

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 mai 2022  
Par Madame CAPRON Adèle**

---

**Interactions médicamenteuses entre thérapies orales  
anticancéreuses et inhibiteurs de la pompe à protons :  
conséquences sur le rôle du pharmacien d'officine dans  
l'accompagnement des patients atteints de cancers digestifs**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur **Thierry DINE**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie, Lille ; Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Loos



**Directeur, conseiller de thèse :**

Monsieur **Nicolas SIMON**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie, Lille ; CHU, Lille

**Assesseurs :**

Monsieur **Anthony TURPIN**, Praticien Hospitalo-Universitaire, Médecin  
oncologue, Faculté de Médecine, Lille ; CHU, Lille  
Madame **Annick BUTAEYE**, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Bac,  
Erquinghem-Lys



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		8 pages

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa- Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie- Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre- Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Élisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86



### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzat	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## REMERCIEMENTS

### **À Monsieur Thierry DINE,**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

### **À Monsieur Nicolas SIMON,**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement à chaque étape de l'élaboration de celle-ci, vos nombreux et précieux conseils et votre disponibilité.

### **À Monsieur Anthony TURPIN,**

Merci de m'avoir soumis l'idée de ce sujet et de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.

### **À Madame Annick BUTAEYE,**

Merci de m'avoir donné l'envie de devenir pharmacien et de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.

### **À Mesdames Isabelle BORREWATER et Annick BUTAEYE, et à toute l'équipe de la Pharmacie du Bac,**

Merci de m'avoir si bien encadrée et formée durant chacun de mes stages depuis le collège et jusqu'à l'obtention de mon diplôme. Merci pour vos encouragements, votre bienveillance et votre bonne humeur.

### **À Monsieur Arnaud DANJOU, et à l'équipe de la Pharmacie du Centre,**

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe durant mes années étudiantes. Merci pour tous les bons moments passés dans votre officine qui ont renforcé mon amour du métier.

### **À Madame Agathe Delahaye, et à l'équipe de la Pharmacie Delahaye,**

Merci de m'avoir fait confiance pour rejoindre votre équipe. Merci de participer à mes premiers pas en tant que pharmacien, pour votre convivialité et pour tout ce qui contribue à mon épanouissement professionnel.

### **À Lucka,**

Merci pour ton amour, pour ton soutien sans faille, pour ton aide et pour ta patience durant mes études et lors de la rédaction de cette thèse. Merci de partager ma vie, je suis si fière d'avancer à tes côtés. Le meilleur reste à venir.

### **À mes parents, Maman et Papa,**

Merci d'être là pour moi à chaque instant, de m'avoir pris la main pour arriver jusqu'ici, de m'avoir toujours donné confiance en moi et de tout l'amour que vous m'apportez. Vous êtes mes modèles.

**À mon frère, Arthur,**

Merci pour tout ce que tu fais pour moi depuis toujours, pour ton enthousiasme et pour ton réconfort dans chaque moment de doute. Je suis heureuse de continuer à grandir chaque jour avec toi.

**À mes grands-parents,**

**Papy et Mamy,**

Merci de faire partie de mon bonheur quotidien et de m'avoir poussée dès le plus jeune âge à donner le meilleur de moi-même.

**Bon Papa et Bonne Maman,**

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, et pour votre joie de vivre sans faille. J'espère que vous êtes fiers de moi.

**À mes beaux-parents, Annemie et Anaclet,**

**À mes belles-sœurs et beaux-frères, Noémie, Manon et Rémy, Camille et Mathias,**

Merci pour chacun des merveilleux moments passés ensemble, en famille.

**À ma meilleure amie, Doud,**

Merci d'être une amie formidable, qui me connaît si bien. Merci pour nos fous rires et nos incroyables souvenirs. Tu fais partie de ma famille.

**À mes amis pharmaciens (et aux +1), rencontrés à la Fac, à Supmed ou parfois même bien avant, Manon, Maÿlis, Victoire, Virginie, Germain et Germain, Grégoire, Romain, Thibault,**

Merci d'avoir égayé chaque moment de ma vie étudiante : les cours, les TP, les révisions, les examens, les soirées... Tout était bien plus génial grâce à vous. Merci d'être toujours à mes côtés.

**À ma filleule Manon, à toute ma famille et à chacune des personnes qui m'entourent chaque jour,**

Merci pour tout.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>19</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>21</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>25</b>
<b>PARTIE 1 : LES CANCERS DIGESTIFS ET LEURS TRAITEMENTS</b> .....	<b>27</b>
I) <i>Les cancers digestifs</i> .....	27
A. Le cancer .....	27
B. Les types de cancers digestifs .....	27
C. Facteurs de risque.....	27
D. Épidémiologie .....	29
II) <i>Les thérapies orales anticancéreuses utilisées dans les cancers digestifs</i> .....	30
A. Chimiothérapies orales cytotoxiques et anti-métaboliques .....	30
B. Thérapies ciblées orales anticancéreuses : les inhibiteurs de tyrosine kinase.....	38
<b>PARTIE 2 : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE LES THÉRAPIES ORALES ANTICANCÉREUSES ET LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS DIGESTIFS</b> .....	<b>53</b>
I) <i>Les inhibiteurs de la pompe à protons</i> .....	53
A. Mécanisme d'action .....	53
B. Indications et mode d'administration.....	55
C. Effets indésirables et mésusage.....	55
II) <i>Mécanismes d'interactions médicamenteuses induites par les inhibiteurs de la pompe à protons</i> .	58
III) <i>Effet de la modification du pH gastrique sur l'absorption des médicaments</i> .....	58
IV) <i>Impact des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'absorption des thérapies orales anticancéreuses des cancers digestifs</i> .....	59
A. Pour les chimiothérapies orales cytotoxiques et anti-métaboliques.....	59
B. Pour les inhibiteurs de tyrosine kinase .....	60
V) <i>En résumé</i> .....	62
<b>PARTIE 3 : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS DIGESTIFS TRAITÉS PAR THÉRAPIE ORALE ANTICANCÉREUSE ET PRENANT DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b> .....	<b>63</b>
I) <i>Comment détecter les interactions médicamenteuses ?</i> .....	63
A. Au cours de la dispensation des médicaments .....	63
B. Au cours des entretiens pharmaceutiques menés avec les patients atteints de cancer traités par thérapie orale anticancéreuse.....	64
II) <i>Comment gérer l'interaction médicamenteuse entre les thérapies orales anticancéreuses et les inhibiteurs de la pompe à protons dans le cas des cancers digestifs</i> .....	65
A. Communication avec le prescripteur .....	65
B. Conduite à tenir lors d'une interaction médicamenteuse potentielle : cas de la capécitabine et du sunitinib.....	65

C.	Conduite à tenir s'il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue : éviter le mésusage ...	67
D.	Et pour les inhibiteurs de la pompe à protons utilisés en automédication ? .....	68
E.	Rappeler les règles hygiéno-diététiques.....	68
III)	<i>Le pharmacien d'officine accompagne le patient atteint de cancer.....</i>	<i>69</i>
<b>DISCUSSION – CONCLUSION .....</b>		<b>71</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>73</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>83</b>
	<i>Annexe 1 : Les différentes doses d'inhibiteurs de la pompe à protons disponibles.....</i>	<i>83</i>
	<i>Annexe 2 : Traitement par inhibiteurs de la pompe à protons : posologie et durées recommandées selon l'indication (80,82,83) .....</i>	<i>84</i>

\_Toc99663222



## LISTE DES ILLUSTRATIONS

<b>FIGURE 1</b> : FORMULE DEVELOPPEE DE LA CAPECITABINE (31).....	32
<b>FIGURE 2</b> : METABOLISME ET ELIMINATION DE LA CAPECITABINE .....	33
<b>FIGURE 3</b> : FORMULE DEVELOPPEE DE LA TRIFLURIDINE (42) .....	36
<b>FIGURE 4</b> : FORMULE DEVELOPPEE DU TIPIRACIL (43) .....	36
<b>FIGURE 5</b> : FORMULE DEVELOPPEE DE L'IMATINIB (52).....	39
<b>FIGURE 6</b> : MECANISME D'ACTION DE L'IMATINIB (56).....	40
<b>FIGURE 7</b> : FORMULE DEVELOPPEE DU SUNITINIB (69) .....	43
<b>FIGURE 8</b> : FORMULE DEVELOPPEE DU SORAFENIB (70).....	43
<b>FIGURE 9</b> : FORMULE DEVELOPPEE DU LENVATINIB (71) .....	44
<b>FIGURE 10</b> : FORMULE DEVELOPPEE DU REGORAFENIB (72) .....	44
<b>FIGURE 11</b> : STRUCTURE CHIMIQUE GENERALE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (77).....	53
<b>FIGURE 12</b> : DEROULEMENT DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE PAR LES CELLULES STOMACALES ET MODE D'ACTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (79) .....	54
<b>FIGURE 13</b> : ÉVOLUTION DU PH GASTRIQUE SUR 24 HEURES LORS DE LA PRISE D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (78) .....	54
<b>FIGURE 14</b> : MECANISME DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE ENTRE LES INHIBITEURS MULTIKINASE ET LES TRAITEMENTS REDUCTEURS DE L'ACIDITE GASTRIQUE (103).....	60



## LISTE DES TABLEAUX

<b>TABLEAU 1</b> : NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ET NOMBRE DE DECES, TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR TYPE DE CANCER EN 2018 ET EVOLUTION ENTRE 2010 ET 2018 EN FRANCE METROPOLITAINE CHEZ L'HOMME .....	29
<b>TABLEAU 2</b> : NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ET NOMBRE DE DECES, TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR TYPE DE CANCER EN 2018 ET EVOLUTION ENTRE 2010 ET 2018 EN FRANCE METROPOLITAINE CHEZ LA FEMME .....	30
<b>TABLEAU 3</b> : SUNITINIB, SORAFENIB, LENVATINIB ET REGORAFENIB : FORMES EXISTANTES ET INDICATIONS .	44
<b>TABLEAU 4</b> : SUNITINIB, SORAFENIB, LENVATINIB ET REGORAFENIB : POSOLOGIE ET CONSEILS SUR LE MODE DE PRISE .....	46
<b>TABLEAU 5</b> : CIBLES TUMORALES DU SUNITINIB, DU SORAFENIB, DU LENVATINIB ET DU REGORAFENIB.....	47
<b>TABLEAU 6</b> : PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-ANGIOGENIQUES UTILISES PAR VOIE ORALE DANS LES CANCERS DIGESTIFS (SUNITINIB, SORAFENIB, LENVATINIB, REGORAFENIB) .....	49
<b>TABLEAU 7</b> : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS DU SUNITINIB, DU SORAFENIB, DU LENVATINIB ET DU REGORAFENIB .....	51
<b>TABLEAU 8</b> : TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET LES THERAPIES ORALES ANTICANCEREUSES DANS LE CADRE DES CANCERS DIGESTIFS .....	62



## LISTE DES ANNEXES

**ANNEXE 1** : LES DIFFERENTES DOSES DISPONIBLES D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

**ANNEXE 2** : TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : POSOLOGIE ET DUREES RECOMMANDEES  
SELON L'INDICATION



## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

<b>5-FU</b> : 5 fluorouracile	<b>FRANCIM</b> : France cancer incidence mortalité
<b>5'-DFCR</b> : 5'-désoxy-5-fluorocytidine	<b>FTY</b> : 5-trifluorométhyl-uracile
<b>5'-DFUR</b> : 5'-désoxy-5-fluorouridine	<b>FUH<sub>2</sub></b> : Dihydro-5-fluorouracile
<b>AAG</b> : Alpha 1-glycoprotéine acide	<b>FUPA</b> : Acide-5-fluorouréidopropionique
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>GIST</b> : Tumeurs stromales gastro-intestinales
<b>AINS</b> : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	<b>HAS</b> : Haute autorité de santé
<b>ALAT</b> : Alanine aminotransférase	<b>HPST</b> : Hôpital Patients Santé Territoires
<b>AMM</b> : Autorisation de mise sur le marché	<b>HPV</b> : Papillomavirus humain
<b>ANSM</b> : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	<b>INCa</b> : Institut national du cancer
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique	<b>INSERM</b> : Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>ASAT</b> : Aspartate aminotransférase	<b>IPP</b> : Inhibiteur de la pompe à protons
<b>ASC</b> : Aire sous la courbe	<b>NFS</b> : Numération formule sanguine
<b>ATC</b> : Anatomique, thérapeutique et chimique	<b>OMS</b> : Organisation mondiale de la santé
<b>ATP</b> : Adénosine triphosphate	<b>PDGFR</b> : <i>Platelet-derived growth factor receptor</i>
<b>ATPase</b> : Adénosine triphosphatase	<b>pH</b> : Potentiel hydrogène
<b>CCRm</b> : Cancer colorectal métastatique	<b>pKa</b> : Constante d'acidité
<b>CépiDc</b> : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès	<b>RGO</b> : Reflux gastro-œsophagien
<b>CGm</b> : Cancer gastrique métastatique	<b>T<sub>1/2</sub></b> : Demi-vie
<b>C<sub>max</sub></b> : Concentration maximale	<b>T<sub>max</sub></b> : Temps d'atteinte de la C <sub>max</sub>
<b>CSP</b> : Code de santé publique	<b>TPase</b> : Thymidine phosphorylase
<b>CYP</b> : Cytochrome P450	<b>VEGF</b> : <i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>DCI</b> : Dénomination commune internationale	<b>VEGFR</b> : <i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>
<b>DDJ</b> : Dose définie journalière	<b>VHB</b> : Virus de l'hépatite B
<b>DMP</b> : Dossier médical partagé	<b>VRS</b> : Virus respiratoire syncytial
<b>DP</b> : Dossier pharmaceutique	
<b>DPD</b> : Dihydropyrimidine déshydrogénase	
<b>ECG</b> : Électrocardiogramme	
<b>EGFR</b> : <i>Epidermal Growth Factor receptor</i>	
<b>FBAL</b> : %-fluoro-β-alanine	
<b>FEVG</b> : Fraction d'éjection ventriculaire gauche	





## INTRODUCTION

Plus de 347 000 personnes ont été traitées par chimiothérapie en 2020. Ces patients sont de plus en plus souvent pris en charge en pharmacie de ville car leur traitement anticancéreux peut-y-être dispensé. Les dépenses consacrées aux médicaments anticancéreux ont d'ailleurs augmenté de 12,1% entre 2019 et 2020 (1).

Parmi ces patients, 22% sont atteints d'un cancer digestif ou des annexes (1). Pour pallier les symptômes digestifs liés à la maladie (reflux gastro-œsophagien, dyspepsie) ou au traitement anticancéreux, 50 à 67% d'entre eux consomment des traitements contre l'acidité gastrique et notamment des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (2,3).

Les IPP sont des médicaments permettant de réduire durablement la sécrétion acide au niveau stomacal (4). Ayant une bonne efficacité et une faible toxicité, lorsqu'ils sont pris selon les indications validées médicalement, ils font partie des médicaments les plus prescrits (5) et sont même la troisième classe de médicament la plus coûteuse pour l'assurance maladie (6). En 2018, 16 millions de patients, soit environ un quart de la population française, en étaient usagers. Leur consommation est en constante augmentation (7). Entre 2013 et 2018, une progression de 13% du volume consommé a été observée (8).

Pourtant, leur utilisation prolongée comporte des risques et 25 à 70% des prescriptions réalisées seraient inappropriées (5,6).

Ces IPP sont par ailleurs à risque d'interactions médicamenteuses notamment pharmacocinétiques. En augmentant le potentiel hydrogène (pH) gastrique, ils modifient l'état d'ionisation et la solubilité des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH (9,10). Une mauvaise absorption du principe actif pourrait altérer l'efficacité du traitement. Dans le cas des anticancéreux, cela pourrait influencer la survie des patients (11,12).

Ces données nous ont amené à nous interroger quant à une éventuelle interaction médicamenteuse entre les IPP et les thérapies orales anticancéreuses dispensées en ville dans le cadre des cancers digestifs.

Après avoir décrit dans un premier temps les principaux cancers du tube digestif et des annexes, nous aborderons les médicaments utilisés à l'heure actuelle pour leur prise en charge. Puis, nous réaliserons un état des lieux sur les risques d'interaction entre les IPP et les traitements anticancéreux concernés.

Nous nous intéresserons également au rôle du pharmacien d'officine concernant la détection des interactions médicamenteuses, la gestion de celles-ci et l'accompagnement des patients sous anticancéreux par voie orale.



# PARTIE 1 : LES CANCERS DIGESTIFS ET LEURS TRAITEMENTS

## I) Les cancers digestifs

### A. Le cancer

Un cancer résulte de la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme. Elles prolifèrent d'abord localement puis à distance pour former des métastases (13).

### B. Les types de cancers digestifs

Les cancers digestifs se développent sur l'ensemble du tractus digestif mais aussi dans les organes annexes à celui-ci : le foie, la vésicule biliaire ou encore le pancréas. Sous cette dénomination, sont donc regroupés :

- Le cancer de l'œsophage,
- Le cancer de l'estomac,
- Le cancer du pancréas,
- Le cancer du foie et des voies hépatiques,
- Le cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires,
- Le cancer du côlon,
- Le cancer du rectum,
- Le cancer de l'anus,
- Les tumeurs neuroendocrines digestives,
- Les tumeurs stromales gastro-intestinales appelées plus communément GIST (14).

### C. Facteurs de risque

Le développement des cellules cancéreuses est corrélé à plusieurs facteurs de risques internes et externes.

Les facteurs externes sont liés à notre mode de vie (alimentation, pratique d'une activité physique, consommation de toxiques...) ou font partie intégrante de notre environnement (exposition aux rayonnements notamment solaires, expositions professionnelles...).

Les facteurs internes résultent de la variabilité interindividuelle. Dans le cas du développement d'une pathologie cancéreuse, l'âge et l'hérédité jouent un rôle non négligeable (15).

Divers facteurs de risque conditionnent le développement des différents cancers digestifs.

Les principaux facteurs de risque du cancer colorectal sont : un âge supérieur à 50 ans, les antécédents de maladies inflammatoires intestinales, les antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal ou d'adénome, une prédisposition génétique, une consommation excessive d'alcool et/ou de viande rouge, le surpoids et l'obésité, la sédentarité et enfin le tabagisme (16).

Le tabagisme, un mauvais équilibre alimentaire (présence d'obésité, consommation d'alcool), l'existence d'un diabète, des facteurs héréditaires de prédisposition ou des pancréatites chroniques favoriseraient la survenue d'un cancer du pancréas (17).

Concernant le cancer de l'estomac, il s'agit plutôt : d'une infection par la bactérie *Helicobacter pylori*, de la consommation de tabac et/ou d'alcool, d'une alimentation salée et fumée (riche en nitrates), des facteurs héréditaires de prédisposition ainsi que des antécédents de chirurgie gastrique datant de plus de 10 ans (18).

Le cancer du foie fait souvent suite à l'évolution d'une hépatopathie chronique d'origine alcoolique, virale (hépatite B, hépatite C) ou métabolique (stéatose hépatique non alcoolique) (19).

Les tumeurs de l'œsophage sont favorisées par : le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, la consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, l'obésité, la présence d'un endobrachyœsophage, les antécédents de cancer des voies aérodigestives supérieures ou de radiothérapie médiastinale (20).

80 à 85% des cas de cancer anal sont provoqués par les papillomavirus humains (HPV). L'âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, et l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise, le tabagisme augmentent d'avantage ce risque (21).

Certains des facteurs de risques cités précédemment sont amendables. Chez les plus de 30 ans en 2015, environ 41% des cancers étaient attribuables à des facteurs de risque modifiables (13). En effet, l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) relève qu'une consommation quotidienne de cinq cent grammes de fruits et légumes diminuerait de 25% l'incidence des cancers digestifs (22).

Nous comprenons donc bien l'intérêt de la prévention primaire concernant les cancers de l'appareil digestif.

## D. Épidémiologie

En 2018, 382 000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués en France. Parmi eux, 54% se sont développés chez l'homme (13).

Selon les données épidémiologiques de l'Institut National du Cancer (INCa), les cancers digestifs représentent 20% de l'ensemble des cancers et chaque année, plus de 75 000 nouveaux cas sont déclarés (23).

Le cancer colorectal est le cancer digestif atteignant le plus souvent la population. Il est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme. Il représente près de 12% des décès par cancer (24) et il est le deuxième et le troisième cancer responsable de décès respectivement chez l'homme et chez la femme (13).

Il sévit en particulier chez les personnes âgées de 65 ans et plus. En effet, l'âge médian du diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. L'âge médian au moment du décès est quant à lui de 77 ans chez l'homme et de 81 ans chez la femme (25).

Les tableaux ci-dessous reprennent les données épidémiologiques des cancers atteignant le tube digestif recueillies par le réseau FRANCIM et le réseau CépiDc de l'INSERM sur l'année 2018 (26).

Types de cancer	Incidence			Mortalité		
	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence <sup>(1)</sup>	Variation annuelle moyenne entre 2010 et 2018	Nombre de décès	Taux de mortalité <sup>(1)</sup>	Variation annuelle moyenne entre 2010 et 2018
<b>Côlon-rectum</b>	23 216	34,0	-1,4%	9 209	11,5	-1,8%
<b>Côlon</b>	14 597	20,7	-1,1%	-	-	-
<b>Rectum</b>	8 249	12,7	-1,9%	-	-	-
<b>Foie</b>	8 150	12,5	0,4%	6 303	9,0	-0,7%
<b>Pancréas</b>	7 301	11,0	2,6%	5 790	8,2	0,4%
<b>Œsophage</b>	4 251	6,8	-1,9%	2 851	4,3	-2,8%
<b>Estomac</b>	4 264	6,3	-2,3%	2 794	3,9	-2,3%
<b>Vésicule biliaire</b>	1 533	2,1	1,1%	-	-	-
<b>Anus</b>	479	0,8	3,3%	-	-	-

**Tableau 1 :** Nombre de nouveaux cas et nombre de décès, taux d'incidence et de mortalité par type de cancer en 2018 et évolution entre 2010 et 2018 en France métropolitaine chez l'homme  
<sup>(1)</sup> TSM : Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années

Type de cancer	Incidence			Mortalité		
	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence <sup>(1)</sup>	Variation annuelle moyenne entre 2010 et 2018	Nombre de décès	Taux de mortalité <sup>(1)</sup>	Variation annuelle moyenne entre 2010 et 2018
<b>Côlon-rectum</b>	20 120	23,9	0%	7 908	6,9	-1,6%
<b>Côlon</b>	13 217	14,8	-0,1%	-	-	-
<b>Pancréas</b>	6 883	7,7	3,2%	5 666	5,5	1,4%
<b>Rectum</b>	5 495	6,9	-0,9%	-	-	-
<b>Foie</b>	2 430	2,9	2,7%	2 394	2,3	0,3%
<b>Estomac</b>	2 293	2,7	-1,4%	1 478	1,5	-2,0%
<b>Anus</b>	1 532	2,4	5,7	-	-	-
<b>Œsophage</b>	1 194	1,5	0,9%	874	1	0,2%
<b>Vésicule biliaire</b>	1 432	1,4	-1,0%	-	-	-

**Tableau 2 :** Nombre de nouveaux cas et nombre de décès, taux d'incidence et de mortalité par type de cancer en 2018 et évolution entre 2010 et 2018 en France métropolitaine chez la femme  
<sup>(1)</sup> TSM : Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années

## II) Les thérapies orales anticancéreuses utilisées dans les cancers digestifs

### A. Chimiothérapies orales cytotoxiques et anti-métaboliques

#### 1) Capécitabine (XELODA®)

La capécitabine est un anti-métabolite anti-pyrimidique faisant partie de la classe anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) L01BC06. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001 (27). Le princeps de la capécitabine, est sorti de la réserve hospitalière depuis octobre 2005. Il se présente sous forme de comprimés pelliculés contenant 150 ou 500 mg de capécitabine, à prendre par voie orale. Ce traitement est soumis à prescription obligatoire hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en oncologie (28).

La population cible de cette thérapeutique est évaluée à :

- Environ 5000 patients par an pour le cancer gastrique avancé,
- Plus de 18 000 patients pour le cancer colorectal métastatique (28).

i. Indications et place dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs

La capécitabine est indiquée dans le traitement :

- Du cancer gastrique avancé,
- En adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection,
- De première intention du cancer colorectal métastatique,
- Du cancer du sein localement avancé ou métastatique après l'échec d'un traitement standard comprenant un taxane.

Nous nous concentrerons ici sur les indications qui concernent les cancers digestifs.

Dans la stratégie de prise en charge du cancer gastrique avancé, la capécitabine est administrée en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine.

Pour le traitement du cancer du côlon avec envahissement ganglionnaire, elle est associée à une chimiothérapie intraveineuse par oxaliplatine.

La capécitabine est également une alternative à l'injection de 5 fluorouracile (5-FU) associée à l'irinotécan et à l'oxaliplatine dans le cas d'un cancer colorectal métastatique (28).

La posologie usuelle est déterminée à partir de la surface corporelle et est donc fonction de la taille et du poids du patient. Elle est de 1250 mg/m<sup>2</sup> en deux prises par jour, matin et soir. Pour le traitement du cancer gastrique avancé, les doses sont de 1000 mg/m<sup>2</sup> en deux prises par jour, matin et soir. Dans tous les cas, la posologie est amenée à être réévaluée chez l'insuffisant rénal modéré ou en cas d'effets indésirables notamment chez le sujet âgé (27,28).

La pharmacocinétique de ce médicament n'étant pas linéaire, il n'y aura pas de corrélation entre la dose administrée et la concentration sanguine en 5-FU.

ii. Pharmacodynamie

La capécitabine est un cytostatique bloquant la croissance des cellules cancéreuses (27). Ce médicament est un carbamate de la fluoropyrimidine (29). Il se comporte comme un précurseur du 5-FU, un composé cytotoxique habituellement administré par voie intraveineuse, qui perturbe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (28). Le développement de cette prodrogue a permis de diminuer la toxicité digestive du 5-FU et de l'administrer par voie orale (30).

La figure ci-dessous représente la formule développée de la molécule :



**Figure 1** : Formule développée de la capécitabine (31)

La capécitabine se transforme en son métabolite actif, le 5-FU, via l'action enzymatique de la thymidine phosphorylase localisée majoritairement dans les tissus cibles tumoraux et en faible quantité dans les tissus sains. Elle est donc activée par la tumeur.

Le 5-FU agit en bloquant la synthèse d'ADN en empêchant la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique. Il bloque aussi la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et des protéines. Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et à la croissance des cellules, la carence en thymidine provoquerait des déséquilibres de croissance et l'apoptose des cellules tumorales. La capécitabine a donc des effets négatifs sur la prolifération et le développement des cellules cancéreuses.

### iii. Pharmacocinétique

- Absorption

La capécitabine est rapidement absorbée sous forme inchangée au niveau du tractus digestif (32) pour atteindre la circulation sanguine et être transformée dans les tissus en deux métabolites : le 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) et le 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) (29,33).

Pour permettre une bonne absorption, la dissolution de la capécitabine doit être optimale, et celle-ci requiert un environnement suffisamment acide (34). L'alimentation diminue l'absorption mais a peu d'effet sur la concentration en métabolites, d'autant que la prise doit se faire après les repas.

- Distribution

La capécitabine et ses métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) sont fixés faiblement aux protéines plasmatiques (< 60%), principalement à l'albumine (29).



- Métabolisation

La capécitabine est tout d'abord métabolisée en 5'-DFCR au niveau hépatique par la carboxylestérase. Au niveau du foie et des tissus tumoraux, la cytidine désaminase va transformer le 5'-DCFR en 5'-DFUR. Vient enfin l'étape d'activation catalytique, grâce à la thymidine phosphorylase permettant de donner l'agent ayant une action pharmacologique : le 5-FU (29,33).

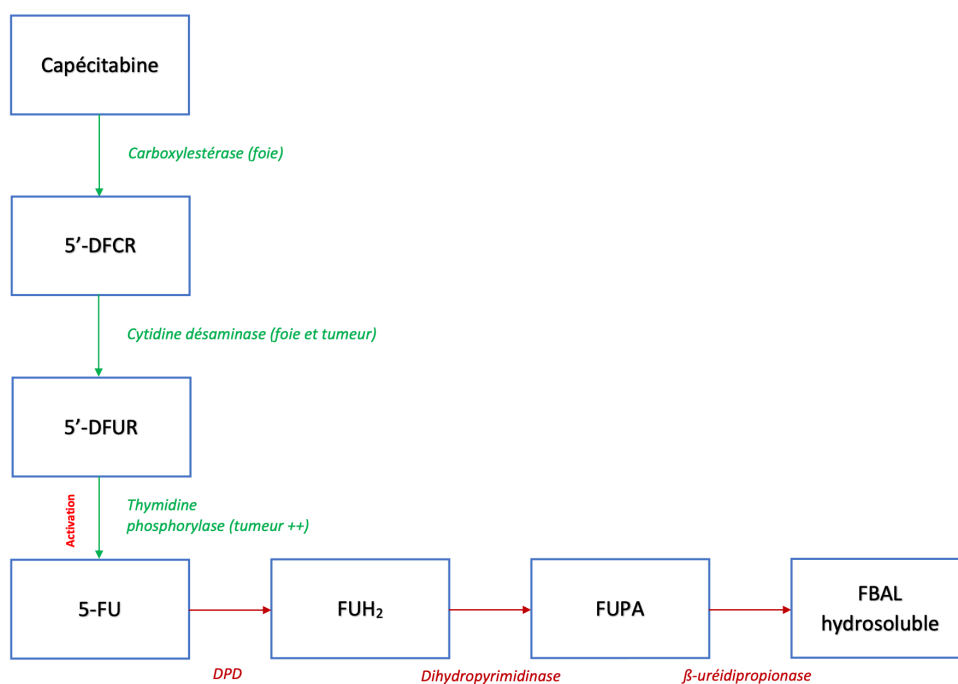
L'activité catalytique de la thymidine phosphorylase est sélective. Elle est moins importante dans les cellules des tissus sains que dans les cellules tumorales car sa concentration est plus importante dans ces dernières. La capécitabine sera donc préférentiellement activée dans les cellules cancéreuses (29,32).

- Élimination

L'élimination de la capécitabine et de ses métabolites est principalement urinaire (95,5%). Une infime partie se retrouve dans les fécès (2,6%) (32).

Cette élimination passe elle aussi par plusieurs étapes. Le 5-FU est d'abord transformé en dihydro-5-fluorouracile (FUH<sub>2</sub>) par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Avant de débiter tout traitement, il est d'ailleurs primordial d'effectuer un dépistage du déficit de l'activité DPD, via un phénotypage, car celui-ci pourrait entraîner un défaut d'élimination et une augmentation de la toxicité de la capécitabine (35).

Le FUH<sub>2</sub> est ensuite métabolisé en acide-5-fluorouréidopropionique (FUPA) via la dihydropyrimidinase. Enfin, on obtient le %-fluoro-β-alanine (FBAL) grâce à la β-uréidopropionase. Ce FBAL est hydrosoluble et pourra donc être éliminé dans les urines.



**Figure 2 : Métabolisme et élimination de la capécitabine**

iv. Mode d'administration

Les comprimés de capécitabine doivent être avalés avec de l'eau dans les 30 minutes suivant le petit déjeuner et le dîner, sans être broyés, ni mâchés. Ils doivent être conservés dans leur blister jusqu'à l'administration.

Comme souvent dans le cadre des chimiothérapies, le traitement se déroule par cycle. Chaque cycle de capécitabine a une durée de 21 jours. Les comprimés sont donc administrés pendant 14 jours suivis d'une période d'arrêt de 7 jours (36).

En cas d'oubli, il sera primordial de rappeler au patient de ne pas prendre les comprimés oubliés afin de ne jamais doubler la dose. Il devra poursuivre le schéma de prise habituel et contacter son oncologue (28).

v. Effets indésirables

De nombreux effets indésirables sont rapportés suite à la prise de capécitabine. Ils sont le reflet direct de son mécanisme d'action car ils touchent en particulier les cellules ayant une croissance et un développement rapides.

On retrouve très fréquemment :

- Des affections gastro-intestinales (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites),
- Le syndrome main-pied également appelé érythrodysesthésie palmo-plantaire,
- La fatigue, l'asthénie,
- L'anorexie,
- La cardiotoxicité,
- L'augmentation des troubles rénaux,
- La thrombose.

D'autres effets indésirables sont fréquents :

- La toxicité sur les cellules sanguines (neutropénie et anémie),
- L'insomnie ou la dépression,
- Les affections oculaires (irritation, larmoiement),
- D'autres troubles gastro-intestinaux (hémorragie, constipation, douleur épigastrique, dyspepsie...),
- Les troubles de la fonction hépatique,
- Les affections cutanées (érythème, sécheresse, atteinte unguéale...),
- Les infections virales et bactériennes (27,37).

vi. Suivi thérapeutique

La capécitabine nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. En effet, il convient de contrôler régulièrement :

- L'apparition et le degré de toxicité des effets indésirables,
- Et de nombreux paramètres biologiques : numération formule sanguine (NFS), suivi de la fonction hépatique et de la fonction rénale (28).

2) Trifluridine / Tipiracil (LONSURF®)

La trifluridine associée au tipiracil est un antinéoplasique anti-métabolite utilisé par voie orale faisant partie de la classe ATC L01BC59 (38,39). Jusqu'à l'obtention de l'AMM en 2016, cette association était utilisée en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sous le nom de TAS 102 (40). Deux présentations combinant les deux principes actifs coexistent :

- LONSURF® 15 mg / 6,14 mg (Trifluridine/Tipiracil) et,
- LONSURF® 20 mg / 8,19 mg (Trifluridine/Tipiracil) (38).

Le traitement doit être prescrit par des médecins spécialistes dans l'utilisation des traitements anticancéreux (38) et la primo-prescription émane obligatoirement d'un praticien hospitalier (40).

i. Indications, posologie et mode d'administration

Le trifluridine-tipiracil a pour indications :

- Le cancer colorectal métastatique (CCRm) chez des patients précédemment traités par d'autres thérapies comme les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine, d'irinotécan, d'anti-VEGF, d'anti-EGFR ou n'étant pas éligibles à celles-ci,
- Le cancer gastrique métastatique (CGm) incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne pour des patients ayant déjà reçu au moins deux autres protocoles (38).

La posologie est déterminée en fonction de la surface corporelle du patient : une dose contient 35 mg/m<sup>2</sup> de trifluridine. En revanche, elle n'excède pas 80 mg par dose et 160 mg par jour. Deux prises quotidiennes sont nécessaires : dans l'heure suivant le petit déjeuner et le dîner (39).

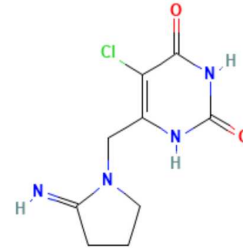
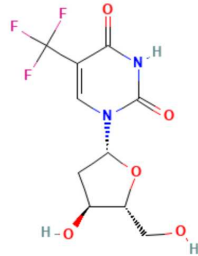
L'administration est discontinuée (41) et répartie de J1 à J5 puis de J8 à J12 sur un cycle de 28 jours (38) : c'est à dire durant 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, toutes les 4 semaines (39).

Selon la tolérance individuelle du patient, ou lors d'une toxicité hématologique, des ajustements par réduction de posologie peuvent être envisagés, la dose minimale étant de 20 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (38).

Les comprimés sont pris entiers, sans être coupés, ni broyés, écrasés, sucés ou croqués. En cas d'oubli ou de vomissement, la dose ne sera pas compensée par une nouvelle prise, le patient attendra la suivante (41).

ii. Mécanisme d'action

Le trifluridine-tipiracil est donc une combinaison de deux principes actifs.



**Figure 3 :** Formule développée de la trifluridine (42) **Figure 4 :** Formule développée du tipiracil (43)

La trifluridine agit comme un agent antinéoplasique analogue nucléosidique de la thymidine. Après son entrée dans les cellules cancéreuses, elle est phosphorylée par la thymidine kinase. Elle est ensuite métabolisée en substrat de l'ADN (38). Elle exerce alors son action en étant directement incorporée à l'ADN (39) : des interférences sont créées avec les fonctions de l'ADN pour empêcher la prolifération cellulaire.

La trifluridine est rapidement dégradée par la thymidine phosphorylase (TPase). Elle subit un effet de premier passage hépatique important. C'est pourquoi elle est associée au chlorhydrate de tipiracil dans le LONSURF®. Le tipiracil est un inhibiteur de la thymidine phosphorylase qui va freiner la dégradation de la trifluridine, augmenter sa biodisponibilité et permettre une administration par voie orale (38,39).

iii. Pharmacocinétique

• Absorption

Le trifluridine-tipiracil est faiblement absorbé au niveau gastro-intestinal. 57% de la dose de trifluridine et 27% de la dose de tipiracil sont absorbés. Le pic plasmatique intervient entre 1,3 et 1,9h pour la trifluridine et en 3h pour le tipiracil (38,39).

Selon l'étude de pharmacocinétique japonaise de 2016 par Yoshino *et al.*, une administration avec un repas riche en graisse et hypercalorique réduirait la biodisponibilité de 40% (39).

- Distribution

Plus de 96% de la fraction de trifluridine administrée est liée aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine sérique. *A contrario*, cela concerne moins de 8% de la fraction de tipiracil (38,39).

- Métabolisation

Le trifluridine-tipiracil n'est pas métabolisé par les hépatocytes (39). La trifluridine est transformée en son métabolite principal inactif, le 5-trifluorométhyl-uracile (FTY), par la thymidine phosphorylase (38).

- Élimination

La demi-vie de la trifluridine varie entre 1,4 et 2h (39), celle du tipiracil entre 2,1 et 2,4h (38). La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que sa concentration sanguine soit réduite de moitié.

La trifluridine est éliminée par voie urinaire majoritairement sous forme de FTY mais aussi sous forme glucuroconjuguée. 55% de la dose administrée est éliminée en 24 heures. 27% de la dose de tipiracil est excrétée dans les urines et 50% dans les selles (38,39).

iv. Effets indésirables

Les effets indésirables principaux du trifluridine-tipiracil sont surtout hématologiques : myélosuppression, neutropénie fébrile, cytopénies (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, lymphopénie) (38,39,44). On retrouve aussi fréquemment à très fréquemment des troubles :

- Gastro-intestinaux : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, diminution de l'appétit, anorexie, affections buccales, stomatites,
- Respiratoires : dyspnée, infection des voies respiratoires basses,
- Neurologiques : dysgueusie, neuropathie périphérique,
- Cutanés : érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, prurit, sécheresse, alopecie,
- Généraux : fatigue, fièvre, œdème, inflammation des muqueuses, sensation vertigineuse, malaise,
- Métaboliques : hypoalbuminémie, hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines, protéinurie (38,39).

v. Suivi thérapeutique

Étant donné les cytopénies induites par le traitement, une numération formule sanguine sera réalisée avant l'initiation du traitement, au quinzième jour de chaque cycle et avant tout nouveau cycle. L'apparition de saignements ou de pétéchies sera surveillée. Les fonctions rénales et hépatiques seront contrôlées tous les quinze jours à l'initiation du traitement puis mensuellement. On veillera à l'absence de protéinurie par bandelette réactive avant l'instauration du traitement puis régulièrement pendant celui-ci (38,40,41,44).

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués avec le trifluridine-tipiracil. Son effet éventuel sur les contraceptifs hormonaux n'étant pas connu, on associera une contraception hormonale et mécanique pendant la durée du traitement et durant les 6 mois suivants (38).

B. Thérapies ciblées orales anticancéreuses : les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les thérapies ciblées orales anticancéreuses sont des traitements dirigés spécifiquement contre une anomalie moléculaire des cellules cancéreuses, une protéine ou un processus associé à la cancérogénèse. Elles sont sélectives des tissus tumoraux et épargnent donc davantage les tissus sains que la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle (45).

Leur mode d'action est lié à la perturbation des voies de signalisation cellulaire tumorale responsables de la prolifération anormale des cellules cancéreuses (46).

Les médicaments évoqués par la suite ont pour cible les protéines à activité kinase. Il s'agit de principes actifs chimiques biodisponibles par voie orale, ce qui les rend adaptés à l'ambulatoire et donc destinés au marché officinal (45).

Selon les données de 2015 de l'INCa, les thérapies ciblées représentent 24% des anticancéreux. 75% d'entre-elles sont administrées par voie orale.

Une population restreinte de 50 000 patients en France est concernée par ces traitements. L'imatinib serait prescrit chez environ 8000 patients par an alors que les autres médicaments concerneraient moins de 1000 patients chaque année (45).

1) Mésylate d'imatinib (GLIVEC®)

L'imatinib est un antinéoplasique de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase et faisant partie de la classe ATC L01XE01. Synthétisé en 1993 (47), il a été la première thérapie ciblée *per os* à être mise sur le marché en novembre 2001 (48). Il est

commercialisé en pharmacie d'officine depuis 2003 (49) sous deux présentations dosées à 100 ou à 400 mg.

Sa délivrance fait l'objet d'une prescription initiale hospitalière de 6 mois avec un renouvellement réservé aux spécialistes en oncologie, en hématologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie (50).

i. Indications et place dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs

Les indications du mésylate d'imatinib dans la prise en charge des cancers digestifs concernent :

- Les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques,
- Le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif de rechute après la résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit (CD 117) positive.

Par ailleurs, ce médicament est utilisé pour le traitement de différentes affections hématologiques cancéreuses telles que la leucémie myéloïde chronique à Chromosome Philadelphie (51) ou le dermatofibrosarcome protuberans également appelé maladie de Darier-Ferrand (48).

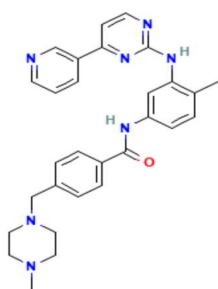
D'autres indications hors AMM peuvent aussi être proposées.

Nous décrivons ici uniquement les posologies habituellement utilisées dans les cancers digestifs. Dans le traitement des GIST malignes non résecables et/ou métastatiques, elle doit être de 400 mg par jour en une prise. La durée du traitement s'étend alors de 7 jours à 13 mois, et sa durée médiane est de 7 mois.

Concernant le traitement adjuvant après résection d'une tumeur GIST, la dose recommandée est la même. La durée de traitement optimale n'est pas établie, elle était cependant de 36 mois dans les essais cliniques (48).

Les posologies seront toujours ajustées par le prescripteur selon la réponse au traitement, les effets secondaires et leur intensité.

ii. Pharmacodynamie



L'imatinib mésylate est un dérivé phénylaminopyrimidine. Il inhibe spécifiquement des récepteurs transmembranaires à la tyrosine kinase.

**Figure 5 :** Formule développée de l'imatinib (52)

Il a dans un premier temps été utilisé dans la leucémie myéloïde chronique où il inhibe la protéine de fusion BCR-ABL. Il est également inhibiteur *du platelet-derived growth factor* (PDGFR  $\alpha$  et  $\beta$ ) et du C-kit (53).

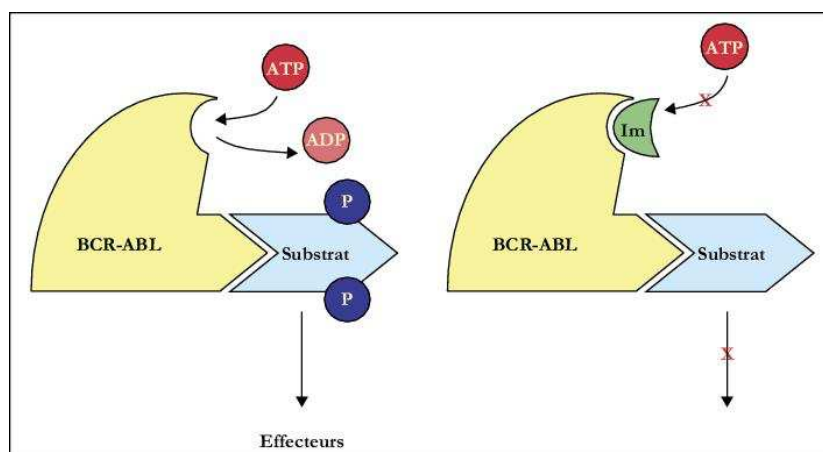
C-kit est un proto-oncogène exprimé et muté dans les tumeurs solides :

- Tumeurs stromales digestives,
- Tumeurs ovariennes,
- Tumeurs du sein,
- Tumeurs cancéreuses à petites cellules pulmonaires,
- Tumeurs prostatiques.

95 à 99% des tumeurs stromales digestives expriment le proto-oncogène C-kit (CD117) et 50% comportent une mutation du C-kit. Cela provoque une défaillance dans les voies de transduction des signaux contrôlant le mécanisme de division cellulaire.

L'activation trop importante du récepteur transmembranaire de croissance kit à tyrosine kinase aura pour conséquence une perturbation du mécanisme de division cellulaire, la transformation des cellules de Cajal en cellules tumorales ainsi que leur prolifération et leur dissémination (51,54).

Le mésylate d'imatinib agit par compétitivité avec l'adénosine-triphosphate (ATP). L'interaction de l'imatinib avec le site de fixation de la protéine tyrosine kinase bloque la fixation de l'ATP (47). Cela provoque une diminution de l'autophosphorylation et de la transphosphorylation et inhibe la transduction du signal (55). L'exposition de ces cellules à l'imatinib bloque l'activité du récepteur, stoppe la prolifération et induit l'apoptose cellulaire (54).



**Figure 6 :** Mécanisme d'action de l'imatinib (56)



### iii. Pharmacocinétique

Le mésylate d'imatinib a une pharmacocinétique linéaire (53). Il existe de grandes variabilités interindividuelles dans l'exposition systémique au traitement, pouvant être expliquées à chaque étape du processus pharmacocinétique.

- Absorption

Après une prise *per os*, l'absorption de l'imatinib par l'intestin est rapide (53) et excède normalement 97% (57). La  $C_{max}$  est atteinte en 2 à 4 heures (53). Elle correspond à la plus haute concentration en médicament obtenue dans le sang.

- Distribution

Le mésylate d'imatinib se retrouve à plus de 95% sous forme liée aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine et à l'alpha 1-glycoprotéine acide (AAG).

L'AAG est une protéine de l'inflammation. Les cellules tumorales induisant une forte inflammation, la séquestration de l'imatinib par l'AAG pourrait expliquer une cinétique interindividuelle très variable (53).

- Métabolisation

Comme tous les inhibiteurs de tyrosine kinase, l'imatinib est métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 (CYP). L'isoforme 3A4 (CYP3A4) est le plus impliqué dans la biotransformation. Ce cytochrome est quantitativement le plus important chez l'Homme. Il représente 30 à 50% des CYP hépatiques et est également retrouvé dans les entérocytes (58). À moindre mesure, la biotransformation de l'imatinib passe aussi par les CYP1A1/2, 1B1, 2C8/9, 2C19 et 2D6 (10,59).

Son principal métabolite, le N-déméthyl-imatinib (CGP-74588) a la même activité pharmacologique et la même capacité de liaison aux protéines plasmatiques (53). Son exposition systémique représente 15% de l'aire sous la courbe (ASC) de l'imatinib (10). L'aire sous la courbe reflète la biodisponibilité du médicament.

- Élimination

L'imatinib et son métabolite principal sont excrétés par voie biliaire. D'après les études, 81% de l'imatinib est éliminé en 7 jours dont 68% dans les selles et 13% dans les urines. Sa demi-vie étant de 18 heures, il ne nécessite qu'une seule prise quotidienne (53).

iv. Posologie et mode d'administration

L'imatinib est administré par voie orale, avec un grand verre d'eau, pendant le repas et à distance du coucher pour réduire le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme les gastralgies. Si le patient présente des troubles de déglutition, les comprimés sont dispersibles dans 50 à 200 mL d'eau ou de jus de pommes.

Pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales, une prise quotidienne de 400 mg à heure fixe est préconisée. Il en est de même lorsqu'il est augmenté à une posologie de 600 mg. Cependant, si la posologie atteint 800 mg, l'administration sera biquotidienne.

En cas d'oubli, et en rapport avec la demi-vie de 18 heures, la dose sera prise si le retard est inférieur à 12 heures. Ce délai est réduit à 6 heures si le médicament est administré en deux fois.

En cas de vomissements, il est conseillé de ne pas renouveler la prise et d'attendre la suivante.

Dans ces deux cas de figure, le patient notifiera au prescripteur (48).

v. Effets indésirables

Une très grande majorité (i.e. 95%) des patients sous imatinib présente des effets indésirables de grade I à II (53). Les plus fréquents sont :

- Les affections hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie,
- La perturbation du bilan hépatique,
- Les céphalées (surtout chez les patients atteints de GIST),
- Les affections gastro-intestinales : nausées, diarrhées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, anorexie (surtout chez les patients atteints de GIST),
- Les œdèmes périorbitaires et des membres inférieurs,
- Les affections dermatologiques : dermatite, eczéma, rash cutané,
- Les crampes musculaires, myalgies, arthralgies, rachialgies,
- La fatigue.

Leur survenue et leur intensité sont souvent difficiles à évaluer pour les patients à un stade avancé car ils présentent également des symptômes intercurrents (48).

Les effets indésirables graves, tels que les hémorragies digestives secondaires à la lyse tumorale, se manifestent plus rarement (55).

vi. Suivi thérapeutique

Le traitement par mésylate d'imatinib est associé à une surveillance biologique régulière : numération formule sanguine et bilan hépatique (48).

La fonction rénale pouvant être altérée, elle doit être évaluée avant le début du traitement et surveillée fréquemment ensuite.

Avant d'initier le traitement par imatinib :

- Un dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est nécessaire car des réactivations du VHB ont été rapportées chez des patients porteurs chroniques.
- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place car la grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués (50).

## 2) Anti-angiogéniques : sunitinib, sorafénib, lenvatinib, régorafénib

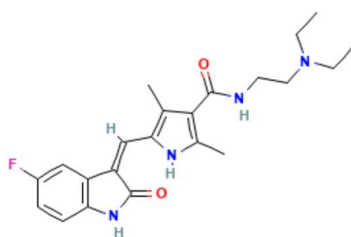
L'angiogénèse désigne le développement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux sanguins existants par prolifération et ramification.

Le facteur de croissance épithélial vasculaire (*Vascular Epidermal Growth Factor* – VEGF) est le principal facteur régulateur de la croissance de l'endothélium vasculaire (45). Il se lie aux récepteurs à activité tyrosine kinase à la surface des cellules endothéliales pour les activer. Dans les cancers digestifs, le VEGF est surexprimé. Cela entraîne une multiplication, une dissémination et l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires conduisant à la formation anarchique de vaisseaux sanguins (60). L'angiogénèse joue donc un rôle dans la croissance tumorale en augmentant l'apport en oxygène et en nutriments *via* de nouveaux vaisseaux. Elle est aussi à l'origine du processus métastatique des tumeurs en assurant la dissémination des cellules cancéreuses (45).

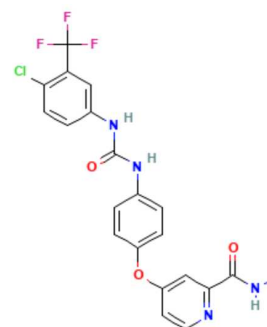
Les thérapies antiangiogéniques bloquent l'angiogénèse et inhibent par conséquent la prolifération, la migration et la survie des cellules tumorales (60).

### i. Indications et formes existantes

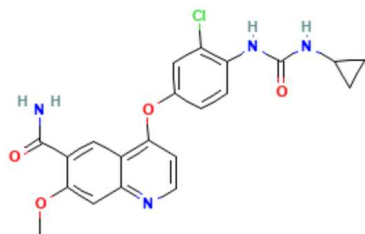
On décrit ici quatre principes actifs antiangiogéniques utilisés dans les cancers digestifs : sunitinib, sorafénib, lenvatinib et régorafénib. Leurs spécialités sont respectivement SUTENT® (61,62), NEXAVAR® (63,64), LENVIMA® (65,66) et STIVARGA® (67,68). Ils font partie des agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases.



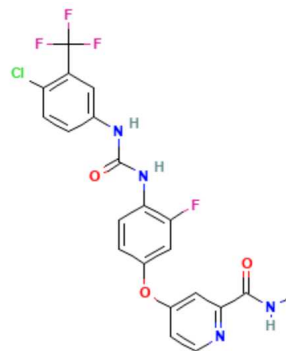
**Figure 7 :** Formule développée du sunitinib (69)



**Figure 8 :** Formule développée du sorafénib (70)



**Figure 9 :** Formule développée du lenvatinib (71)



**Figure 10 :** Formule développée du régorafénib (72)

Le tableau ci-dessous reprend les spécialités, leurs formes existantes ainsi que leurs indications :

Spécialités et code ATC	Formes existantes	Indications
Sunitinib (Sutent®) L01XE04	12,5 mg 25 mg 37,5 mg 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer du rein avancé ou métastatique,</li> <li>- Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques après échec du traitement par imatinib,</li> <li>- Tumeurs neuro-endocrines du pancréas non résécables ou métastatiques différenciées avec progression de la maladie.</li> </ul>
Sorafénib (Nexavar®) L01XE05	200 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome rénal avancé après échec d'une ligne par cytokine ou chez des patients pour qui les cytokines ne sont pas adaptées,</li> <li>- Carcinome hépatocellulaire,</li> <li>- Carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.</li> </ul>
Lenvatinib (Lenvima®) L01XE29	4 mg 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif,</li> <li>- Carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.</li> </ul>
Régorafénib (Stivarga®) L01XE21	40 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer colorectal métastatique après échec des autres traitements ou non éligibles à ceux-ci,</li> <li>- Tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques ayant progressé après traitement par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces molécules,</li> <li>- Carcinome hépatocellulaire ayant progressé lors d'un traitement antérieur par sorafénib.</li> </ul>

**Tableau 3 :** Sunitinib, sorafénib, lenvatinib et régorafénib : formes existantes et indications

Leur prescription est hospitalière, et réservée aux spécialistes en oncologie médicale, ou aux médecins compétents en hématologie et en cancérologie.

ii. *Place dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs*

Médicament	Posologie	Conseils sur le mode de prise
<p><b>Sunitinib</b></p> <p>(61,62)</p>	<p>Elle varie selon l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Tumeurs neuroendocrines du pancréas</u> : 37,5 mg par jour en continu,</li> <li>- <u>GIST</u> : 50 mg par jour, 4 semaines sur 6 (fenêtre thérapeutique de J29 à J43).</li> </ul> <p>Elle peut être adaptée de 25 à 87,5 mg par jour en fonction : du patient, de la tolérance au traitement, des interactions médicamenteuses...</p>	<p>Les gélules sont à avaler entières, sans les dissoudre ou les disperser.</p> <p>En cas d'oubli ou de vomissements du patient, il ne faut pas reprendre la dose mais attendre la prise suivante.</p>
<p><b>Sorafénib</b></p> <p>(63,64)</p>	<p>Elle est habituellement de 800 mg par jour en deux prises mais peut varier selon la tolérance du traitement. Elle est alors réduite à 200 mg matin et soir ou à 400 mg en une prise. Le traitement sera suivi de manière continue, sans pause.</p>	<p>Les comprimés seront administrés entiers, sans les écraser, ni les disperser ou les croquer.</p> <p>Idéalement, la prise se fera à heure fixe, une heure avant ou deux heures après les repas.</p> <p>Le traitement peut aussi être pris pendant un repas, à condition qu'il soit pauvre en graisses, faute de quoi l'absorption serait réduite de 30% par rapport à une administration à jeun.</p> <p>En cas d'oubli ou de vomissements du patient, il ne faut pas reprendre la dose mais attendre la prise suivante.</p>

<p><b>Lenvatinib</b> (65,66)</p>	<p>Dans la prise en charge du CHC, elle diffère selon le poids du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour un poids inférieur ou égal à 60 kg : 8 mg par jour en une prise,</li> <li>- Pour un poids strictement supérieur à 60 kg : 12 mg par jour en une prise.</li> </ul> <p>L'administration est continue.</p> <p>L'adaptation des doses se fera ensuite en fonction des effets indésirables et non selon la variation du poids du patient.</p>	<p>Les gélules sont prises à heure fixe, indépendamment des repas. Elles sont à avaler entières mais peuvent, si nécessaire, être dissoutes (sans les ouvrir) dans de l'eau ou du jus de pomme.</p> <p>En cas d'oubli, la dose manquante peut être administrée dans un délai de 12 heures. Cependant, en cas de vomissements, il conviendra d'attendre la prise suivante.</p>
<p><b>Régorafénib</b> (67,68)</p>	<p>La dose prévue est de 160 mg par jour en une prise. L'administration se fera par cycle de 4 semaines comprenant 21 jours de prise suivis de 7 jours de pause.</p> <p>La posologie peut être diminuée par paliers de 40 mg selon la tolérance du patient pour atteindre 120 mg ou 80 mg par jour.</p>	<p>La prise du traitement doit se faire à heure fixe, après un repas contenant moins de 30% de lipides (idéalement après le petit déjeuner). Les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.</p> <p>Si l'oubli est constaté dans les 12 heures, la dose peut être administrée. Au contraire, en cas de vomissements, il ne faut pas doubler la dose journalière et attendre la suivante.</p>

**Tableau 4 :** Sunitinib, sorafénib, lenvatinib et régorafénib : posologie et conseils sur le mode de prise

iii. Mécanisme d'action

Les thérapies orales antiangiogéniques prescrites dans les cancers digestifs sont des inhibiteurs multikinases qui agissent sur des cibles variables. Cela leur confère des propriétés antitumorales en agissant contre des cibles présentes dans les cellules tumorales ou liées à la vascularisation tumorale (45).

Elles vont bloquer l'angiogénèse en étant inhibitrices des récepteurs au VEGF (VEGFR) (60).

Les récepteurs au VEGF sont situés dans la paroi des cellules endothéliales et se composent :

- D'un domaine extracellulaire où se fixe le VEGF,
- D'un domaine transmembranaire,
- Et d'un domaine intracellulaire ayant une partie à activité tyrosine kinase.

L'interaction du récepteur avec son ligand, le VEGF, va activer le domaine tyrosine kinase ATP-dépendant. Cela induit un signal de transduction intracellulaire et active les voies de prolifération et de survie cellulaire nécessaire à l'angiogénèse (60).

Les inhibiteurs de VEGFR sont des petites molécules qui vont se fixer sur le site catalytique ATP dépendant du domaine tyrosine kinase du récepteur. Ils vont bloquer la signalisation intracellulaire et exercer leur propriété antiangiogénique par action compétitive sur le site de liaison de l'ATP (60).

Ils vont également avoir une action inhibitrice sur des molécules ayant des propriétés oncogéniques comme C-kit, ou sur le microenvironnement tumoral via le PDGFR (45).

Le tableau ci-dessous détaille les cibles présentes dans les cellules tumorales et dans la vascularisation tumorale inhibées par les antiangiogéniques évoqués (60,73) :

Cibles	Sunitinib	Sorafénib	Lenvatinib	Régorafénib
VEGFR1	X		X	X
VEGFR2	X	X	X	X
VEGFR3	X	X	X	X
PDGFR	X	X	X	X
FLT3	X	X		
KIT	X	X	X	X
RET	X		X	X
CSF1R	X			
FGFR1/2/3/4			X	
B-Raf				X

**Tableau 5 :** Cibles tumorales du sunitinib, du sorafénib, du lenvatinib et du régorafénib

iv. Pharmacocinétique

Le tableau ci-dessous décrit les paramètres pharmacocinétiques des anti-angiogéniques utilisés par voie orale dans le cadre des cancers digestifs :

		Sunitinib (60–62,74)	Sorafénib (63,64,75)	Lenvatinib (65,66)	Régorafénib (67,68)
<b>Cinétique</b>		- Linéaire - État d'équilibre en 10 à 15 jours	- Non linéaire - État d'équilibre en 7 jours	Linéaire	Non linéaire aux posologies utilisées (> 60mg)
<b>Absorption</b>	Caractéristiques	Bonne	Rapide Petite molécule lipophile : → Faible solubilité → Haute perméabilité	Rapide	/
	Influence de l'alimentation	Non	Absorption allongée	- C <sub>max</sub> inchangée - T <sub>max</sub> allongée	Augmentation de la biodisponibilité si administration avec un repas faible en lipides
	Pic plasmatique	6 à 12h	1 à 12h (3h en moyenne)	1 à 4h	3 à 4h
<b>Distribution</b>	Biodisponibilité	/	/	85%	69%
	Volume de distribution	2230 L	/	Entre 43,2 et 121 L	/
	Liaison forte aux protéines plasmatiques	- Sunitinib : 95% - SU12662 : 90%	99,5%	98 à 99% - Majoritaire : albumine - Minoritaire : AAG et γ-globulines	- Régorafénib : 99,5% - M2 : 99,8% - M5 : 99,95%



		Sunitinib (60–62,74)	Sorafénib (63,64,75)	Lenvatinib (65,66)	Régorafénib (67,68)
Métabolisme hépatique	Voies de métabolisation	CYP3A4	1) Oxydation par CYP3A4 2) Glucuroconjugaison par UGT1A9	1) Oxydation par aldéhyde oxydase 2) Déméthylation par CYP3A4 (obtention de M2) 3) Conjugaison au glutathion 4) Biotransformations	1) Oxydation par CYP3A4 2) Glucuroconjugaison par UGT1A9
	Métabolites principaux ayant une activité pharmacologique	Déséthyl-sunitinib (SU12662) - 23 à 27% de l'exposition au médicament - T½ allongée	Sorafénib-N-oxyde - 9 à 16% de l'exposition au médicament	M2	- N-oxyde-régorafénib (M2) - N-oxyde-N-déméthyl-régorafénib (M5)
Élimination	Demi-vie	40 à 60h	20 à 48h	28h	- Régorafénib et M2 : 20 à 30h - M5 : 60h
	Excrétion	- Selles (61%) - Urines (16%)	- Selles (77%) - Urines (19%) 96% de la dose éliminés en 14 jours	- Selles (2/3) - Urines (1/4)	- Selles (71%) - Urines (19%) 90% de la dose éliminés en 12 jours

**Tableau 6 :** Pharmacocinétique des anti-angiogéniques utilisés par voie orale dans les cancers digestifs (sunitinib, sorafénib, lenvatinib, régorafénib)

v. Effets indésirables

Les nombreuses cibles visées par les antiangiogéniques entraînent une multiplicité de leurs effets indésirables (45).

Le sunitinib, le sorafénib, le lenvatinib et le régorafénib partagent des effets indésirables (60,73) :

- Cutanés : rash, syndrome main-pied,
- Digestifs : diarrhées, constipation, nausées, vomissement, anorexie,
- Généraux : asthénie, perte de poids,
- Cardio-vasculaires : hypertension artérielle, hémorragies (gastro-intestinales, respiratoires, cérébrales, du tractus urinaire),
- Hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie,
- Musculo-squelettiques : arthralgies.

Concernant les autres effets secondaires, les plus fréquents sont repris dans le tableau ci-dessous (60,73) :

Effets indésirables	Sunitinib (61,62)	Sorafénib (63,64)	Lenvatinib (65,66)	Régorafénib (67,68)
<b><u>Cutanés</u></b>				
Prurit	x	x		
Sécheresse	x	x		
Hyperkératose, desquamation		x		
Pigmentation, dépigmentation	x			
Alopécie	x		x	
Retard à la cicatrisation	x			
<b><u>Digestifs</u></b>				
Dyspepsie	x			
Douleurs gastro-intestinales, abdominales, buccales	x		x	
Stomatites	x		x	x
Sécheresse buccale			x	
<b><u>Cardio-vasculaires</u></b>				
Cardiomyotoxicité	x	x		
Flush		x		
Insuffisance cardiaque	x			
Diminution de la FEVG	x			
Œdèmes périphériques	x		x	x
<b><u>Neurologiques</u></b>				
Céphalées	x		x	x
Vertiges	x		x	x
Dysgueusie	x		x	
Insomnie	x		x	
<b><u>Respiratoires</u></b>				
Dyspnée	x			
Toux	x			
Dysphonie	x			x
<b><u>Musculo-squelettiques</u></b>				
Dorsalgies	x		x	
Myalgies			x	x
Douleurs des extrémités	x			
Spasmes musculaires			x	x
<b><u>Infectieux</u></b>				
		Infections	Infections urinaires	Pneumonie Infections à VRS
<b><u>Modifications des paramètres biologiques</u></b>				
Hypothyroïdie	x		x	
Protéinurie	x		x	
Hypophosphatémie		x		
Hypocalcémie			x	
Hypokaliémie			x	
Augmentation de la lipasémie et de l'amylasémie		x		
Augmentation de la bilirubinémie			x	x
Augmentation ALAT, ASAT			x	x

**Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents du sunitinib, du sorafénib, du lenvatinib et du régorafénib**

vi. Suivi thérapeutique

En lien avec la survenue fréquente d'effets indésirables, les patients traités par l'un de ces quatre anti-angiogéniques nécessitent un suivi thérapeutique pendant le traitement (62,64,66,68).

La tension artérielle sera surveillée une semaine après le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois puis une fois par mois. On contrôlera également la NFS et le bilan thyroïdien.

On veillera également à d'autres paramètres :

- Pour le sunitinib (61) : surveillance du bilan hépatique et pancréatique, de la protéinurie, mesure de la FEVG avant le début du traitement puis tous les 3 mois,
- Pour le sorafénib (63) : surveillance du bilan pancréatique et des hémorragies chez les patients à risque (sous traitement anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire),
- Pour le lenvatinib (65) : contrôle de l'ionogramme, de l'électrocardiogramme (ECG), surveillance de la fonction hépatique, rénale et de la protéinurie ainsi que des hémorragies chez les patients à risque,
- Pour le régorafénib (67): surveillance du bilan hépatique et pancréatique, de l'ionogramme, du poids, des signes d'apparition d'infection (fièvre, frissons...), vaccination recommandée contre la grippe et le pneumocoque.

La grossesse et l'allaitement étant contre-indiqués, une contraception efficace est mise en place durant le traitement et jusqu'à huit semaines suivant l'arrêt de celui-ci.

## PARTIE 2 : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE LES THÉRAPIES ORALES ANTICANCÉREUSES ET LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS DIGESTIFS

### I) Les inhibiteurs de la pompe à protons

#### A. Mécanisme d'action

##### 1) La pompe à protons

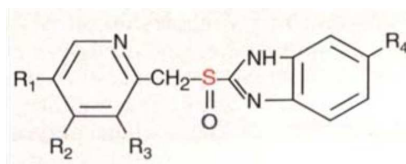
La pompe  $H^+/K^+$  adénosine triphosphatase (ATPase), également appelée pompe à protons, est située dans la cellule de la paroi de l'estomac. Elle a pour fonction la sécrétion d'une solution d'acide chlorhydrique dont le pH est inférieur à 2. Ce pH très acide permet de débiter la digestion protéolytique des aliments.

En dehors de tout apport alimentaire, la pompe à protons est à l'état de repos. Lorsque la cellule pariétale gastrique est stimulée par l'alimentation, la pompe à protons s'active. L'ion hydrogène ( $H^+$ ) est alors transporté vers la lumière gastrique en échange d'un ion potassium ( $K^+$ ). Ce transport est associé à un celui d'un ion chlorure ( $Cl^-$ ). On obtient ainsi une production d'acide chlorhydrique (HCl) sécrété dans l'estomac (76,77).

##### 2) Pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons

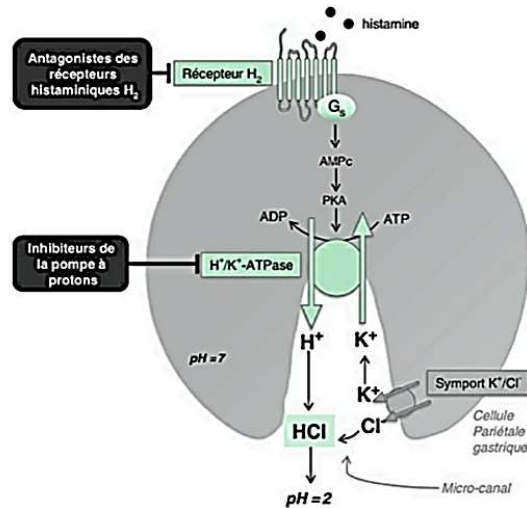
Comme leur nom l'indique, les IPP agissent en bloquant la pompe à protons (46,78). L'effet recherché est le contrôle de la sécrétion d'acide gastrique.

Ce sont des pro-drogues dérivées de la structure chimique du benzimidazole (77).



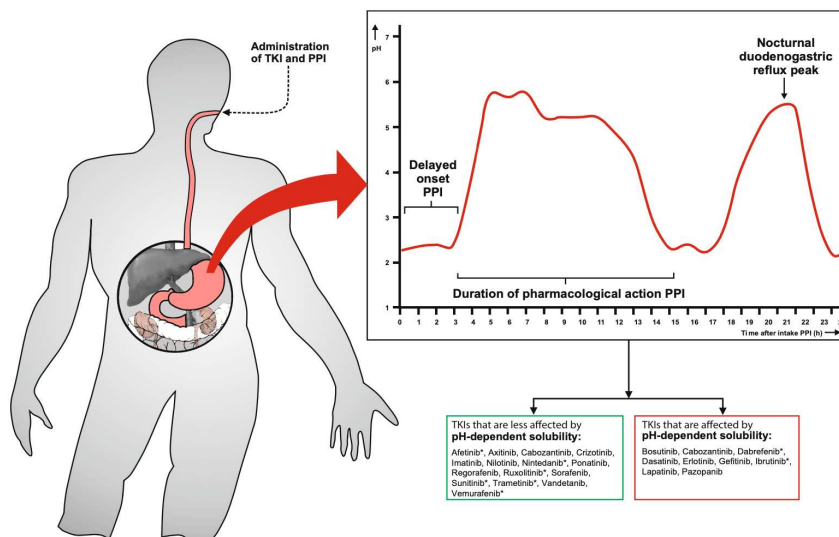
**Figure 11 :** Structure chimique générale des inhibiteurs de la pompe à protons (77)

Grâce à leur formulation gastro-résistante, ils se dégradent dans le duodénum lorsqu'ils sont administrés par voie orale (78). Ils passent ensuite dans la circulation sanguine et rejoignent la cellule pariétale gastrique. Ils se fixent alors à la pompe à protons, bloquant ainsi la libération des ions  $H^+$  et limitant par conséquent la production d'acide chlorhydrique. L'inhibition est totale et irréversible grâce à une liaison covalente avec l'enzyme (77).



**Figure 12 :** Déroulement de la sécrétion d'acide gastrique par les cellules stomacales et mode d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (79)

L'augmentation du pH gastrique induite est rapide et interviendra 3 à 4 heures après la prise (78). Même si la demi-vie des IPP est courte, l'effet est prolongé grâce à leur fixation irréversible sur la cible (77). L'inhibition durera jusqu'à la synthèse d'une nouvelle pompe à protons (76). Le pH sera donc maintenu au-dessus de 4 pendant plus de 12 heures par jour avec une seule prise quotidienne (77). Sans nouvelle administration d'IPP, le pH gastrique diminuerait et reviendrait à la norme. Il convient donc de renouveler les prises quotidiennement pour atteindre un état d'équilibre après 2 à 3 jours d'usage (80).



**Figure 13 :** Évolution du pH gastrique sur 24 heures lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (78)

Au cours de la journée, des modifications physiologiques du pH stomacal ont également lieu. La prise alimentaire a une action neutralisante et augmente transitoirement le pH gastrique (81). Durant la nuit et avec la position couchée, le reflux gastroduodéal physiologique a le même effet (1).

Le vieillissement engendre lui aussi une réduction chronique de l'acidité gastrique.

## B. Indications et mode d'administration

À ce jour, cinq IPP et leurs princeps sont mis sur le marché en France : oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole.

Selon l'autorisation de mise sur le marché, leurs indications actuelles sont :

- Le traitement des œsophagites érosives et du reflux gastro-œsophagien (RGO),
- Les états hyper sécrétoires,
- Le traitement des ulcères gastroduodénaux,
- L'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori*,
- Le syndrome de Zollinger-Ellison,
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque (7,80).

Sont considérés « à risque » :

- o Les patients âgés de plus de 65 ans,
- o Les patients ayant des antécédents d'ulcère ou de complication sévère,
- o Ceux traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou par corticoïdes (80).

En fonction des indications pour lesquelles ils sont employés, des posologies préconisées sont définies. Les tableaux retrouvés en annexe résument les doses et les durées de traitement de chaque IPP en fonction de leurs indications (80,82,83).

Pour agir de manière efficace, l'IPP doit atteindre la cellule pariétale gastrique au moment de la stimulation postprandiale, lorsque les pompes à protons sont actives. Une meilleure activité pharmacologique est donc obtenue lors d'une prise le matin, à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner (84,85).

## C. Effets indésirables et mésusage

### 1) Effets indésirables courants lors d'un usage conforme à l'autorisation de mise sur le marché

Les IPP ont des effets indésirables digestifs tels que : les diarrhées, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales.

Ils peuvent également provoquer des céphalées ou des vertiges.

Ces effets indésirables se manifestent chez moins de 5% des patients et disparaissent dès l'arrêt du traitement par IPP (7).

De manière imprévisible, ils peuvent aussi induire des réactions d'hypersensibilité avec un délai d'apparition variable. Dans de nombreux cas, la réaction anaphylactique est

immédiate et peut se présenter comme une simple urticaire ou, dans des cas plus sévères, comme un choc anaphylactique. On retrouve également des hypersensibilités retardées se manifestant par une toxidermie et pouvant aller jusqu'à une atteinte d'organes.

Les différents IPP ayant la même structure moléculaire, une réactivité croisée est souvent observée. Il conviendra donc d'attendre le bilan allergologique avant de réintroduire un médicament de cette classe chez le patient (86).

## 2) Effets indésirables pouvant être liés à un usage hors autorisation de mise sur le marché

### *i. Mésusage*

Selon les données reprises par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2020, plus de la moitié des prescriptions d'IPP ne seraient pas justifiées (87). Ils sont prescrits de manière trop systématique, en dehors des indications ou à des posologies non adéquates compte tenu de l'indication.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) près de 80% des patients ayant débuté un traitement par IPP concomitant à une prise d'AINS n'avaient aucun facteur de risque justifiant cette co-prescription préventive au risque d'ulcère gastroduodéal. Les prescriptions sont également trop fréquentes chez les personnes âgées, les nourrissons et les jeunes enfants (87).

Ils sont également utilisés pour une durée surpassant les recommandations en vigueur. Près d'un patient sur cinq suivrait un traitement au long cours. En effet, en France, sur l'année 2016, trois millions de personnes ont bénéficié de plus de dix délivrances d'IPP (8).

### *ii. Effets indésirables liés au mésusage*

Un usage prolongé des IPP ou une utilisation en dehors des indications validées médicalement peut induire une toxicité.

Avec une utilisation à moyen terme, ils induiraient un phénomène de rebond (7). Les patients peuvent donc souffrir d'une récurrence des symptômes, résultant d'une hypersécrétion acide de rebond à l'arrêt du traitement (88). Ils peuvent alors devenir dépendants à l'usage des IPP et la réévaluation du traitement par leur praticien est compromise.

Lors d'une utilisation au long cours, ici plus d'une année, les effets indésirables concerneraient : des infections digestives (23%) ou respiratoires (17%), des fractures (23%), des désordres métaboliques (12%), des néphrites interstitielles (16%) et la favorisation du développement de cellules cancéreuses (7).



L'augmentation chronique du pH gastrique engendrerait une multiplication des bactéries gastro-intestinales telles que *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shigella*. L'acidité gastrique évite normalement la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal ainsi que du tractus respiratoire en cas de RGO. Il y aurait donc un lien entre la survenue plus fréquente de pneumonies et la consommation d'IPP (7).

Des troubles métaboliques sont soulevés tels que l'hypomagnésémie sévère, l'hyponatrémie (8), des déficits en vitamine B12 par diminution de son absorption et des carences en zinc (7). Il existerait aussi une inhibition compétitive de l'absorption du fer au niveau gastrique lors d'un traitement par IPP supérieur à une année (89).

Le risque de fracture sous IPP augmenterait proportionnellement à la dose et la durée d'utilisation. Ce risque serait engendré par l'augmentation du pH gastrique entraînant une malabsorption du calcium ainsi qu'à un effet direct négatif sur les pompes à protons des ostéoclastes (7).

Les néphrites interstitielles sont une atteinte inflammatoire du rein. Elles conduisent à une insuffisance rénale. 60% d'entre elles sont d'origine médicamenteuse et les IPP font partie des principes actifs à risque d'induire cette pathologie (90).

Enfin, les IPP pourraient avoir un lien avec l'apparition de certains cancers. Une augmentation du pH gastrique modifierait la flore gastro-œsophagienne et induirait des transformations de la muqueuse. En effet, la multiplication des bactéries de type *E. coli*, *Pseudomonas* et *H. pylori* est moins bien régulée lorsque le pH gastrique est plus élevé. Ces bactéries peuvent, à partir de nitrates et de nitrites alimentaires, produire des composés carcinogènes.

En diminuant la sécrétion d'acide gastrique, on perd également le frein sur la sécrétion de gastrine par l'estomac. Cette dernière, couplée à des facteurs génétiques prédisposant, aurait une action mitogène sur les cellules épithéliales du fundus gastrique pouvant conduire à l'apparition de tumeurs carcinoïdes gastriques (7,76).

## II) Mécanismes d'interactions médicamenteuses induites par les inhibiteurs de la pompe à protons

Lorsqu'on les associe à d'autres traitements, les IPP sont susceptibles de mener à des interactions médicamenteuses via 3 mécanismes :

- Interaction au niveau de l'absorption,
- Interaction du niveau du métabolisme,
- Interaction au niveau de l'élimination (91).

Dans le cas d'une co-prescription d'IPP avec un anticancéreux par voie orale pour le traitement des cancers digestifs, les interactions potentielles seraient engendrées par une modification de l'absorption liée au changement de pH gastrique.

En effet, pour les médicaments auxquels nous nous intéressons, il ne semble pas y avoir d'interaction métabolique. Certains IPP sont inhibiteurs du CYP2C19 (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole) mais ni le métabolisme de la capécitabine, ni celui du trifluridine/tipiracil (92,93), ni celui des anti-angiogéniques ne font intervenir ce dernier. De même, la biotransformation de l'imatinib est minime par le CYP2C19.

Il n'y aurait pas non plus d'interaction médicamenteuse au niveau de l'élimination.

## III) Effet de la modification du pH gastrique sur l'absorption des médicaments

La variation du pH stomacal est un facteur limitant ou favorisant l'absorption des médicaments car il influence leur solubilité (81).

Les médicaments ont généralement des propriétés physico-chimiques de bases faibles (pKa entre 5 et 11) ou d'acides faibles (pKa entre 2,5 et 7,5). Leur état d'ionisation peut être fortement influencé par le pH du milieu (9). La forme ionisée du médicament est plus soluble que sa forme non ionisée (78).

- Dans le cas des acides faibles : l'élévation du pH gastrique augmente la proportion de forme ionisée, les rendant plus solubles et favorisant leur absorption.
- Du côté des bases faibles : la réduction de l'acidité gastrique favorise la forme non ionisée qui précipite et limite leur absorption (81).

La solubilité des médicaments peut donc être réduite lorsque le pH gastrique est neutralisé par l'utilisation d'IPP, en comparaison avec le pH acide physiologique (94).

#### IV) Impact des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'absorption des thérapies orales anticancéreuses des cancers digestifs

##### A. Pour les chimiothérapies orales cytotoxiques et anti-métaboliques

###### 1) Capécitabine

De multiples études ont été mises en œuvre pour déterminer l'éventuel effet délétère de l'administration concomitante d'un IPP sur la capécitabine. Néanmoins, des résultats contradictoires ont été obtenus.

En effet, l'analyse rétrospective de l'essai TRIO-013/LOGiC publiée par Chu *et al.* en 2016 sur une population de 545 patients atteints de cancer métastatique de la jonction œsogastrique montre une diminution de la survie sans progression et de la survie globale ainsi qu'une diminution du taux de contrôle de la maladie chez les patients soignés en même temps par IPP (95). En 2018, l'étude menée par Rhinehart *et al.* sur une population de 70 patients atteints de cancer colorectal conclut elle aussi à une diminution de la survie sans progression (96). De même, les études réalisées par Sun *et al.* sur une population de 298 patients en 2015 et par Wong *et al.* sur une population de 389 patients en 2018 chez les personnes souffrant de cancer colorectal font état d'une diminution de la survie sans récurrence (97,98).

En admettant l'existence potentielle d'une interaction médicamenteuse entre les IPP et la capécitabine, celle-ci pourrait être liée à un déficit d'absorption. La capécitabine ayant un pKa de 1,92, sa dissolution et son absorption seraient sensibles au pH du milieu (95,96).

Cependant, les études publiées par Sekido *et al.* en 2019 sur 14 patients atteints de cancer colorectal et par van Doorn *et al.* en 2021 sur 22 patients traités pour des tumeurs solides analysant la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites lors de la prise respective de rabéprazole et d'ésoméprazole ne le confirment pas. Elles ne démontrent pas d'impact significatif sur les paramètres pharmacocinétiques ni sur l'inhibition de la prolifération cellulaire (11,92). Par ailleurs, l'étude menée par Bridoux *et al.* en 2021 chez 215 patients atteints d'un cancer rectal localement avancé n'a pas non plus mis en évidence de diminution sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale (99).

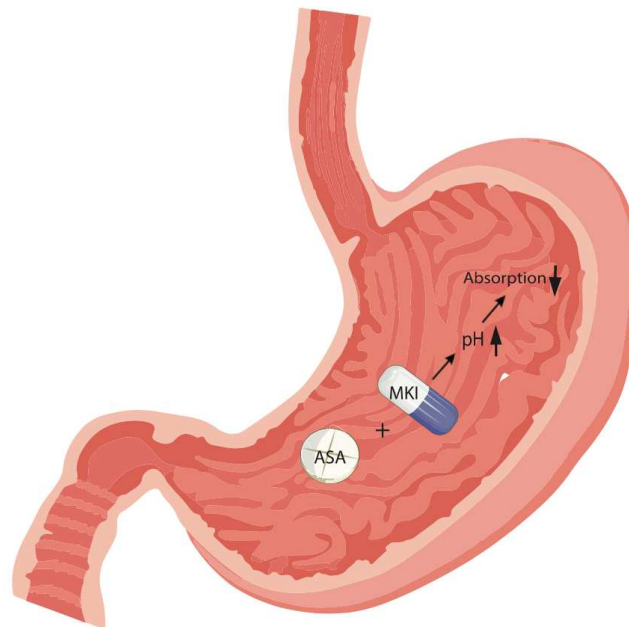
###### 2) Trifluridine / tipiracil

D'après l'article de Raoul *et al.* en 2020, il ne semble pas y avoir d'interaction médicamenteuse entre le trifluridine-tipiracil et les IPP (100). L'effet des IPP sur l'absorption du trifluridine-tipiracil est limité car la dissolution de celui-ci est très rapide. En quinze minutes et à un pH compris entre 1,2 et 6,8, au moins 85% est dissout (101).

## B. Pour les inhibiteurs de tyrosine kinase

La solubilité pH-dépendante des inhibiteurs de tyrosine kinase est déterminante pour leur absorption. Ce sont des bases faibles dont la forme ionisée domine à pH gastrique physiologique (entre 1 et 2). La forme ionisée ayant la meilleure solubilité, l'absorption des inhibiteurs de tyrosine kinase serait optimale à pH bas (78).

En augmentant le pH stomacal via l'utilisation de traitements de l'acidité gastrique (IPP, antiacides ou anti-H2), la forme non-ionisée serait majoritaire ce qui pourrait faire diminuer la solubilité et la biodisponibilité du médicament (78). Les inhibiteurs de tyrosine kinase les plus impactés seraient ceux ayant un pKa compris entre 1 et 4 (102).



**Figure 14 :** Mécanisme de l'interaction médicamenteuse entre les inhibiteurs multikinase et les traitements réducteurs de l'acidité gastrique – ASA, acid-suppressive agent ; MKI, multikinase inhibitors (103)

### 1) Imatinib

L'imatinib a un pKa de 7,7 (3). Il a une dissolution rapide à un pH entre 1 et 6,8 et une bonne solubilité, y compris au-delà de 6,8 (102). Sa solubilité n'est donc pas dépendante du pH gastrique ce qui permet de l'administrer avec les IPP, les anti-H2 ou les antiacides (46).

Ces données sont confirmées par l'étude menée par Egorin *et al.* en 2009 sur 12 patients sains. L'administration d'oméprazole avec l'imatinib n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique de ce dernier. Ni l'ASC du mésylate d'imatinib et de son métabolite principal, ni la  $C_{max}$ , ni la demi-vie n'ont été altérées (104).

Deux études, impliquant des traitements antiacides augmentant le pH gastrique, étayaient également ce propos. L'étude de Sparano *et al.* en 2009 utilise un médicament à

base de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium sur une population de 12 patients sains. Son administration concomitante avec l'imatinib ne diminue pas l'ASC et la  $C_{max}$  de l'imatinib (57). L'étude de Tawbi *et al.* en 2014 chez 11 sujets sains ne démontre pas non plus d'influence négative du carbonate de calcium sur les paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib (105).

## 2) Anti-angiogéniques : sunitinib, sorafénib, lenvatinib, régorafénib

### i. Sunitinib

Le sunitinib a un pKa de 9,0 (3). Il est hautement soluble à un pH variant de 1,2 à 6,8 (3,100) et possède une bonne biodisponibilité par voie orale (102). Si le pH excède 6,8, sa solubilité diminue ce qui limite son absorption (3). Deux études menées par Ha *et al.* en 2014 sur 231 patients et par Boegemann *et al.* en 2020 sur 557 patients montrent une diminution significative de la survie globale et de la survie sans progression chez des patients atteints de cancer rénal et traités par sunitinib qui consomment des IPP par rapport à ceux n'en prenant pas (106,107).

L'étude de Mir *et al.* suivant la pharmacocinétique du sunitinib chez 57 patients atteints de GIST conclut à une diminution des concentrations plasmatiques de sunitinib lorsqu'il est associé à une prise d'IPP. Ces doses infra-thérapeutiques pourraient engendrer un échec du traitement (108).

Néanmoins, d'autres auteurs assurent que la prise concomitante d'IPP aurait un faible impact sur son absorption et serait considérée comme sûre (100,103). Cette idée est renforcée par l'étude réalisée par De Wit *et al.* en 2014 chez 305 patients atteints de GIST. Après une gastrectomie, ils voient leur sécrétion acide diminuer. Pour autant, cela n'affecte pas l'exposition au sunitinib chez ces patients (109).

### ii. Sorafénib

Le sorafénib est un médicament peu soluble. Il a donc une capacité d'absorption limitée dans le tractus gastro-intestinal (110). D'après les articles publiés par Hussaarts *et al.* en 2019 et par Raoul *et al.* en 2020, aucune interaction significative n'a été démontrée entre les IPP et le sorafénib. Leur utilisation concomitante n'aurait pas d'impact négatif sur la survie des patients (3,100). L'étude menée par Ruanglertboon *et al.* en 2020 sur une population de 542 patients atteints de carcinome hépatocellulaire corrobore ces données. L'administration d'IPP avec le sorafénib n'a pas altéré significativement la survie globale, ni la survie sans progression des patients (110).

iii. Lenvatinib

À ce jour, aucune étude clinique concernant l'utilisation d'IPP lors d'un traitement par lenvatinib n'a été réalisée. D'après une analyse sur un modèle pharmacocinétique physiologique, on peut considérer que l'administration de réducteurs d'acidité gastrique avec le lenvatinib serait sans risque (103).

iv. Régorafénib

Le pKa du régorafénib est élevé et sa solubilité est faible. Ces deux critères rendraient son absorption moins sensible aux altérations du pH gastrique et notamment à l'augmentation de ce dernier par les IPP. Jusqu'alors, aucune interaction médicamenteuse significative avec les IPP n'a été démontrée (100,111).

L'étude menée par Man *et al.* en 2018 chez 31 patients atteints de cancer colorectal métastatique, fait le point sur une éventuelle interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre l'ésooméprazole et le régorafénib. Qu'il soit administré de manière concomitante ou décalée, l'ésooméprazole n'altère ni l'ASC, ni la C<sub>max</sub>, ni le t<sub>max</sub> du régorafénib ou de ses métabolites principaux (111).

V) En résumé

Le tableau récapitulatif suivant reprend de manière synthétique les données présentées précédemment au sujet des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les thérapies orales anticancéreuses utilisées actuellement dans le cadre des cancers digestifs.

	Capécitabine	Trifluridine/ tipiracil	Imatinib	Sunitinib	Sorafénib	Lenvatinib	Régorafénib
IPP							
Oméprazole							
Esoméprazole							
Lansoprazole							
Pantoprazole							
Rabéprazole							

**Tableau 8 :** Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les thérapies orales anticancéreuses dans le cadre des cancers digestifs  
**En vert :** pas d'interaction médicamenteuse significative connue actuellement  
**En orange :** interaction médicamenteuse potentielle à prendre en compte

## PARTIE 3 : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS DIGESTIFS TRAITÉS PAR THÉRAPIE ORALE ANTICANCÉREUSE ET PRENANT DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

### I) Comment détecter les interactions médicamenteuses ?

La détection des interactions médicamenteuses est primordiale dans le suivi des patients traités par anticancéreux par voie orale. En effet, une étude menée au sein d'un centre de lutte contre le cancer a montré que 50% des patients comportaient une interaction médicamenteuse entre la thérapie anticancéreuse prescrite et leur traitement personnel (112).

#### A. Au cours de la dispensation des médicaments

La mission principale du pharmacien d'officine est la dispensation des médicaments et des produits de santé. D'après l'article R4235-48 du Code de la Santé Publique (CSP), l'acte de dispensation du médicament associe à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer ainsi que la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament (113).

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou celle liée à une demande de médicament à prescription médicale facultative comprend la vérification des doses, des posologies, des durées de traitement, du mode d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions médicamenteuses ou de redondance thérapeutique. Le pharmacien doit s'assurer de l'absence d'interactions entre les médicaments délivrés au cours d'un même acte de dispensation mais également avec les médicaments ayant pu être délivrés auparavant (114).

C'est donc grâce à l'analyse pharmaceutique lors de l'acte de dispensation que le pharmacien détecte les interactions médicamenteuses pouvant être délétères pour le patient.

Afin de réaliser cette analyse et de sécuriser la dispensation des médicaments, le pharmacien dispose d'outils lui permettant de synthétiser l'ensemble des traitements pris par le patient (114,115) :

- L'historique du patient dans le logiciel d'aide à la dispensation permet la traçabilité des dispensations réalisées au sein d'une même officine.

- Le Dossier Médical Partagé (DMP) permet quant à lui de coordonner le suivi des patients avec les prescripteurs. C'est un carnet de santé numérique donnant accès aux informations médicales du patient, facilitant son suivi, et permettant d'éviter les redondances de prescriptions ainsi que les interactions médicamenteuses. Il contient notamment l'historique de soins du patient, ses antécédents médicaux, ses résultats d'examens...(116).
- Le Dossier Pharmaceutique-Patient (DP-Patient) limite aussi le risque d'interactions médicamenteuses et de redondances thérapeutiques puisqu'il recense l'ensemble des médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois qu'ils soient ou non prescrits par le médecin (117).

Le pharmacien s'appuie également sur les informations récoltées lors d'échanges avec le patient ou avec les prescripteurs.

#### B. Au cours des entretiens pharmaceutiques menés avec les patients atteints de cancer traités par thérapie orale anticancéreuse

Concernant les patients atteints de cancer traités par anti-cancéreux par voie orale, la détection d'interactions médicamenteuses peut aussi avoir lieu dans le cadre des entretiens pharmaceutiques. En effet, la loi Hôpital Patients Santé Territoires (dite HPST) promulguée le 21 juillet 2009, a étendu les compétences des pharmaciens d'officine. Elle leur donne la possibilité de s'impliquer dans la réalisation d'entretiens pharmaceutiques (118).

L'avenant n°21 à la Convention Nationale Pharmaceutique, paru au Journal Officiel le 30 septembre 2020 (119), autorise le pharmacien d'officine à mettre en œuvre des entretiens pharmaceutiques pour les patients adultes traités par thérapie orale anticancéreuse (120).

Avant de réaliser l'entretien initial avec le patient, le pharmacien approfondit dans un premier temps ses connaissances sur le médicament anticancéreux pris par le patient. Il recherche ensuite les interactions médicamenteuses possibles entre ce dernier et le traitement habituel du patient (120,121). Il s'agit donc d'un autre moment clé, en dehors de la dispensation, pour la détection d'interactions médicamenteuses. Outre les outils de recherche d'interaction classiques utilisés dans les logiciels d'aide à la dispensation, le pharmacien peut consulter des outils spécifiques tels que les fiches des réseaux régionaux de cancérologie (ex : Onco-Hauts-de-France ou Oncolien) ou des sites Internet particuliers (ex : <https://cancer-druginteractions.org/>).

Les entretiens pharmaceutiques s'inscrivent dans une prise en charge pluri-professionnelle ville-hôpital du patient (115). Le pharmacien officinal prend ainsi le relai du travail du pharmacien hospitalier, lui-même déjà très impliqué dans la sécurisation de la prise en charge du patient atteint de cancer sous traitement oral. Il réalise entre autres des conciliations médicamenteuses et des consultations pharmaceutiques durant lesquelles il



analyse les traitements du patient et soumet si besoin ses interventions pharmaceutiques à l'oncologue, au médecin traitant ou aux autres prescripteurs (112,115).

## II) Comment gérer l'interaction médicamenteuse entre les thérapies orales anticancéreuses et les inhibiteurs de la pompe à protons dans le cas des cancers digestifs

Nous avons précédemment décrit les éventuelles interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les thérapies orales anticancéreuses utilisées actuellement dans le cas des cancers digestifs. Certaines thérapies comme la capécitabine et le sunitinib seraient sensibles à l'administration concomitante d'IPP et nécessiteraient une intervention pour optimiser la prise en charge du patient.

### A. Communication avec le prescripteur

Le pharmacien d'officine peut participer à la gestion de l'interaction médicamenteuse entre les IPP et les thérapies orales anticancéreuses. S'il détecte une interaction de ce type dans le traitement du patient, il contacte le prescripteur oncologue, le médecin traitant ou encore le pharmacien hospitalier. Ensemble, ils pourront discuter et décider de la conduite à tenir de manière pluridisciplinaire. Cette approche pluridisciplinaire pour l'accompagnement des patients atteints de cancer est d'ailleurs mise en avant par le troisième Plan Cancer (2014-2019) (122).

### B. Conduite à tenir lors d'une interaction médicamenteuse potentielle : cas de la capécitabine et du sunitinib

Selon les données, un grand nombre de patients atteints de cancers (entre 20 et 55%) utiliseraient des traitements réducteurs de l'acidité gastrique pour traiter des symptômes de reflux et notamment des IPP (97). Ils sont eux aussi concernés par le mésusage des IPP qui, dans la population générale, représente 40 à 80% des prescriptions (87). Ce mésusage est lié à une sur-indication, à une inadéquation entre la posologie et l'indication ou à l'absence de réévaluation.

Lorsqu'un doute subsiste sur l'interaction médicamenteuse entre la thérapie orale anticancéreuse et les IPP, comme c'est le cas avec la capécitabine et le sunitinib, il faudra dans un premier temps s'assurer de la pertinence de la prescription d'un IPP (123). Pour cela, une analyse des antécédents du patient est réalisée conjointement à l'examen clinique par le prescripteur et éventuellement à une consultation avec un gastro-entérologue (124).

1) Le patient a une indication justifiant l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons

Si le patient a une indication rendant nécessaire l'utilisation d'IPP, des solutions doivent être suggérées pour limiter leur impact négatif sur la thérapie orale anticancéreuse.

On sait que l'interaction médicamenteuse entre ces traitements serait liée à un défaut d'absorption de l'anticancéreux dû à l'élévation du pH gastrique par l'IPP. L'utilisation d'une boisson acide comme le cola ou le jus d'orange pour compenser temporairement l'élévation du pH gastrique induite par les IPP permettrait une meilleure solubilité et une meilleure absorption de la thérapie anticancéreuse (95,103). Ceci est d'ailleurs confirmé par l'étude de Van Leeuwen *et al.* publiée en 2016 se penchant sur la prise d'erlotinib avec du cola pour réduire l'impact négatif de l'ésoméprazole (125). Cependant, l'extrapolation aux autres thérapies anticancéreuses dont la solubilité est pH-dépendante (dans notre cas la capécitabine et le sunitinib) nécessiterait davantage d'études (98). De plus, les effets négatifs des boissons acides comme la corrosion dentaire ou les irritations gastro-œsophagiennes compromettent leur utilisation dans ce cadre (98,125).

Le décalage de prise entre l'IPP et la thérapie orale anticancéreuse paraît être une solution efficace plus facile à mettre en place et à soumettre aux patients. L'élévation du pH gastrique n'est pas stable pendant les 24 heures suivant l'administration d'IPP. Une fenêtre de pH plus bas est donc laissée disponible, permettant une bonne solubilité de l'anticancéreux. Pour être absorbé dans de bonnes conditions, il devrait donc être administré au moins deux heures avant la prise d'IPP (78,100,103).

Certains articles suggèrent qu'il serait préférable de faire appel aux anti-H2 ou encore aux antiacides plutôt qu'aux IPP (100). En effet, l'action des anti-H2 sur le pH gastrique est moins durable qu'avec les IPP et les antiacides modifient le pH de l'œsophage mais impactent moins le pH gastrique que les IPP (102). Il n'y a d'ailleurs pas d'interaction connue entre la capécitabine et l'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium (97). Pour les anticancéreux administrés en deux prises par jour, l'utilisation d'antiacide est plus appropriée (126). Toutefois, ces médicaments ne peuvent pas se substituer aux IPP qui ont démontré une efficacité supérieure dans les indications telles que l'éradication d'*Helicobacter pylori* ou le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux par exemple.

S'ils sont préférés aux IPP pour traiter les symptômes digestifs des patients, leur prise avec les thérapies orales devra aussi être décalée. Le traitement anticancéreux sera administré deux heures avant ou dix heures après la prise d'anti-H2, et deux heures avant ou quatre heures après la prise d'antiacide (103,126).

Il faudra néanmoins se montrer vigilant car un des anti-H2, la cimétidine, inhibe le CYP2D6 et le CYP3A4. Elle pourrait donc avoir un impact négatif sur le métabolisme de certaines thérapies orales anticancéreuses (127).

2) Le patient n'a pas d'indication médicalement valide justifiant l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons : principe de déprescription

Dans certains cas, les patients n'ont pas ou n'ont plus d'indication justifiant l'utilisation d'un IPP. Ceux-ci pouvant être responsables d'une interaction médicamenteuse avec leur traitement ou d'effets indésirables, il faudra orienter le patient vers leur déprescription. La déprescription est un processus planifié et supervisé de réduction de dose ou d'arrêt d'un médicament pouvant causer du tort au patient ou ne plus être bénéfique pour lui (124).

Deux approches sont possibles pour la déprescription des IPP :

- Soit on diminue progressivement les doses jusqu'à l'arrêt de l'IPP à la disparition des symptômes. Cette réduction de dose peut se faire *via* différentes techniques d'efficacité équivalente : passage de deux administrations quotidiennes à une seule, administration un jour sur deux, prise d'une dose d'entretien au lieu d'une dose standard.
- Soit on arrête le traitement par IPP et on privilégie une prise au besoin. La prise au besoin consiste à réintroduire le traitement par IPP si des symptômes réapparaissent et ce, jusqu'à leur disparition.

En pratique, les cliniciens semblent préférer la première approche avec une réduction graduelle des doses.

Ce processus sera accompagné d'une surveillance régulière du patient, idéalement à 4 semaines, 12 semaines, 6 mois et un an (124,128).

Il est à noter que ce principe de déprescription ne s'applique pas pour les patients souffrant de l'œsophage de Barrett, d'œsophagite grave ou ayant des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux hémorragiques (124).

C. Conduite à tenir s'il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue : éviter le mésusage

Le trifluridine/tipiracil, l'imatinib, le sorafénib, le régorafénib et le lenvatinib n'auraient pas d'interaction médicamenteuse connue avec les IPP. Il sera malgré tout important de veiller au bon usage de ces derniers puisqu'ils peuvent avoir des effets néfastes lors d'une utilisation au long cours. Cela passe par le respect des doses, des indications, des durées de traitement et par une réévaluation régulière (129).

Les IPP doivent toujours être prescrits pour une durée initiale maximale de huit semaines (87). Le pharmacien d'officine contrôlera lors de la délivrance que le dosage et la posologie prescrits sont conformes à l'indication et que l'ordonnance comporte une date

de fin. Il rappellera au patient de ne pas poursuivre l'IPP au-delà de la durée préconisée (123).

À la fin du traitement, leur prescription sera réévaluée en tenant compte du soulagement obtenu par le patient, de la tolérance et des examens complémentaires éventuels (87). S'ils doivent être prescrits au long cours, c'est-à-dire pour une durée supérieure à 8 semaines, on vérifiera à nouveau leur indication, la posologie et la dose utilisée ainsi que la durée préconisée (123).

De la même manière que développé précédemment, si l'IPP n'a pas d'indication validant son utilisation, il devrait être « déprescrit ».

#### D. Et pour les inhibiteurs de la pompe à protons utilisés en automédication ?

Les IPP sont disponibles en automédication depuis décembre 2009. Leur utilisation peut être envisagée sans avis médical chez des patients de moins de 65 ans présentant des symptômes de reflux sans signe d'alarme (6). Néanmoins, l'automédication est à proscrire chez les patients atteints de cancer (130) et l'utilisation d'un IPP chez un patient souffrant de cancer digestif ne peut pas être considérée comme sans risque.

Lorsque la plainte du patient est motivée par les effets indésirables liés à son traitement anticancéreux, notamment ceux du sunitinib (cf. tableau n°7), le rôle du pharmacien sera de questionner le patient, d'analyser sa demande, de lui déconseiller la prise d'un IPP en automédication et de le réorienter vers son médecin traitant ou son oncologue référent. Dans l'attente d'une consultation médicale rapide, si les douleurs sont difficiles à supporter, le pharmacien pourra proposer au patient la prise d'un antiacide (disponible en vente libre) à distance de sa thérapie orale anticancéreuse.

#### E. Rappeler les règles hygiéno-diététiques

Que le patient atteint d'un cancer digestif consomme des IPP ou non, le pharmacien d'officine peut être amené à lui rappeler les règles hygiéno-diététiques permettant d'éviter ou de limiter les symptômes désagréables liés à une sécrétion acide trop importante (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien...) (131–133) :

- Éviter les repas deux à trois heures avant le coucher,
- Privilégier des repas légers,
- Prendre son repas au calme, à heure fixe, en mâchant bien,
- Fractionner les prises alimentaires,
- Éviter les aliments acides (agrumes, tomates...), trop sucrés (miel, bonbons...), trop gras,
- Éviter les boissons acides et gazeuses : sodas, café, jus d'orange...,
- Éviter la consommation d'alcool,
- Supplémenter son alimentation en fibres (fruits, légumes verts...),
- Réduire ou arrêter sa consommation de tabac,

- Surélever la tête du lit grâce à un oreiller,
- Maintenir une activité physique régulière.

### III) Le pharmacien d'officine accompagne le patient atteint de cancer

Dans tout le processus de suivi de sa pathologie, le patient atteint de cancer sera aiguillé par l'oncologue, le médecin traitant, le pharmacien hospitalier. Sa thérapie orale anticancéreuse pouvant être délivrée en ville, le pharmacien d'officine aura lui aussi un rôle à jouer. En effet, c'est un professionnel de santé de proximité, dont l'accessibilité est aisée sur tout le territoire, consultable sur une large plage horaire sans prise de rendez-vous. Il a généralement une connaissance globale du patient (contexte familial, socio-professionnel, lien avec son entourage) et de ses traitements (prescrits par plusieurs praticiens ou automédication : médicaments « *over the counter* », compléments alimentaires, phytothérapie). Au fil du temps, il instaure également une relation de confiance avec le patient (134). Pour toutes ces raisons, il est lui aussi un interlocuteur privilégié pour accompagner le malade, le suivre dans l'évolution de sa pathologie, le conseiller, répondre à ses interrogations, l'orienter au besoin et le rassurer.



## DISCUSSION – CONCLUSION

Le nombre important de patients atteints de cancers digestifs concernés par la consommation d'IPP a soulevé l'interrogation d'une éventuelle interaction médicamenteuse avec les thérapies orales anticancéreuses. Le travail mené lors de la réalisation de cette thèse nous a permis de constater que le risque apparaît faible. Néanmoins, des doutes subsistent lorsque les IPP sont associés à la capécitabine ou au sunitinib. Cette association pouvant être néfaste pour le pronostic des patients, elle nécessite donc l'attention des pharmaciens et des prescripteurs. De manière pluridisciplinaire, ils pourront intervenir et proposer une gestion de l'interaction médicamenteuse adaptée au patient. Lorsque l'association d'IPP et d'anticancéreux par voie orale paraît sûre, ils devront aussi veiller au bon usage des IPP, cette classe médicamenteuse trop régulièrement soumise au mésusage.

Les IPP sont aussi utilisés par des patients souffrant d'autres types de cancers et traités par thérapie anticancéreuse orale. Des études supplémentaires seront donc nécessaires pour assurer l'absence d'interactions médicamenteuses impactant négativement la prise en charge de ces patients.

D'autres facteurs peuvent influencer l'absorption et donc jouer sur l'efficacité des thérapies orales anticancéreuses. Il faudrait également tenir compte : des autres interactions médicamenteuses potentielles, de l'influence de l'alimentation mais aussi des variabilités interindividuelles entre les patients.

Avec le développement des anticancéreux sous forme orale, de nouvelles problématiques pouvant réduire les chances du patient sont apparues. Elles sont liées à l'inobservance du patient, aux modulations des horaires de prise, à la non-application des recommandations formulées par les professionnels de santé, à l'apparition d'effets indésirables... L'implication du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de cancer traités par voie orale est donc primordiale. Il participe à l'élaboration d'un lien entre la ville et l'hôpital. Il aide le patient à adhérer au traitement, à être acteur de sa santé. Son rôle permet donc une prise en charge plus efficiente des patients.





## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut National du Cancer ; Chiffres clés de la chimiothérapie [En ligne]. c2021 [cité le 27 février 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>.
2. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, DuVall SL, *et al.* Prevalence of Acid-Reducing Agents (ARA) in Cancer Populations and ARA Drug–Drug Interaction Potential for Molecular Targeted Agents in Clinical Development. *Mol Pharm.* 2013;10(11):4055-62.
3. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, *et al.* Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy ? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):203-13.
4. Lassalle M, Dray-Spira R, Dumarcet N. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. [Étude]. ANSM ;2018.77 p.
5. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors Is expensive and not evidence based. *BMJ.* 2008;336:2-3.
6. Macaigne G. Inhibiteurs de la pompe à protons : pourquoi des recommandations de bonne pratique sont-elles nécessaires ? *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 2016;23(6):538-51.
7. Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Med Suisse [En ligne].* 2015 [cité le 5 septembre 2019] ;11 :1665-71. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-485/Inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-peut-etre-pas-si-inoffensifs-que-cela>.
8. Commission de la transparence HAS ; Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [En ligne]. c2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18373\\_INIPOMP\\_EUPANTOL\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18373.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18373_INIPOMP_EUPANTOL_PIC_REEV_AvisDef_CT18373.pdf)
9. Chatelut E. Pharmacocinétique : les fondamentaux. Paris : Edimark; 2018.
10. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011;117(8):75-87.
11. van Doorn L, Heersche N, de Man FM, de Bruijn P, Bijl I, Oomen-de Hoop E, *et al.* Effect of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Systemic Exposure of Capecitabine: Results of A Randomized Crossover Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(2):455-60.
12. Mir O, Touati N, Lia M, Litière S, Le Cesne A, Sleijfer S, *et al.* Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid–Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(5):1479-85.
13. Santé publique France ; Cancers [En ligne]. c2020 [cité le 30 octobre 2020]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
14. Institut National du Cancer ; Cancers digestifs [En ligne]. c2018. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs>.
15. Institut National du Cancer ; Facteurs de risque [En ligne]. c2021 [cité le 1<sup>er</sup> novembre 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>.

16. Institut National du Cancer ; Cancer du côlon : les points clés [En ligne].c2022 [cité le 30 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-points-cles>.
17. HAS et Institut National du Cancer ; Guide ALD 30 Cancer du Pancréas [En ligne]. c2010 [cité le 12 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_30\\_gm\\_k\\_pancreas\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_pancreas_web.pdf).
18. HAS et Institut National du Cancer ; Guide ALD 30 Cancer de l'estomac [En ligne]. c2011 [cité le 12 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald\\_30\\_gm\\_k\\_estomac\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_estomac_web.pdf).
19. HAS et Institut National du Cancer ; Guide ALD 30 Cancer primitive du foie [En ligne]. c2010 [cité le 12 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_30\\_gm\\_k\\_foie\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_foie_web.pdf).
20. HAS et Institut National du Cancer ; Guide ALD 30 Cancer de l'œsophage [En ligne]. c2011 [cité le 12 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald\\_30\\_gm\\_k\\_oesophage\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_oesophage_web.pdf).
21. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie ; Cancer du canal anal [En ligne]. c2020 [cité le 30 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/6-cancer-du-canal-anal>.
22. Organisation mondiale de la Santé ; La fréquence des cancers pourrait augmenter de 50 % dans le monde, avec 15 millions de nouveaux cas par an en 2020 [En ligne]. Genève : c2003 [cité le 1<sup>er</sup> novembre 2020]. Disponible sur : <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/fr/index.html>.
23. Institut National du Cancer ; Panorama des cancers en France [En ligne]. c2021 [cité le 30 mars 2022]. Disponible sur : [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf).
24. Institut National du Cancer ; Le cancer colorectal [En ligne]. c2019 [cité le 1<sup>er</sup> novembre 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>.
25. Institut National du Cancer, collection Les Données ; Les cancers en France, édition 2017 [En ligne]. c2018 [cité le 1<sup>er</sup> novembre 2020]. Disponible sur : [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/).
26. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires [Synthèse]. Saint-Maurice : Santé publique France, c2019. 20 p. Disponible sur : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>.
27. Base de données publiques des médicaments ; Fiche info XELODA 150 mg, comprimé pelliculé [En ligne]. c2001 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69771849>.
28. Haute autorité de Santé ; Sortie de la réserve hospitalière – XELODA® capécitabine [En ligne]. c2004. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/xeloda\\_srh.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/xeloda_srh.pdf).
29. Résumé des caractéristiques du produit XELODA® - Annexe 1 [En ligne]. Roche ; [cité le 28 mars 2022]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210527151980/anx\\_151980\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210527151980/anx_151980_fr.pdf).

30. Budman DR. Capecitabine. *Invest New Drugs*. 2000;18:355-63.
31. National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information - PubChem; Capecitabine [En ligne]. [cité le 16 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953>.
32. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:85-104.
33. Schreiber V, Kitzmueller M, Poxhofer M, Gintersdorfer S, Neudorfer C, Lichtneckert M, *et al*. Impact of Co-administered Drugs on Drug Monitoring of Capecitabine in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:3371-76.
34. Altundag K. Coadministration of proton pump inhibitors and the efficacy of capecitabine in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater. *Cancer*. 2017;123:1074.
35. Ciccolini J, Etienne-Grimaldi MC, Lorient MA. Dépistage du déficit en dihydropyrimidinedehydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de 5FU (fluorouracile®) ou de capécitabine (XéloDa®) [En ligne]. c2016 [cité le 2 novembre 2020]. Disponible sur : [http://www.unicancer.fr/sites/default/files/guidelines\\_gpco-unicancer\\_dpd\\_et\\_fluoropyrimidines.pdf](http://www.unicancer.fr/sites/default/files/guidelines_gpco-unicancer_dpd_et_fluoropyrimidines.pdf).
36. SFPO ONCOLIEN ; Capécitabine – XELODA® [En ligne]. c2021 [cité le 20 décembre 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/capecitabine-xeloda-3/>.
37. Dooley M, Goa KL. Capecitabine. *Drugs*. 1999;58:69-76.
38. Résumé des caractéristiques du produit LONSURF® - Annexe 1 [En ligne]. Les laboratoires Servier ; [cité le 26 janvier 2022]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201214149805/anx\\_149805\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201214149805/anx_149805_fr.pdf).
39. Chan BM, Hochster HS, Lenz H-J. The safety and efficacy of trifluridine–tipiracil for metastatic colorectal cancer: A pharmacy perspective. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(6):339-48.
40. Paitraud D. Lonsurf (trifluridine, tipiracil) : nouvel antinéoplasique dans le cancer colorectal métastatique [En ligne]. VIDAL ; c2017 [cité le 9 août 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/22156-lonsurf-trifluridine-tipiracil-nouvel-antineoplasique-dans-le-cancer-colorectal-metastatique.html>.
41. (Trifluridine/Tipiracil) LONSURF® Fiche professionnelle [En ligne]. Onco Occitanie Réseau Régional de Cancérologie ; c2020 [cité le 26 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.onco-occitanie.fr/pro/fiches-effets-secondaires/l?combine=lonsurf&sort\\_by=title](https://www.onco-occitanie.fr/pro/fiches-effets-secondaires/l?combine=lonsurf&sort_by=title).
42. National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem; Trifluridine [En ligne]. [cité le 26 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6256>.
43. National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem; Tipiracil [En ligne]. [cité le 26 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6323266>.
44. SFPO ONCOLIEN ; Trifluridine/Tipiracil – LONSURF® [En ligne]. c2021 [cité le 20 décembre 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/tipiracil-lonsurf/>.
45. Étienne-Selloum N. Les thérapies ciblées per os. *Actual Pharm*. 2018;57(578 Suppl):S13-8.
46. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-80.

- 47.** de Mestier P, des Guetz G. Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors with Imatinib Mesylate: A Major Breakthrough in the Understanding of Tumor-specific Molecular Characteristics. *World J Surg.* 2005;29:357-62.
- 48.** Résumé des caractéristiques du produit GLIVEC® - Annexe 1 [En ligne]. Novartis pharma S.A.S ; [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210521151946/anx\\_151946\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210521151946/anx_151946_fr.pdf).
- 49.** Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ; Médicaments remboursés : analyse de la consommation en 2007 [En ligne]. c2008 [cité le 5 juillet 2021]. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/medicam\\_2008.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/medicam_2008.pdf).
- 50.** SFPO ONCOLIEN ; Imatinib – GLIVEC® [En ligne]. c2021 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/imatinib-glivec/>.
- 51.** Haute autorité de santé ; Imatinib GLIVEC® 100mg, comprimé pelliculé, plaquette thermoformée – Mise à disposition d'une nouvelle présentation – Avis de la commission de la transparence [En ligne]. c2019 [cité le 13 janvier 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18123\\_GLIVEC\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT18123.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18123_GLIVEC_PIS_INS_Avis2_CT18123.pdf).
- 52.** National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem ; Imatinib [En ligne]. [cité le 16 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5291>.
- 53.** Delbaldo C. Pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie de l'imatinib (Glivec®). *Thérapie.* 2007;62(2):87-90.
- 54.** Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, *et al.* Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-80.
- 55.** Dômont J, Le Cesne A. Les multiples emplois de l'imatinib dans les tumeurs solides. *Oncologie.* 2006;8:801-7.
- 56.** Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogenèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull Cancer.* 2006;93(4 Suppl):S5-16.
- 57.** Sparano BA, Egorin MJ, Parise RA, Walters J, Komazec KA, Redner RL, *et al.* Effect of antacid on imatinib absorption. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(3):525-8.
- 58.** ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; Interactions médicamenteuses et cytochromes [En ligne]. c2017 [cité le 13 septembre 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1).
- 59.** Oostendorp RL, Buckle T, Beijnen JH, van Tellingen O, Schellens JHM. The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib. *Invest New Drugs.* 2009;27:31-40.
- 60.** Loriot Y, Massard C, Armand J-P. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. *Oncologie.* 2006;8:815-20.
- 61.** Résumé des caractéristiques du produit SUTENT® - Annexe 1 [En ligne]. Pfizer ; [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201022149595/anx\\_149595\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201022149595/anx_149595_fr.pdf).
- 62.** SFPO ONCOLIEN ; Sunitinib – SUTENT® [En ligne]. c2019 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sunitinib-sutent/>.
- 63.** Résumé des caractéristiques du produit NEXAVAR® - Annexe 1 [En ligne]. Bayer HealthCare ; [cité le 16 août 2021]. Disponible sur :

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201009149337/anx\\_149337\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201009149337/anx_149337_fr.pdf).

**64.** SFPO ONCOLIEN ; Sorafénib – NEXAVAR® [En ligne]. c2021 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sorafenib-nexavar/>.

**65.** Résumé des caractéristiques du produit LENVIMA® - Annexe 1 [En ligne]. Eisai SAS ; [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201118149448/anx\\_149448\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201118149448/anx_149448_fr.pdf).

**66.** SFPO ONCOLIEN ; Lenvatinib – LENVIMA® [En ligne]. c2021 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lenvatinib-lenvima-2/>.

**67.** Résumé des caractéristiques du produit STIVARGA® - Annexe 1 [En ligne]. Bayer HealthCare ; [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201022149523/anx\\_149523\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201022149523/anx_149523_fr.pdf).

**68.** SFPO ONCOLIEN ; Régorafénib – STIVARGA® [En ligne]. c2019 [cité le 16 août 2021]. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/regorafenib-stivarga/>.

**69.** National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem ; Sunitinib [En ligne]. [cité le 17 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5329102>.

**70.** National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem ; Sorafenib [En ligne]. [cité le 17 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/216239>.

**71.** National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem ; Lenvatinib [En ligne]. [cité le 17 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9823820>.

**72.** National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information – PubChem ; Regorafénib [En ligne]. [cité le 17 janvier 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11167602>.

**73.** Watson S, de La Motte Rouge T. Antiangiogéniques : les anciens et les nouveaux. *Oncologie*. 2012;14:216-25.

**74.** Thorn CF, Zabuawala T. Sunitinib Pathway, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics [En ligne]. PharmGKB ; c2012 [cité le 13 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166178361>.

**75.** Gong L, Gioacomini MM, Giacomini C, Maitland ML, Altman RB, Klein TE. Sorafenib Pharmacokinetics [En ligne]. PharmGKB ; c2017 [cité le 13 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165959537>.

**76.** Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC-Gastro-entérologie* ; 2007:1-6.

**77.** Lewin MJM. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *m/s*. 1995;11(1):62-71.

**78.** van Leewen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, Peric R, Reyners AKL, Imholz AL *et al.* Tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: an evaluation of treatment options. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:683-8.

**79.** Faure S, Étienne-Selloum N. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier Masson, 2015.

**80.** Haute autorité de santé ; Bon usage du médicament – Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [En ligne]. c2009 [cité le 20 septembre 2019]. Disponible sur :

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf).

- 81.** Desmeules J. Interactions des médicaments avec l'alimentation. *Pharma-flash*. 2002;29(5):17-21.
- 82.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; Bigard MA, Bardou M, Dumarcet N, Bretagne JF, Cadiot G, Delchier JC *et al.* Recommandations de bonne pratique – Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte [Argumentaire]. 2007.59 p.
- 83.** Haute autorité de santé et Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie ; Pertinence des soins : Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte [En ligne]. c2017 [cité le 22 février 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter\\_fiche\\_pertinence\\_traitement.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf).
- 84.** Zerbib F. Traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte. *EMC - Gastroentérologie*. 2016;12(2):1-12.
- 85.** Guérin MJ. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP ? *Pharmactuel*. 2003;36(1):48-9.
- 86.** Bergmann M, Ribi C. Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Suisse*. 2012;8:830-5.
- 87.** Haute Autorité de Santé ; Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [En ligne]. c2020 [cité le 27 février 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits).
- 88.** Roberts C, McGinn D. The way to medicines optimisation is through the stomach - tackling high prescribing levels using the NICE Dyspepsia guideline to review proton pump inhibitor (PPI) prescribing [En ligne]. NICE ; c2013 [cité le 14 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/the-way-to-medicines-optimisation-is-through-the-stomach-tackling-high-prescribing-levels-using-the-nice-dyspepsia-guideline-to-review-proton-pump-inhibitor-ppi-prescribing>.
- 89.** Ribiere S, Guillaumot M-A, Barré A, Abou Ali E, Barret M, Chaussade S, *et al.* Quel est le VRAI risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? *Presse Med*. 2019;48(5):503-10.
- 90.** Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. *Post'U – Gastro-entérologie*. 2018:177-88.
- 91.** Humbert-Claude M. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [En ligne]. Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique ; c2022. Disponible sur : [https://www.phel.ch/jcms/phel\\_19544/interactions-medicamenteuses-avec-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp?details=true](https://www.phel.ch/jcms/phel_19544/interactions-medicamenteuses-avec-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp?details=true).
- 92.** Sekido M, Fujita K, Kubota Y, Ishida H, Takahashi T, Ohkuma R, *et al.* Rabeprazole intake does not affect systemic exposure to capecitabine and its metabolites, 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83:1127-35.
- 93.** Kang C, Dhillon S, Deeks ED. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer. *Drugs*. 2019;79:1583-90.
- 94.** Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:509-33.
- 95.** Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang Y-J, Hoff PM, *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer:

- Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):767-73.
- 96.** Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(8):1839-45.
- 97.** Sun J, Ilich AI, Kim CA, Chu MP, Wong GG, Ghosh S, *et al.* Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;15(3):257-63.
- 98.** Wong GG, Ha V, Chu MP, Dersch-Mills D, Ghosh S, Chambers CR, *et al.* Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(1):72-9.
- 99.** Bridoux M. Impact de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante à base de capécitabine pour les cancers du rectum [Thèse]. Lille : Université de Lille ; 2021. 76 p.
- 100.** Raoul J-L, Edeline J, Gilabert M, Senellart H, Frenel J-S. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et cancers : une association à risques ? *Bull Cancer.* 2020;107(4):458-64.
- 101.** Yoshino T, Kojima T, Bando H, Yamazaki T, Naito Y, Mukai H, *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2016;107(5):659-65.
- 102.** Willemsen AECAB, Lubberman FJE, Tol J, Gerritsen WR, van Herpen CML, van Erp NP. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today.* 2016;21(6):962-76.
- 103.** Hussaarts KGAM, Veerman GDM, Jansman FGA, van Gelder T, Mathijssen RHJ, van Leeuwen RWF. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1-34.
- 104.** Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, *et al.* Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(3):370-4.
- 105.** Tawbi H, Christner SM, Lin Y, Johnson M, Mowrey ET, Cherrin C, *et al.* Calcium carbonate does not affect imatinib pharmacokinetics in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):1-7.
- 106.** Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(3):194-200.
- 107.** Boegemann M, Schlack K, Rink M, Bernhardt S, Moran M, Hubbe M, *et al.* Effect of comorbidities/comedications on sunitinib outcomes for metastatic renal cell carcinoma: the STAR-TOR registry. *Future Oncol.* 2020;16(35):2939-48.
- 108.** Mir O, Coriat R, Paci A, Honoré C, Faron M, Dumont SN, *et al.* Impact of proton pump inhibitors (PPIs) on sunitinib (SU) pharmacokinetics (PK) and activity in GIST patients (pts). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):S11538.
- 109.** de Wit D, van Erp NP, Khosravan R, Wiltshire R, Allred R, Demetri GD, *et al.* Effect of gastrointestinal resection on sunitinib exposure in patients with GIST. *BMC Cancer.* 2014;14:575.
- 110.** Ruanglertboon W, Sorich MJ, Logan JM, Rowland A, Hopkins AM. The effect of proton pump inhibitors on survival outcomes in advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146:2693-7.

- 111.** de Man FM, Husaarts KGAM, de With M, Oomen-de Hoop E, de Bruijn P, van Halteren HK, *et al.* Influence of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Bioavailability of Regorafenib: A Randomized Crossover Pharmacokinetic Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1456-61.
- 112.** Chevrier R, Basuyau F, Benard-Thiery I, Bertrand C, Devys C, Divanon F, *et al.* Apports des consultations pharmaceutiques dans la prise en charge des anticancéreux oraux. *Innov Ther Oncol.*2018;4 :45-51.
- 113.** Article R4235-48 du code de la santé publique. Légifrance Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/).
- 114.** Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique. Légifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033507633/>.
- 115.** Chevrier R, Guidoni C, Koessler N, Petit-Jean E, Pourroy B, Rioufol C *et al.* Recommandations S.F.P.O sur la réalisation d'Entretiens Pharmaceutiques à l'Officine [En ligne]. Société Française de Pharmacie Oncologique; c2021. Disponible sur : <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2021/02/Recommandations-SFPO-sur-la-realisation-des-entretiens-Pharmaceutiques-a-lofficine.pdf>.
- 116.** Assurance Maladie ; DMP : Découvrir le DMP [En ligne]. [cité le 13 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.dmp.fr/ps/je-decouvre>.
- 117.** Ordre National des Pharmaciens ; Qu'est-ce que le DP ? [En ligne]. c2019 [cité le 13 mars 2022]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>.
- 118.** Marmorat T, Labrosse Canat H, Préau M, Farsi F. Dispensing of oral anticancer drugs by retail pharmacies: professional requirements and recommendations. *Sante Publique.* 2017;29(1):89-93.
- 119.** Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. JORF du 30 septembre 2020. Légifrance. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000042376966](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042376966).
- 120.** Ordre National des Pharmaciens ; Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques [En ligne]. c2020 [cité le 9 mars 2022]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>.
- 121.** Réseau Régional de Cancérologie Île-de-France ; Anticancéreux oraux : l'accompagnement pharmaceutique [En ligne]. c2021 [cité le 27 février 2022]. Disponible sur : <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/>.
- 122.** Institut National du Cancer ; Le Plan cancer 2014-2019 [En ligne]. c2021 [cité le 13 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>.
- 123.** Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovation Thérapeutiques Centre Val de Loire ; Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) S'assurer de la pertinence des prescriptions Réduire la durée des traitements chroniques – Fiche de bonne pratique et bon usage [En ligne]. c2018 [cité le 20 décembre 2021]. Disponible sur : [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8301.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8301.pdf).



- 124.** Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, *et al.* Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician.* 2017;63:354-64.
- 125.** van Leeuwen RWF, Peric R, Husaarts KGAM, Kienhuis E, Ijzerman NS, de Bruijn P. Influence of the Acidic Beverage Cola on the Absorption of Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(12):1309-1314.
- 126.** Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug–drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(2):110-5.
- 127.** Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève ; Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (P-gp) [En ligne]. c2017 [cité le 31 mars 2022]. Disponible sur : [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf).
- 128.** Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, *et al.* Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons [En ligne]. [deprescribing.org](https://deprescribing.org) ; c2018 [cité le 10 mars 2022]. Disponible sur : [https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018\\_Fr.pdf](https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf).
- 129.** Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A. Potential Interactions with Anticancer Agents: A Cross-Sectional Study. *Chemotherapy.* 2013;59:85-92.
- 130.** Pourcel G, Brechot JM, Ferrari C, Viguier J, Couëdel C, Derozier N *et al.* Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux/réponse saisine [En ligne]. Institut national du cancer ; c2016. Disponible sur : [https://www.oncopacacorse.org/sites/default/files/2016-10\\_parours\\_soins\\_traitement\\_anticancereux\\_oraux\\_inca.pdf](https://www.oncopacacorse.org/sites/default/files/2016-10_parours_soins_traitement_anticancereux_oraux_inca.pdf).
- 131.** Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovation Thérapeutiques Centre Val de Loire ; Les IPP, ce n'est pas pour l'éternité ! [En ligne]. [cité le 19 mars 2022]. Disponible sur : [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/3607/4888/8643.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/4888/8643.pdf).
- 132.** Rouillon JM, Zerbib F. Traitement du RGO [En ligne]. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Disponible sur : [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque\\_scientifique/traitement\\_du\\_rgo.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/traitement_du_rgo.pdf).
- 133.** Moreddu F. Le conseil associé. 4e éd. Paris-La Défense : les Éditions « Le Moniteur des pharmacies »; 2015.
- 134.** Cespharm ; Rôle du pharmacien [En ligne]. c2022 [cité le 13 mars 2022]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>.



## ANNEXES

### Annexe 1 : Les différentes doses d'inhibiteurs de la pompe à protons disponibles

DCI	Principes	DDJ	Demi-dose = Dose préventive	Pleine dose = Dose curative
<b>Oméprazole</b>	MOPRAL® ZOLTUM®	20 mg	10 mg/j	20 mg/j
<b>Esoméprazole</b>	INEXIUM®	30 mg	20 mg/j	40 mg/j
<b>Lansoprazole</b>	LANZOR® OGAST® OGAST ORO®	30 mg	15 mg/j	30 mg/j
<b>Pantoprazole</b>	EUPANTOL® INIPOMP®	40 mg	20 mg/j	40 mg/j
<b>Rabéprazole</b>	PARIET®	20 mg	10 mg/j	20 mg/j

La dose définie journalière (DDJ) correspond à la posologie quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Annexe 2 : Traitement par inhibiteurs de la pompe à protons : posologie et durées recommandées selon l'indication (80,82,83)

Indications	Durée de traitement	Oméprazole	Esoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite	<b>4 semaines puis, à la demande si besoin au long cours</b>	Demi-dose  Pleine dose si réponse insuffisante	Demi-dose	Demi-dose  Pleine dose si réponse insuffisante	Demi-dose	Demi-dose
Œsophagite par RGO	<b>4 à 8 semaines</b>	Pleine dose  Pleine dose x 2 si résultat insuffisant	Pleine dose	Pleine dose	Demi-dose pour les œsophagites « légères »  Pleine dose pour les autres	Pleine dose
Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par RGO	<b>Au long cours</b>	Demi-dose / Pleine dose	Demi-dose	Demi-dose  Pleine dose si nécessaire	Demi-dose  Pleine dose si récurrence	Demi-dose / Pleine dose
Prévention des lésions dues aux AINS	<b>Jusqu'à la fin du traitement par AINS</b>	Pleine dose	Demi-dose	Demi-dose	Demi-dose	/
Traitement des lésions dues aux AINS	<b>4 à 8 semaines</b>	Pleine dose	Demi-dose	Pleine dose	/	/
En cas de trithérapie pour l'éradication d'H. pylori	<b>10 ou 14 jours</b>	Pleine dose x 2	Pleine dose x 2	Pleine dose x 2	Pleine dose x 2	Pleine dose x 2

Compilatio communique des taux de similitudes retrouvées. Il ne s'agit pas de taux de plagiat. Le score seul ne permet pas d'interpréter si les similitudes retrouvées font l'objet d'un cas de plagiat ou non.  
Consultez le rapport d'analyse détaillé pour interpréter le résultat.

Similitudes document :

 5%

Similitudes partie 1 :

 7%





#### ANALYSÉ SUR LE COMPTE

Nom :	Capron
Prénom :	Adele Capron
E-mail :	adele.capron.etu@univ-lille.fr
Dossier :	Dossier par défaut

#### INFORMATIONS SUR LE DOCUMENT

Auteur(s) :	non renseigné
Titre :	Mémoire de thèse capron adèle - 03.04.22 - c.docx
Description :	non renseigné
Analysé le :	03/04/2022 20:09
ID Document :	b9j8ar7u
Nom du fichier :	Mémoire de thèse Capron Adèle - 03.04.22 - C.docx
Type de fichier :	docx
Nombre de mots :	7 401
Nombre de caractères :	51 839
Taille originale du fichier (kB) :	1 653.82
Type de chargement :	Remise manuelle des travaux
Chargé le :	03/04/2022 19:52

#### SOURCES TROUVÉES

 Sources très probables :	45 sources
 Sources peu probables :	195 sources
 Sources accidentelles :	7 sources
 Sources ignorées :	4 sources

#### SIMILITUDES TROUVÉES DANS CE

##### DOCUMENT/CETTE PARTIE

Similitudes à l'identique :	4%
Similitudes supposées :	2%
Similitudes accidentelles :	<1%

#### TOP DES SOURCES PROBABLES - PARI 45 SOURCES PROBABLES

Sources	Similitude
1.  Document: vj6rf3nx - appartient à un autre utilisateur	 2%
2.  Source Compilatio.net 6qft2jma	 1%





Université de Lille  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : CAPRON**  
**Prénom : Adèle**

**Titre de la thèse : Interactions médicamenteuses entre thérapies orales anticancéreuses et inhibiteurs de la pompe à protons : conséquences sur le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de cancers digestifs**

**Mots-clés : interactions médicamenteuses, chimiothérapies orales, thérapies ciblées orales, inhibiteurs de la pompe à protons, cancers digestifs, biopharmacie, rôle du pharmacien, officine**

---

**Résumé :**

Chaque année, plus de 75 000 nouveaux patients sont touchés par un cancer digestif en France. Nombre d'entre eux sont traités par une thérapie orale anticancéreuse. Étant donné la surconsommation et le mésusage importants des inhibiteurs de la pompe à protons, il a paru intéressant de savoir si leur association aux anticancéreux par voie orale pouvait être à l'origine d'une interaction médicamenteuse.

Nous nous sommes penchés sur sept thérapies orales anticancéreuses, utilisées actuellement dans le cadre des cancers digestifs, comprenant des anti-métabolites et des inhibiteurs de tyrosine kinase. Selon les données, deux d'entre-elles seraient susceptibles de présenter une interaction médicamenteuse lors de leur administration concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons. La variation du pH gastrique qu'ils induisent en serait à l'origine.

Le rôle du pharmacien d'officine sera donc de rester vigilant quant au suivi et à l'accompagnement des patients atteints de cancer traités par voie orale, notamment s'ils utilisent des inhibiteurs de la pompe à protons.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur **Thierry DINE**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille ; Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Loos

**Directeur, conseiller de thèse :**

Monsieur **Nicolas SIMON**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille ; CHU, Lille

**Assesseurs :**

Monsieur **Anthony TURPIN**, Praticien Hospitalo-Universitaire, Médecin oncologue, Faculté de Médecine, Lille ; CHU, Lille

Madame **Annick BUTAEYE**, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Bac, Erquinghem-Lys