

# Interactions entre les médicaments anti-infectieux et les antitumoraux de thérapies ciblées orales

*Interactions between anti-infectious drugs and oral antitumoral targeted therapies*

C. Tron\*

Les thérapies ciblées orales (TCO) sont des traitements largement prescrits en oncologie. Ces médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de protéines kinases font l'objet d'un développement intensif dans de nombreuses indications. Actuellement, plusieurs dizaines de médicaments de cette classe thérapeutique sont autorisés par l'Agence européenne des médicaments pour traiter les hémopathies malignes et les tumeurs solides. Les caractéristiques pharmacologiques de ces traitements et le fait qu'ils soient prescrits sur le long terme à des patients majoritairement ambulatoires exposent ces derniers à un risque élevé d'interactions médicamenteuses qui ont parfois des conséquences cliniques sévères [1].

De nombreux agents anti-infectieux (ATI) peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses avec les TCO. Il peut s'agir d'interactions dites "pharmacocinétiques"; dans ce cas, l'exposition plasmatique de l'ATI peut être modulée par la TCO ou, à l'inverse, l'ATI peut modifier l'exposition à l'anticancéreux, provoquant un risque de surdosage ou de sous-dosage. Par ailleurs, certaines associations TCO + ATI sont déconseillées lorsque les profils d'effets indésirables des 2 médicaments sont semblables et se cumulent en risquant de majorer les toxicités chez le patient.

La coprescription d'une TCO et d'un médicament ATI (antibiotiques, antirétroviraux, antifongiques, etc.) peut être relativement fréquente en pratique clinique. En effet, les patients atteints de tumeurs sont souvent immunodéprimés et sensibles aux infections intercurrentes, qui sont traitées par ATI. À l'inverse, les patients traités sur une longue durée par ATI pour certaines infections chroniques (par exemple, VIH ou VHC) peuvent développer des cancers nécessitant une TCO concomitante avec l'ATI.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les principales interactions médicamenteuses attendues entre les anti-infectieux et les TCO et de préciser les outils pharmacologiques permettant de détecter et de gérer ces interactions.

## Caractéristiques pharmacocinétiques des thérapies ciblées orales et mécanismes des interactions médicamenteuses

Les médicaments anticancéreux dits de thérapie ciblée agissent en bloquant les voies de signalisation intracellulaire à l'origine de la prolifération des cellules tumorales. Ces molécules sont conçues pour inhiber spécifiquement des cibles moléculaires présentes préférentiellement dans les cellules tumorales afin de bloquer l'oncogénèse. Il existe 2 grandes catégories de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux administrés par voie injectable et les inhibiteurs de protéines kinases, qui sont de petites molécules administrées par voie orale. Même si des interactions médicamenteuses restent possibles entre les anticorps monoclonaux anticancéreux et les ATI, ce sont les inhibiteurs de protéines kinases qui nécessitent la plus grande vigilance concernant les interactions en pratique clinique. En effet, leur structure de petites molécules chimiques et leur voie d'administration orale leur confèrent un profil pharmacocinétique particulièrement variable et sensible aux interactions médicamenteuses. La majorité des TCO sont des substrats des enzymes du cytochrome P450, et en particulier de l'isoforme CYP3A4. Leur absorption



\* Laboratoire de pharmacologie, CHU de Rennes.

## Mots-clés

Interactions médicamenteuses  
Inhibiteurs de protéines kinases  
Pharmacocinétique  
Anti-infectieux  
Thérapie ciblée orale

- » Les antitumoraux de thérapies ciblées orales sont substrats et, parfois, modulateurs du cytochrome P450 (CYP450) et de transporteurs, ce qui les implique dans de nombreuses interactions médicamenteuses (IAM).
- » Nombre d'antibiotiques, d'antiviraux et d'antifongiques sont modulateurs du CYP450 et peuvent donc faire varier les concentrations sanguines des antitumoraux ou être victimes de l'interaction de l'antitumoral avec leur propre pharmacocinétique.
- » Les thérapies ciblées orales ont une marge thérapeutique étroite, et la variabilité pharmacocinétique liée aux IAM doit être maîtrisée pour prévenir la toxicité et maximiser l'efficacité thérapeutique.
- » Le dosage sanguin du médicament antitumoral et de l'anti-infectieux permet de vérifier que les concentrations sont en zones thérapeutiques lorsqu'une IAM est suspectée entre les 2 molécules.
- » Plusieurs médicaments anticancéreux inhibiteurs de protéines kinases peuvent provoquer des allongements de l'intervalle QT. Si la situation clinique ne l'impose pas, il est donc déconseillé de les associer avec les anti-infectieux.

## Highlights

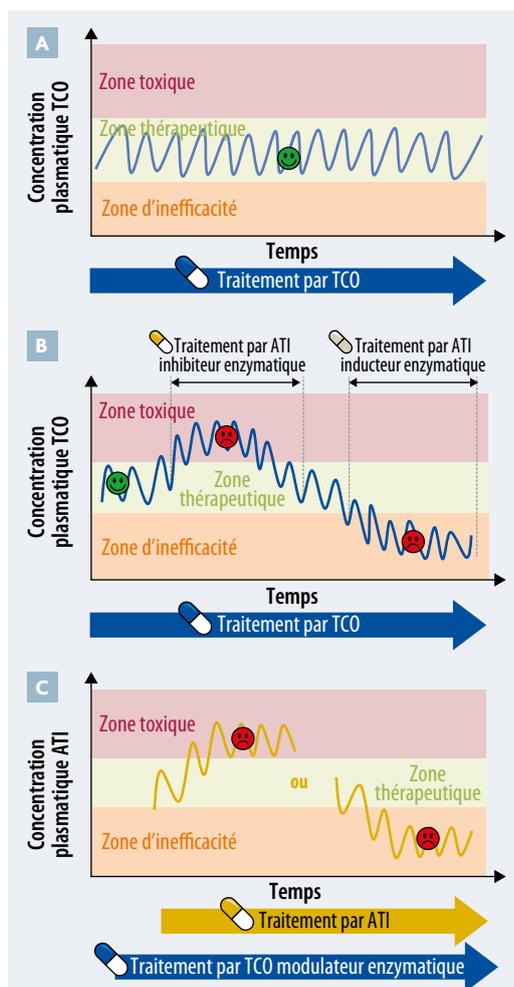
- » *Oral antitumoral targeted therapies are substrate and modulator of the cytochrome P450 enzymes and membrane transporters, which involve them in numerous drug-drug interactions.*
- » *Many antibiotics, antiviral and antifungal drugs are CYP450 modulators and may induce variability in plasma concentrations of antitumoral drugs or may be victim of the effect of the antitumoral on their pharmacokinetics.*
- » *Oral targeted therapies have a narrow therapeutic range and pharmacokinetic variability due to drug-drug interactions should be managed to prevent toxicity and to maintain therapeutic efficacy.*
- » *Blood measurement of the antitumoral and the anti-infectious drug is a useful biomarker to check whether blood concentrations are in the therapeutic ranges when drug-drug interaction is expected between 2 drugs.*
- » *Several antitumoral protein kinase inhibitors can prolong the QTc interval. Then, unless absolutely necessary, coadministration with anti-infectious drugs able to prolong the QTc should be avoided or closely monitored.*

## Keywords

Drug-drug interaction  
Protein kinase inhibitors  
Pharmacokinetics  
Anti-infectious drugs  
Oral targeted therapy

dépend donc en partie du métabolisme intestinal par les CYP450 présents dans la barrière entérocytaire, et leur élimination se fait majoritairement par le métabolisme des CYP450 hépatiques. Certaines TCO sont par ailleurs biotransformées par les enzymes de la famille des UDP-glycosyltransférases (UGT). De plus, la plupart des TCO sont substrats de transporteurs membranaires (le plus étudié est la P-glycoprotéine (P-gp)). Ces transporteurs sont impliqués dans l'absorption, la distribution cellulaire et tissulaire et l'excrétion des principes actifs. Les transporteurs modulent donc les quantités de principe actif qui atteignent les différents compartiments de l'organisme, et notamment le site tumoral. Les TCO sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que l'intervalle entre les concentrations plasmatiques efficaces et toxiques est restreint. En conséquence, tout médicament inducteur ou inhibiteur de l'activité des CYP, des UGT ou de transporteur membranaire dont est substrat une TCO, peut donc potentiellement entraîner un sous-dosage ou un surdosage en anticancéreux avec, pour conséquence clinique, une inefficacité thérapeutique ou une toxicité. Certaines TCO sont également inductrices ou inhibitrices des CYP450 et des transporteurs. Elles peuvent donc, par un mécanisme analogue, modifier la pharmacocinétique des autres médicaments, dont certains ATI qui sont également des substrats de CYP450 et de transporteurs membranaires. Les mécanismes d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique entre TCO et ATI sont schématisés dans la **figure**.

Des études d'interactions menées in vitro et parfois in vivo chez l'être humain ont permis d'évaluer l'impact de certaines associations de traitements sur l'exposition plasmatique aux principes actifs. Le cas échéant, des recommandations de conduites à tenir en termes d'adaptation de posologie peuvent figurer dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments. Cependant, toutes les associations de traitements n'ont pas été étudiées, et il convient de prendre en compte les voies de métabolisation des molécules associées pour anticiper un mécanisme d'interaction pouvant modifier les concentrations circulantes des médicaments. Les voies métaboliques des principales TCO



TCO : thérapie ciblée orale ; ATI : agent anti-infectieux.

**Figure.** Mécanismes des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques entre les thérapies ciblées orales et les médicaments anti-infectieux. **A.** Absence d'interaction : concentration en TCO en zone thérapeutique. **B.** Interaction : la TCO est victime de l'interaction, la concentration plasmatique de la TCO sort de sa zone thérapeutique. **C.** Interaction : la TCO est perpétratrice de l'interaction. La concentration plasmatique de l'ATI sort de sa zone thérapeutique.

et leurs propriétés de modulateurs enzymatiques sont résumées dans le **tableau 1**. Il faut cependant souligner que la concentration plasmatique d'un médicament est influencée par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques au patient (dont les interactions médicamenteuses) qui s'additionnent

**Tableau I.** Voies métaboliques des principaux inhibiteurs de protéines kinases et leurs propriétés de modulateurs du CYP450 ou de transporteurs membranaires [2, 3, 6, 8].

Thérapie ciblée	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
Abémaciclib	CYP3A4, P-gp, BCRP	P-gp, BCRP, OCT2, MATE1, MATE2-K	
Afatinib	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP	
Alectinib	CYP3A4	P-gp, BCRP	
Axitinib	CYP3A4/5 (majeur); CYP1A2, CYP2C19, UGT1A1, P-gp	CYP1A2, CYP2C8, P-gp	
Binimétinib	UGT1A1 (majeur); CYP1A2, CYP2C19, P-gp, BCRP (mineur)		
Bosutinib	CYP3A4	P-gp, BCRP	
Brigatinib	CYP2C8, CYP3A4, P-gp, BCRP	P-gp, BCRP, OCT1, MATE1, MATE2K	CYP3A, CYP2C
Cabozantinib	CYP3A4, MRP2	P-gp, CYP2C8, CYP2C9	
Céritinib	CYP3A4, P-gp	CYP3A, CYP2C9	
Cobimétinib	CYP3A, UGT2B7, P-gp	P-gp	
Crizotinib	CYP3A4/5, P-gp, CYP2D6, CYP2C19	CYP2B6, P-gp, OCT1, OCT2	
Dabrafénib	CYP2C8, CYP3A4, P-gp, BCRP	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, BCRP	CYP3A4, CYP2B6, CYP2C
Dacomitinib	CYP2D6 (mineur)	CYP2D6 (majeur)	
Dasatinib	CYP3A4, UGT, FMO-3, P-gp, BCRP	CYP3A4	
Encorafénib	UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6, CYP3A, P-gp	P-gp, BCRP, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3	CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4
Erlotinib	CYP3A4, CYP1A2, P-gp, BCRP	CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, P-gp, BCRP	
Géfitinib	CYP3A4 (majeur); P-gp, CYP2D6 (mineur), BCRP	CYP2C19, CYP2D6, P-gp, BCRP	
Ibrutinib	CYP3A (majeur); CYP2D6 (mineur)	BCRP, P-gp	
Idéfalisisib	Aldéhyde oxydase, CYP3A (majeur); UGT1A4 (mineur), P-gp, BCRP	CYP3A (métabolite GS-563117)	CYP2B6
Imatinib	CYP3A (majeur); CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 (mineur), P-gp, BCRP	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C8, P-gp, BCRP	
Lapatinib	CYP3A4, P-gp	P-gp, CYP3A4, CYP2C8, BCRP	
Lenvatinib	CYP3A, aldéhyde oxydase, P-gp, BCRP	CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1	CYP3A
Lorlatinib	CYP3A4, UGT1A4 (majeur); CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A3 (mineur)	CYP3A, P-gp, OCT1, OAT3, MATE1, BCRP	CYP3A, CYP2B6
Nilotinib	CYP3A4, P-gp (majeur); CYP2C8 (mineur)	CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6, UGT1A1, P-gp, BCRP	CYP2B6, CYP2D8, CYP2C9
Osimertinib	CYP3A4, P-gp, BCRP	BCRP	CYP1A2
Palbociclib	CYP3A, SULT2A1	CYP3A	
Pazopanib	CYP3A4, P-gp, BCRP (majeur); CYP1A2, CYP2C8 (mineur)	CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1	CYP3A4
Ponatinib	CYP3A4 (majeur); CYP2C8, CYP2D6, CYP3A5 (mineur)	P-gp, ABCG2, BSEP	
Régorafénib	CYP3A4, UGT1A9, P-gp	CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A9, UGT1A1, BCRP	
Ribociclib	CYP3A4	CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4/5, BCRP, OCT2, MATE1	
Ruxolitinib	CYP3A4, CYP2C9	CYP3A4, BCRP, P-gp	
Sorafénib	CYP3A4, UGT1A9	UGT1A1, UGT1A9, P-gp	
Sunitinib	CYP3A4, P-gp	P-gp, BCRP	
Tramétinib	CEs, glucuronidation (majeur); P-gp, BSEP (mineur)	CYP2C8	CYP3A
Vandétanib	CYP3A4, FMO1, FMO3	OCT2, P-gp	
Vémurafénib	CYP3A4, P-gp, BCRP	CYP1A2, P-gp, BCRP	CYP3A4

CYP: cytochrome P450; P-gp: P-glycoprotéine; BCRP: breast cancer resistance protein; OCT: organic cation transporter; MATE: multidrug and toxin extrusion protein; UGT: uridine diphosphate-glucuronosyltransférase; MRP: multidrug resistance-associated protein; OATP1B1: organic-anion-transporting polypeptide; FMO-3: flavin-containing mono-oxygenase; SULT2A1: sulfotransferase family 2A member 1; BSEP: bile salt export pump; CEs: carboxylestérases.

ou se compensent, ce qui peut expliquer que, parfois, le retentissement clinique (toxicité ou inefficacité) d'une interaction médicamenteuse n'est pas prévisible précisément.

## Interactions pharmacocinétiques entre antibiotiques et thérapies ciblées orales

Certains antibiotiques sont des modulateurs qui peuvent modifier l'exposition aux TCO. La rifampicine et la rifabutine sont des inducteurs enzymatiques puissants. Ces molécules stimulent la synthèse protéique des CYP450 et de transporteurs (comme la P-gp) et augmentent fortement le métabolisme et l'efflux des médicaments substrats, entraînant une diminution de leurs concentrations plasmatiques. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) des TCO métabolisées par les CYP450 diminuent en moyenne de 75 % en cas d'association avec la rifampicine [1, 2]. La prescription de rifampicine (ou de rifabutine) est donc à éviter avec la quasi-totalité des TCO. À l'inverse, les antibiotiques macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4. Ils entraînent donc une augmentation des concentrations de TCO pouvant majorer leur toxicité. Une surveillance étroite des effets indésirables des TCO est donc recommandée en cas d'association avec un macrolide, et des diminutions des posologies d'anticancéreux sont préconisées dans les RCP. Parmi les macrolides, celui à associer préférentiellement à une TCO est l'azithromycine, car elle possède des propriétés inhibitrices enzymatiques modérées. D'autre part, l'erlotinib est métabolisé à la fois par le CYP3A4 et par le CYP1A2. Ses concentrations plasmatiques sont alors fortement augmentées quand cette TCO est associée à la ciprofloxacine, qui est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et un inhibiteur modéré du CYP3A4 [1]. Les effets indésirables de l'erlotinib doivent donc être étroitement surveillés en cas de traitement concomitant par la fluoroquinolone. Par ailleurs, le métabolite principal de l'idélalisib est un puissant inhibiteur enzymatique du CYP3A4 qui peut entraîner une surexposition aux antibiotiques métabolisés par ce CYP (par exemple, la clindamycine).

Certains TCO ont un profil pharmacocinétique qui dépend d'un cycle entérohépatique. Ainsi, après une étape de glucuronidation hépatique et d'élimina-

Tableau II. Thérapies ciblées orales dont l'absorption peut être diminuée par des modulateurs du pH gastrique.

Céritinib	Nilotinib
Géfitinib	Lapatinib
Erlotinib	Bosutinib
Dasatinib	Alectinib
Pazopanib	Sunitinib

tion biliaire, les métabolites sont retransformés en molécule mère par l'activité glucuronidase des bactéries intestinales, et le principe actif est réabsorbé. Une altération de la composition de la flore intestinale, notamment par des antibiotiques utilisés pour la décontamination digestive (par exemple, la néomycine), peut donc diminuer l'exposition plasmatique aux inhibiteurs de kinases qui possèdent un cycle entérohépatique. C'est le cas du sorafénib et du régorafénib (et de ses métabolites actifs), pour lesquels des diminutions de l'exposition aux molécules actives ont été décrites en cas de destruction de la flore digestive [3].

Bien qu'ils n'appartiennent pas à la classe des antibiotiques, il est important de souligner que les modulateurs du pH gastrique qui sont prescrits dans le contexte de l'éradication d'*Helicobacter pylori* interagissent avec de nombreuses TCO en diminuant leur absorption intestinale, et donc leur biodisponibilité et leur efficacité [4]. En effet, pour être absorbés par voie orale, les principes actifs doivent être solubilisés dans la lumière intestinale; or, la solubilité de certaines TCO dépend du pH. Ainsi, une augmentation prolongée du pH gastrique par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut diminuer l'absorption de ces TCO. Les TCO dont l'exposition peut être la plus significativement diminuée par les IPP sont listées dans le [tableau II](#). Quand l'association TCO + IPP ne peut être évitée, certains auteurs recommandent d'administrer la TCO avec une boisson acide, 2 heures avant la prise de l'IPP le matin [5].

## Interactions pharmacocinétiques entre les antiviraux et antirétroviraux et les thérapies ciblées orales

Les antiviraux tels que l'aciclovir et le ganciclovir peuvent être associés aux TCO. Ces antiviraux sont très peu métabolisés et sont majoritairement

éliminés par le rein. De plus, ils ne sont pas modulateurs enzymatiques, donc il est peu probable d'observer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives lorsqu'ils sont associés aux anticancéreux oraux.

En revanche, l'exposition de certaines TCO peut être modifiée par les antiviraux indiqués dans le traitement de l'hépatite C (VHC). Les anti-VHC inhibiteurs de la P-gp peuvent entraîner l'augmentation des concentrations de TCO substrats de ce transporteur. Il s'agit du lédipasvir, du glécaprévir + pibrentasvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir, qui doivent être associés avec prudence, notamment avec l'imatinib, le nilotinib, le lapatinib et l'erlotinib. De plus, l'inhibition du transporteur BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) par le sofosbuvir, le grazoprèvir + elbasvir, le glécaprévir + pibrentasvir et le velpatasvir ou le voxilaprèvir, peut augmenter l'exposition plasmatique des TCO substrats de ce transporteur.

À l'exception des inhibiteurs de MEK kinases (tamétinib, binimétinib), des interactions médicamenteuses sont attendues entre les anticancéreux inhibiteurs de protéines kinases et les antirétroviraux (ARV). La TCO est victime de l'interaction lors d'une association à un ARV inducteur ou inhibiteur de CYP3A4 ou de transporteur (P-gp). Mais certaines TCO peuvent moduler aussi l'activité des CYP et des transporteurs et entraîner des variations de l'exposition aux ARV. Comme de nombreuses TCO sont de potentiels inhibiteurs de la P-gp, la prudence est nécessaire, notamment en cas d'association avec des ARV substrats de ce transporteur (rilpivirine, étravirine, maraviroc, inhibiteurs de protéase, etc.) [6]. Le maraviroc est un inhibiteur d'entrée du virus métabolisé par le CYP3A4. Il est conseillé d'adapter la posologie du maraviroc et de réaliser des dosages sanguins de la molécule en cas d'association à une TCO inductrice (par exemple, le dabrafénib) ou inhibitrice (tel l'idélalisib) de ce CYP.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ne sont pas substrats, ni modulateurs des CYP. Peu d'interactions sont donc attendues entre les TCO et ces ARV. Il faut néanmoins souligner le fait que le ténofovir alafénamide (TAF) est substrat de la P-gp et de BCRP. L'association du TAF avec une TCO inhibitrice de ces 2 transporteurs n'est donc pas recommandée. De plus, l'abacavir et le ténofovir peuvent entraîner une augmentation de l'exposition du cabozantinib par inhibition de MRP2 [6].

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont substrats du CP3A4, et, à l'exception de la rilpivirine et de la doravirine, ce sont des inducteurs puissants de ce cytochrome.

De plus, l'efavirenz induit le CYP2B6 et l'UGT1A1, l'étravirine inhibe le CYP2C19 et la névirapine induit le CYP2B6. L'association de ces ARV avec des TCO entraîne donc un risque important de sous-dosage en TCO par augmentation de leur métabolisme, et ces associations sont déconseillées, voire, dans certains cas, contre-indiquées par les RCP. De plus, le nilotinib, le lorlatinib et le dabrafénib peuvent entraîner une inefficacité des INNTI par induction de leur métabolisme.

Les inhibiteurs d'intégrase sont préférentiellement métabolisés par l'UGT1A1 et sont donc peu générateurs d'interactions avec le métabolisme des TCO, qui est majoritairement dépendant du CYP3A4. Cependant, l'elvitéggravir est coformulé avec le cobicistat, un potentialisateur pharmacocinétique puissant inhibiteur enzymatique du CYP3A4, du CYP2D6 et de nombreux transporteurs. Les TCO doivent donc être utilisées avec précaution avec cette combinaison d'ARV [1, 6].

Enfin, les antiprotéases (IP) sont une classe d'ARV également associés à un potentialisateur pharmacocinétique, le ritonavir. Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. De nombreuses interactions médicamenteuses sont donc attendues entre IP et TCO, volontiers substrats de ces protéines. Ces interactions entraînent une augmentation des concentrations en TCO et exposent les patients à une majoration du risque de toxicités lorsque celles-ci dépendent de la concentration en TCO. Lorsque l'association IP et TCO ne peut pas être évitée par le recours à une autre classe d'ARV, les posologies de TCO doivent donc être significativement diminuées.

## Interactions pharmacocinétiques entre antifongiques et thérapies ciblées orales

Les antifongiques azolés (kétoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole, isavuconazole, miconazole et, à un degré moindre, fluconazole) sont de puissants inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4. Ils entraînent en conséquence une augmentation de l'exposition des TCO métabolisées par ce CYP. Il est recommandé, dans les RCP, d'éviter d'associer un antifongique azolé et une TCO [3, 7, 8]. Cependant, lorsque ces coprescriptions sont inévitables, des diminutions de posologie de la TCO sont nécessaires, en complément d'une surveillance étroite des signes de sa toxicité. L'interaction

avec les antifongiques azolés touche la majorité des TCO, mais l'amplitude de l'augmentation des concentrations plasmatiques peut varier d'une molécule à l'autre. Par exemple, l'administration de kétoconazole entraîne une augmentation significative de l'ASC de l'imatinib de 40 %, alors que, pour l'ibrutinib, des ASC 25 fois supérieures à celles observées en monothérapie ont été rapportées lors d'une coadministration de kétoconazole.

En revanche, aucune interaction n'est attendue entre les TCO et les antifongiques de type échinocandines, qui ne subissent pas de métabolisme hépatique.

### Interaction pharmacodynamique entre ATI et TCO : le risque torsadogène

La potentialisation du risque de torsades de pointes est une conséquence clinique de l'association de TCO avec des ATI, qui nécessite une vigilance particulière des prescripteurs. En effet, l'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable partagé par plusieurs ATI et un certain nombre de TCO. Cet effet est volontiers dépendant de la concentration [3, 6]. Ainsi, une interaction délétère peut survenir quand les 2 traitements sont associés, puisque leurs effets sur le QT s'additionnent, ce qui augmente le risque de toxicité cardiaque pour le patient. Dans une étude en pratique courante analysant les prescriptions de 356 patients recevant des inhibiteurs de tyrosine kinases, K.L. Keller et al. rapportent que 49 % des interactions détectées concernent le risque de prolongation de l'intervalle QT [7]. Les principaux ATI et TCO torsadogènes sont listés dans le **tableau III**. La coprescription de ces traitements doit être évitée. Lorsque le contexte clinique rend ces associations indispensables, une surveillance étroite de l'électrocardiogramme doit être entreprise pour prévenir la survenue de torsades de pointes, un effet indésirable rare mais aux conséquences cliniques sévères.

### Gestion des interactions par le clinicien

Les TCO peuvent être impliquées dans de nombreuses interactions avec les ATI. Il convient donc d'associer ces molécules avec prudence en tenant compte des mécanismes qui peuvent faire craindre des modifications de l'exposition à la TCO ou à l'ATI lorsqu'ils sont associés. Pour autant, une modification de l'exposition à un médicament ne se traduira pas systématiquement par une conséquence clinique (inefficacité et toxicité). L'impact clinique dépendra, notamment, de la présence de voies métaboliques secondaires en cas d'induction ou d'inhibition de la voie principale, des polymorphismes génétiques des cytochromes et transporteurs. L'état physiopathologique du patient pourra aussi être un facteur favorisant les conséquences néfastes d'une interaction. Un patient âgé, ou insuffisant hépatique, sera ainsi plus sensible à la variabilité pharmacocinétique. Comme toutes les interactions possibles ne peuvent pas être évaluées avant la mise sur le marché du médicament, il est souvent difficile de prévoir le retentissement clinique de chaque interaction. Avant toute association d'un médicament à une TCO, il convient donc de vérifier les préconisations du RCP de chaque traitement, qui mentionne la conduite à tenir pour certaines interactions courantes. Cependant, on ne peut garantir que les RCP soient toujours parfaitement à jour, et il est indispensable de compléter sa démarche par une analyse pharmacologique de la prescription afin de diminuer le risque de conséquences cliniques néfastes d'une éventuelle interaction non rapportée dans les essais cliniques. Cette analyse pharmacologique vise à s'interroger sur les mécanismes d'interaction possibles entre les 2 traitements à la lumière de leur profil pharmacocinétique et de leurs propriétés d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique. Pour cela, le prescripteur peut s'aider de la littérature, parfois des RCP et également de bases de données dédiées aux interactions médicamenteuses, comme *DDI-predictor* [9] et les bases de données de l'université de Liverpool consacrées aux ARV, aux anti-VHC et aux TCO [10-12]. L'avis d'un pharmacologue ou d'un pharmacien peut être sollicité en complément pour les cas les plus complexes afin de trouver la combinaison thérapeutique la moins risquée.

De plus, lorsque cette analyse préthérapeutique met en évidence une interaction entre les 2 traitements et que leur association n'est pas strictement contre-indiquée, il est conseillé d'objectiver l'ampli-

**Tableau III.** Anti-infectieux et thérapies ciblées orales allongeant l'intervalle QT.

Anti-infectieux	Thérapies ciblées orales
Azithromycine, clarithromycine, érythromycine, roxithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine, bédaciquiline, clofazimine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, télichromycine, fluconazole, amphotéricine B, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, foscarnet, ritonavir, efavirenz, rilpivirine, atazanavir, saquinavir, chloroquine, quinine, pentamidine	Lapatinib, nilotinib, sunitinib, crizotinib, géfitinib, pazopanib, sorafénib, vandétanib, vémurafénib, cécitinib, osimertinib, lenvatinib, bosutinib, dasatinib

tude de cette interaction une fois les traitements instaurés en réalisant un dosage plasmatique des médicaments. C'est ce qu'on appelle le suivi thérapeutique pharmacologique [2, 8]. Cette analyse biologique simple est souvent méconnue des prescripteurs. Pourtant, la plupart des TCO et des ATI peuvent être quantifiés dans le sang des patients afin de vérifier que la posologie prescrite permet d'obtenir une concentration sanguine (ou plasmatique) dans la zone thérapeutique attendue pour être efficace et non toxique. En cas de concentration hors zone thérapeutique, la posologie pourra ainsi être modifiée et adaptée à chaque patient. Cela permet de maîtriser la variabilité pharmacocinétique liée aux interactions médicamenteuses (ou à d'autres facteurs) grâce à un biomarqueur préventif qui permet de réajuster la dose avant d'observer un retentissement clinique délétère. En pratique, les dosages de médicaments se réalisent après quelques jours de traitement (lorsque l'équilibre pharmacocinétique est atteint), et, le plus souvent, le prélèvement doit être effectué juste avant la prise du médicament. La prise de sang peut être effectuée dans un laboratoire privé de ville ou dans un service de consultation hospitalier. Le prélèvement est ensuite adressé à un laboratoire de biologie spécialisé. Le dosage des anticancéreux est une analyse remboursée par la Sécurité sociale, qui n'entraînera donc aucun surcoût pour le patient même si celle-ci est réalisée en dehors d'un établissement hospitalier. Une discussion clinico-biologique permet d'interpréter le résultat et de statuer sur l'adaptation de la posologie à réaliser en cas d'interaction. Ainsi, le patient peut bénéficier

d'une démarche de médecine personnalisée qui minimisera le risque d'effet indésirable et maximisera l'efficacité de son traitement anticancéreux ou anti-infectieux.

## Conclusion

Les médicaments de TCO ont une marge thérapeutique étroite. Leur profil pharmacocinétique les expose à de nombreuses interactions médicamenteuses. Les épisodes infectieux sont malheureusement fréquents chez les patients atteints de cancer et traités sur le long terme par TCO. Ces infections doivent être traitées par des ATI, dont beaucoup sont des modulateurs enzymatiques qui peuvent altérer la biodisponibilité et la métabolisation des TCO. De plus, l'efficacité ou la toxicité de certains ATI peut être modifiée lorsqu'ils sont associés à des TCO. Afin d'optimiser les traitements de patients déjà fragilisés par leur maladie, il est primordial de s'interroger sur le risque d'interaction médicamenteuse avant toute coprescription d'une TCO et d'un ATI, afin d'adapter les posologies et de prévenir la iatrogénie. Dans le but de s'assurer que chaque patient reçoit la dose optimale aboutissant à une concentration sanguine en zone thérapeutique, le médicament de TCO ou l'ATI peuvent être mesurés dans le sang par les laboratoires de biologie médicale. En plus des interactions liées à la pharmacocinétique des TCO, la prudence est nécessaire vis-à-vis du risque de torsade de pointes, qui est maximisé lors de l'association d'une TCO et d'un ATI, association qui allonge l'intervalle QT. ■

C. Tron déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

## Références bibliographiques

1. Carcelero E et al. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(3):403-20.
2. Teo YL et al. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(2):241-53.
3. Van Leeuwen RWF et al. Drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e315-26.
4. Gay C et al. 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.
5. Van Leeuwen RWF et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1309-14.
6. Badowski ME et al. Oral oncolytic and antiretroviral therapy administration: dose adjustments, drug interactions, and other considerations for clinical use. *Drugs Context* 2019;8:212550.
7. Keller KL et al. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(2):110-5.
8. Husaarts KGAM et al. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835918818347.
9. DDI-predictor. Quantitative prediction of drug drug interactions – DDI-predictor academic version. <https://www.ddi-predictor.org/> (consulté le 7 janvier 2019).
10. Liverpool HIV Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (consulté le 7 janvier 2019).
11. Liverpool HEP Interactions. <https://www.hep-drug-interactions.org/> (consulté le 7 janvier 2019).
12. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool. <https://cancer-druginteractions.org/> (consulté le 7 janvier 2019).