*, Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure, *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2108-18.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J *et al*, Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb 20 ; 28 (6) : 1061-8.

-T-

Tamaskar I, Bukowski R, Elson P *et al*, Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 265-8.

Torino F, Corsello SM, Longo R *et al*, Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors : an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 ; 6 : 219-28.

-V-

Velu T, Structure, function and transforming potential of the EGF-R. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1990 ; 70 : 205-216.

Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN, Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975 ; 28 : 721-6.

-W-

Wan PT, Garnett MJ, Roe SM *et al*, Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004 ; 116 : 855-67.

Wilhelm SM, Carter C, Tang L *et al*, BAY43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 7099-109.

Willet CG, Boucher Y, Di Tomaso E *et al*, Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-47.

-X-

Xia W, Mullin RJ, Keith BR *et al*, Antitumor activity of GW572016 : a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/ErbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002 ; 21 : 6255-6263.

-Y-

Yang CH, Lin WC, Chuang CK *et al*, Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib : a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2008 ; 158 : 592-6.

SITES INTERNET

- 1.**http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1332 (26 avril 2011)
- 2.**<http://droit-medecine.over-blog.com/article-12474155.html> (14 mars 2010)
- 3.**http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205 (26 avril 2011)
- 4.**<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=%E9pid%E9miologie+cancers>,
(26 avril 2010)
- 5.**http://books.google.fr/books?id=TAyJTe2ArbEC&pg=PA832&lpg=PA832&dq=classification+th%C3%A9rapies+cibl%C3%A9es&source=bl&ots=AfGdnx-rjl&sig=c8Gya5KPQlttR6L7quonjCR7Y4&hl=fr&ei=cMSmTcSENpSo8APZtoinBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=9&ved=0CFEQ6AEwCA#v=onepage&q=classification%20th%C3%A9rapies%20cibl%C3%A9es&f=false (15 avril 2011)
- 6.**<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031761.pdf> (26 avril 2011)
- 7.**http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5342_vectibix.pdf (26 avril 2011)
- 8.**<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032203.pdf> (26 avril 2011)
- 9.**http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/avastin_-_ct-6250.pdf
(26 avril 2011)
- 10.**http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/IRESSA_PM_fr.pdf (10 octobre 2010)
- 11.**http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=4364&Itemid=2834 (23 Avril 2011)
- 12.**http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf (12 septembre 2010)
- 13.**http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/mentions_legales/tarceva/Tarceva_MLLc_V1210.pdf (10 octobre 2010).
- 14.**http://ch.oddB.org/fr/gcc/print/pointer/%3A!fachinfo_24352537 (10 octobre 2010)
- 15.**<http://www.onco28.org/joomla/images/stories/fiche%20sujet.pdf?60202ff00c7f56c62eadc3b4aa036c1e=67d83e5f80d763b59667979c503c57d6> (23 mars 2010)

16.http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/nexavar_fiche_medecin_pharma.pdf
(11 octobre 2010)

17.http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061476729/anx_76729_fr.pdf (27 janvier 2011)

18.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/afinitor_-ct-7009.pdf (23 mars 2010)

19.http://www.vidalonline.com/actualites/-/blogs/afinitor-dans-le-traitement-du-cancer-du-rein-avance;jsessionid=ADE5ABEE7847D8E929304D6EF34C10DC?_33_redirect=%2Factualites%3Fp_id%3D33%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dvie%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D1%26_33_tagId%3D11702 (20 septembre 2010)

20.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5270_torisel_.pdf (23 mars 2010)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 mai 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Delphine CHAPELLE

Sujet : Inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les tumeurs solides : proposition de fiches d'utilisation pratique destinées à l'équipe officinale

Jury :

Président : Monsieur le Professeur MERLIN

Directeur : Madame Béatrice DEMORE

Juges : Madame Fadila CHERGUI

Madame Monique DURAND

Vu et approuvé,

Nancy, le 2 mai 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le 26.04.11.

Le Président du Jury

M. MERLIN.

Le Directeur de Thèse

Mme. DEMORE

Vu,

Nancy, le 6.5.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3616.

N° d'identification :

TITRE :

**INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE UTILISES DANS LES
TUMEURS SOLIDES : PROPOSITION DE FICHES D'UTILISATION
PRATIQUE DESTINEES A L'EQUIPE OFFICINALE**

Thèse soutenue le 27 mai 2011

Par Delphine CHAPELLE

RESUME :

Avec environ 158 000 morts par an en France, les cancers sont responsables de 30% des décès et c'est depuis 2005 la première cause de mortalité tous sexes confondus, devant les maladies cardio-vasculaires.

Les traitements anticancéreux combinent chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Or la chimiothérapie a recours à des molécules qui ne sont pas spécifiques de la tumeur mais qui détruisent toutes les cellules en prolifération dans l'organisme, d'où un nombre important d'effets indésirables.

C'est pourquoi l'arrivée des thérapies ciblées représente un espoir majeur dans le traitement de certains cancers.

Les mécanismes tumoraux sont de mieux en mieux connus et ainsi on peut déterminer des cibles contre lesquelles on développe des molécules. On a alors des thérapies moléculaires ciblées, des molécules capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogenèse et la progression des cellules tumorales.

On peut distinguer deux types de thérapies moléculaires ciblées : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Leurs cibles peuvent être membranaires (EGFR, HER2), cytoplasmiques (mTOR) ou présentes dans le milieu extracellulaire (VEGF).

Mais ces molécules sont d'apparition récente et font désormais partie du quotidien dans la pratique officinale, or le pharmacien dispensateur n'est pas toujours bien armé et informé sur ces médicaments innovants à la pharmacologie complexe et qui sont source de nombreuses interactions médicamenteuses.

Des fiches techniques sur les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les tumeurs solides seront à même d'aider le pharmacien d'officine dans son rôle de dispensation et de conseil.

MOTS CLES : Tumeurs solides – Thérapies ciblées – Inhibiteurs de tyrosine kinase – Fiches techniques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme. Béatrice DEMORE</u>	<u>Pharmacie clinique et biotechnique</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
 Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
 Pratique professionnelle