



**HAL**  
open science

# Développement et validation d'une méthode de dosage du cabozantinib : quelle place pour le suivi thérapeutique pharmacologique chez le patient atteint de cancer du rein ?

Florent Ferrer

## ► To cite this version:

Florent Ferrer. Développement et validation d'une méthode de dosage du cabozantinib : quelle place pour le suivi thérapeutique pharmacologique chez le patient atteint de cancer du rein ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02958883

**HAL Id: dumas-02958883**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02958883v1>**

Submitted on 6 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE  
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE –  
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 02 Octobre 2020

Par M. Florent FERRER  
Né le 30 août 1993 à Béziers (34)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UNE METHODE DE DOSAGE DU  
CABOZANTINIB : QUELLE PLACE POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE  
PHARMACOLOGIQUE CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE CANCER DU REIN?**

----oOo----

**JURY :**

Président : Pr Joseph CICCOLINI (directeur de thèse)

Membres: Dr Bertrand POURROY

Dr Jean-Laurent DEVILLE

Dr Litaty MBATCHI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,  
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-  
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,  
Pharmacien titulaire

Mme Florence  
LEANDRO, Pharmacien  
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM  
de l'Assurance Maladie Mme Clémence TABELLE,  
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury :**

**A monsieur le Professeur Joseph CICCOLINI,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de diriger mes recherches.

Merci pour votre soutien, votre disponibilité, votre bienveillance et votre énergie débordante.

Travailler avec vous m'a énormément appris et fût une expérience des plus enrichissantes.

Vous m'avez transmis votre goût de la pharmacocinétique et de la recherche. En souhaitant pouvoir continuer à collaborer avec vous pour longtemps.

J'espère vous avoir convaincu par la pertinence et la qualité de mon travail. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur le Docteur Bertrand POURROY,**

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Travailler avec toi fût une chance et un réel plaisir.

Merci pour ta bienveillance, ta joie de vivre et ton amitié.

Trouve ici le témoignage de mes sincères remerciements et de toute mon amitié.

**A monsieur le Docteur Jean-Laurent DEVILLE,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. J'espère vous avoir convaincu par la pertinence et la qualité de ce travail. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A madame le Docteur Litaty MBATCHI**

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer la pertinence et la qualité de mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

## **A ma famille et amis :**

A mes parents, ces quelques mots ne pourront exprimer toute la gratitude que j'ai pour vous. Merci pour votre soutien indéfectible au cours de toutes ces années et pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. Vous avez su me donner le goût de l'effort et du travail bien fait et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Ce travail marque l'achèvement d'une partie importante de ma vie mais témoigne également de tout ce que vous avez réalisé pour moi depuis le premier jour. Sans vous à mes côtés, ceci n'aurait jamais été possible.

A mon frère, sans t'en rendre compte tu as intimement participé à ce projet. Tu me permets de garder mon cap et de traverser les étapes les unes après les autres tout en gardant un optimisme certain. Tu es exceptionnel, ne change jamais.

A mes deux merveilleuses grands-mères, merci pour tout. Merci d'être toujours présentes pour moi et pour tous les moments de bonheur que je passe à vos côtés. Vous êtes extraordinaires.

A mes deux grands-pères,

Pépé, merci pour tous les souvenirs heureux que tu m'as laissé. Je suis certains que tu aurais été fier de moi.

Papi, cela faisait des années que nous parlions de ce moment et voilà que nous y sommes enfin arrivés.

Merci pour tout. Tu as toujours été présent pour moi et m'as toujours soutenu dans mes divers projets. Tu es un grand père fantastique. Cette thèse t'est entièrement dédiée et rien au monde n'aurait pu me rendre plus fier que de la soutenir à tes cotés.

A Jennifer, merci pour ton amour, ton soutien, ta compréhension et ton accompagnement depuis la genèse de cette aventure. Chaque jour tu égayes mon quotidien et je suis heureux de pouvoir passer cette étape si importante avec toi à mes côtés.

A mon oncle et parrain, merci pour tous nos moments de complicité et pour avoir toujours été présent pour moi.

A tout le reste de ma famille, merci pour votre soutien, votre présence et l'intérêt que vous portez à mon travail depuis le début.

A mes amis d'enfance et de toujours (Clément. B, Clément. F, Robin, Lucas, Cyril, Amélie, Margot, Pierre, Fragno, Marion). Je tenais à vous remercier pour tous les moments de bonheur exceptionnel que je passe et que j'ai pu vivre à vos côtés. Nous avons tous parcouru un beau chemin depuis le collège et je suis heureux de pouvoir partager ce moment si marquant pour moi avec vous.

A Vincent et Quentin, merci pour votre amitié, votre soutien indéfectible et tous nos bons moments partagés. La rédaction simultanée de nos trois thèses ainsi que leurs soutenances à la suite resteront un souvenir mémorable.

Au Scooby gang (Emma, Marie, Benjamin, Bertrand et Théau), merci pour votre amitié et pour tous nos bons moments passés ensemble et ceux à venir. La grande époque d'Oncopharma restera dans les annales.

A toutes les personnes du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, merci de m'avoir si bien accueilli lors de mes différents passages et de m'avoir permis de réaliser ce travail. Vous avez été une équipe formidable. Mention spéciale à Laetitia.

A Madeleine, pour ta gentillesse, ta patience et toute la disponibilité dont tu as fait preuve. Merci de m'avoir tant appris sur la chromatographie. Sans toi tout ce travail n'aurait pas été possible.

A tous les lecteurs de cette thèse pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>20</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>24</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>25</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE 1 : ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Etat des lieux du cancer en France métropolitaine .....</b>	<b>28</b>
a. Etymologie et définition du cancer <sup>1</sup> .....	28
b. Données épidémiologiques <sup>2,3</sup> .....	29
c. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité du cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 .....	30
i. Estimations nationales de l'incidence du cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 <sup>3</sup> .....	30
ii. Estimations nationales de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 <sup>3</sup> .....	30
d. Les soins en cancérologie en 2017 .....	31
i. Activité globale <sup>2</sup> .....	31
ii. Chirurgie <sup>2</sup> .....	31
iii. Chimiothérapie <sup>2</sup> .....	31
e. Les dépenses de santé liées au cancer <sup>2</sup> .....	31
<b>2. Le cancer du rein.....</b>	<b>33</b>
a. Données épidémiologiques.....	33
b. Facteurs de risque.....	35
i. Les principaux facteurs de risque .....	35
1. L'âge.....	35
2. Le sexe.....	35
3. Le tabac .....	35
4. L'obésité.....	38
5. L'hypertension artérielle .....	39
6. L'atrophie du rein chez les patients dialysés .....	40
7. Les prédispositions héréditaires .....	41
c. Les autres facteurs de risque avérés .....	43
d. Les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels suspectés <sup>7</sup> .....	44

e.	Anatomopathologie .....	44
f.	Les principales voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein.....	48
i.	La voie VHL-HIF-VEGF <sup>28</sup> .....	48
ii.	La voie PI3K-Akt-mTOR <sup>28</sup> .....	50
iii.	Les voies de l'EGF et des MAP Kinases <sup>28</sup> .....	51
g.	Diagnostic.....	52
i.	Circonstances diagnostiques.....	52
ii.	Interrogatoire et examen clinique .....	52
iii.	L'imagerie à visée diagnostique .....	52
1.	L'échographie.....	52
2.	La Tomodensitométrie (TDM) <sup>31,32</sup> .....	53
3.	L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	53
iv.	Examens biologiques <sup>31,32</sup> .....	53
v.	Confirmation du diagnostic par biopsie percutanée .....	54
vi.	Classification et facteurs pronostiques du cancer du rein.....	55
1.	Classification UICC TNM 2017 <sup>31,32,34,35</sup> .....	55
2.	Les scores morphométriques <sup>36</sup> .....	57
a.	Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification (PADUA) <sup>36,37</sup> .....	58
b.	Score morphométrique R.E.N.A.L <sup>36,38</sup> .....	59
c.	C-index <sup>36,39</sup> .....	60
3.	Facteurs pronostiques .....	61
4.	Systèmes pronostiques.....	62
h.	Prise en charge.....	64
i.	Cancer du rein localisé .....	65
1.	Tumeurs du rein <4cm.....	65
a.	Néphrectomie .....	65
b.	Les traitements thermo-ablatifs <sup>31,32</sup> .....	66
2.	Tumeurs localisées de plus de 4cm .....	66
3.	Cancer du rein localement avancé .....	67
ii.	Cancer du rein métastatique .....	69
1.	Place de la néphrectomie cytoréductrice .....	69
2.	Traitement médicamenteux du cancer du rein métastatique (carcinome rénal à cellules claires métastatiques) .....	69
a.	Classification pronostiques au stade métastatique <sup>32</sup> .....	69
b.	Prise en charge médicamenteuse .....	70
i.	Carcinome rénal à cellules claires : 1ère ligne .....	72
ii.	Carcinome rénal à cellules claires : 2 <sup>ème</sup> ligne .....	72

iii.	Carcinome rénal à cellules claires : 3 <sup>ème</sup> ligne .....	73
iv.	Carcinome rénal non à cellules claires .....	74
i.	Essais cliniques en cours .....	74
<b>3.</b>	<b>Le cabozantinib (Cabometyx®) .....</b>	<b>75</b>
a.	Résumé caractéristique du produit (RCP) .....	75
i.	Mécanisme d'action <sup>58</sup> .....	75
ii.	Forme pharmaceutique <sup>58</sup> .....	76
iii.	Indication thérapeutique <sup>58</sup> .....	76
iv.	Posologie <sup>58</sup> .....	77
v.	Effets indésirables <sup>58</sup> .....	78
vi.	Données pharmacocinétiques <sup>58</sup> .....	80
1.	Absorption .....	80
2.	Distribution .....	80
3.	Métabolisme .....	80
4.	Élimination .....	80
vii.	Populations particulières <sup>58</sup> .....	81
viii.	Laboratoire de commercialisation et prix <sup>58</sup> .....	81
b.	Les grandes études sur le cabozantinib dans le cancer du rein métastatique.....	82
i.	Étude METEOR <sup>58-60</sup> .....	82
ii.	Étude CABOSUN <sup>58,61,62</sup> .....	85
iii.	Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis <sup>62,63</sup> .....	88
c.	Demande d'autorisation de mise sur le marché.....	90
i.	Dossier d'AMM 2017 : « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) » <sup>60</sup> .....	90
ii.	Dossier d'AMM 2019 : « Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement » <sup>62</sup> .....	91
d.	Essais cliniques en cours sur le cabozantinib .....	92



<b>PARTIE 2 : L'INTERET DU SUIVI THERAPEUTIQUE DANS LES THERAPIES CIBLEES.....</b>	<b>93</b>
<b>1. Les thérapies ciblées orales ; une rupture technologique en oncologie.....</b>	<b>93</b>
<b>2. Notions économiques.....</b>	<b>94</b>
<b>3. Relation concentrations effet des thérapies ciblées .....</b>	<b>94</b>
<b>4. Variabilité pharmacocinétique : pourquoi les doses standards ne conviennent pas forcément à l'ensemble des patients. ....</b>	<b>96</b>
a. Sources de variabilité interindividuelle .....	97
i. L'observance .....	97
ii. Absorption.....	99
iii. Distribution.....	101
iv. Métabolisme et élimination .....	102
b. Sources de variabilité intraindividuelle / interactions médicamenteuses .....	103
i. Impact du pH sur la biodisponibilité .....	103
ii. Interactions médicamenteuse avec les transporteurs .....	104
iii. Interactions médicamenteuses au niveau des CYP450.....	104
iv. Interactions liées à l'alimentation et la phytothérapie .....	105
v. Interaction avec le tabac .....	106
<b>5. Quelle place pour le suivi thérapeutique en oncologie ?.....</b>	<b>107</b>
<b>6. Critères nécessaires à la réalisation du suivi thérapeutique<sup>121</sup> .....</b>	<b>108</b>
a. Absence d'un biomarqueur facilement mesurable pour évaluer l'efficacité du traitement	108
b. Un traitement au long court.....	109
c. L'existence d'une méthode de dosage validée .....	109
d. L'existence de relations exposition-réponse objectives .....	109
e. Une grande variabilité pharmacocinétique au niveau de l'exposition.....	109
f. Un index thérapeutique étroit .....	110
g. Adaptations posologiques possibles .....	110
<b>7. Les techniques de dosages requises pour conduire le STP .....</b>	<b>111</b>
<b>8. Quelles autres méthodes sont disponibles concernant les adaptations de posologie et la personnalisation des traitements ? .....</b>	<b>112</b>
a. Phenotype-guided dosing .....	112
b. Genotype-guided dosing.....	113
c. Toxicity-driven dosing .....	114

<b>PARTIE 3: TRAVAUX PERSONNELS .....</b>	<b>115</b>
<b>Article: A simple and rapid liquid chromatography-mass spectrometry method to assay cabozantinib in plasma: Application to therapeutic drug monitoring in patients with renal cell carcinoma. ....</b>	<b>115</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>115</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>124</b>
<b>PARTIE 4 : CONCLUSION .....</b>	<b>126</b>
<b>PARTIE 5 : PERSPECTIVES .....</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>128</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ABC** : ATP-Binding cassette

**AGP** :  $\alpha$ -1- glycoprotéine acide

**ARN** : Acide ribonucléique

**AUC** : Area under the curve

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer

**Cmin** : Concentration résiduelle

**EGF** : Endothelial growth factor

**EGFR** : Endothelial growth factor receptor

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography

**HT** : Hors taxe

**IDMC** : International Metastatic RCC Database Consortium

**IMC** : Indice de masse corporel

**INF-alpha** : Interféron - alpha

**IPP** : Inhibiteur de la pompe à protons

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ITK** : Inhibiteur tyrosine kinase

**LCMS-MS** : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

**mRCC** : Metastatic renal cell carcinoma

**MSKCC** : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**NCR** : Néphrectomie cytoréductrice

**OMS** : Organisme mondial de la santé

**PD** : Pharmacodynamie

**PK** : Pharmacocinétique

**pKa** : Constante d'acidité

**SG** : Survie globale

**SLC** : Solute carrier

**SNP** : Single nucleotide polymorphism

**SSP** : Survie sans progression

**STP** : Suivi thérapeutique pharmacologique

**TSM** : Taux standardisé à la population mondiale

**UPLC** : Ultra Performance Liquid Chromatography

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**VRGFR** : Vascular endothelial growth factor receptor

## GLOSSAIRE

**Adénocarcinome :** Tumeur maligne épithéliale dont l'aspect morphologique reproduit, de façon plus ou moins fidèle et différenciée, la structure d'un tissu glandulaire.

**Adénopathie :** Affection des nœuds (ganglions) lymphatiques superficiels et profonds se traduisant par une augmentation anormale de leur volume.

**Adiponectine :** Hormone protéinique de 247 acides aminés, sécrétée par les adipocytes, et favorisant la croissance des cellules adipeuses et augmentant leur sensibilité à l'insuline.

**Anatomopathologie :** Spécialité médicale qui consiste à examiner les organes, les tissus ou les cellules, pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie.

**Angiogenèse :** Ensemble de phénomènes qui concourent au développement du système vasculaire.

**Angiomyolipome rénal :** Tumeur mésoenchymateuse bénigne du rein, de structure histologique complexe, qui peut se révéler ou se compliquer par des hémorragies rétro-péritonéales, et peut s'insérer dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

**Apoptose :** Processus de mort cellulaire « naturelle », sans réaction inflammatoire, caractérisée par une fragmentation de l'ADN et une condensation de la chromatine.

**Caryotype :** Aspect morphologique des chromosomes d'un individu établi par une analyse cytogénétique de leur forme et de leur nombre.

**Clairance :** La clairance pour une substance est mesurée par le rapport entre le débit urinaire de cette substance par minute à sa concentration dans le plasma sanguin.

**Crise blastique :** Terme évolutif de la leucémie myéloïde chronique (LMC), caractérisé par l'apparition dans le sang et la moelle osseuse de blastes leucémiques.

**Cycle entéro-hépatique :** Voie anatomophysiologique suivie par certaines molécules sécrétées par le foie dans la bile, présentes dans l'intestin et réabsorbées en totalité ou en partie par la muqueuse intestinale, d'où elles retournent au foie par la veine porte.

**Cytotoxique :** Substance médicamenteuse capable de s'opposer à la division cellulaire et de tuer les cellules.

**Emonctoire :** Organe qui élimine les déchets du métabolisme.

**Endothélium :** Epithélium pavimenteux simple constituant la bordure interne des vaisseaux sanguins permettant le passage des fluides vers l'extérieur ou l'intérieur des vaisseaux et, entre les cellules, la diapédèse des lymphocytes et des monocytes.

**Facteur de risque:** Un facteur de risque concerne tout ce qui augmente les chances de contracter une maladie.

**Hamartome :** Un hamartome est une malformation due à une anomalie du développement avant la naissance. Il se signale au microscope par la présence dans l'organe d'une petite zone contenant des tissus qui ont, par eux-mêmes, un aspect normal mais sont disposés et associés de manière anarchique, ce qui leur enlève tout rôle fonctionnel.

**Hématurie :** Présence de sang dans les urines.

**Histologie :** Science biologique étudiant l'anatomie microscopique des tissus, leur composition chimique et leurs propriétés fonctionnelles.

**Hypoxie :** Insuffisance d'alimentation en oxygène des tissus.

**Iatrogénie médicamenteuse :** Conséquences néfastes d'un traitement médicamenteux prescrit par un médecin.

**Immunochimie :** Partie de la chimie qui étudie les réactions liées à la formation d'anticorps et à l'installation des états d'immunité.

**Incidence :** Nombre de cas nouveaux d'une maladie, de personnes atteintes ou de tout autre événement recensé, survenant dans une population et/ou une région pendant un temps donné.

**Ischémie chaude :** En transplantation d'organes, durée séparant l'interruption du flux circulatoire dans l'organe prélevé et le conditionnement de celui-ci par la perfusion du liquide de conservation.

**Lymphangiogénèse :** Assemblage de cellules endothéliales à l'origine de la formation des vaisseaux lymphatiques.

**Mutation germinale :** Mutation héréditaire, transmise par les gamètes et apparaissant dans la descendance.

**Néphrectomie** : Ablation chirurgicale d'un rein.

**Néphroblastome** : Tumeur embryonnaire maligne du rein, qui survient surtout chez l'enfant, en moyenne vers 3 ans, mais qui peut exister chez l'adolescent et l'adulte.

**Néphrome mésoblastique** : Tumeur rénale rare observée dans les 6 premiers mois de la vie de l'enfant, bien limitée, constituée de tubes, de fibres conjonctives et musculaires matures et bien différenciés.

**Néphron** : Unité anatomique et fonctionnelle du rein qui forme l'urine.

**Pénétrance** : En génétique, fréquence et/ou intensité avec lesquelles un caractère est exprimé dans un génotype ou une population.

**Pharmacodynamie** : Branche de la pharmacologie qui étudie en fonction du temps et des doses les différents effets et les mécanismes d'action des médicaments sur les systèmes, organes, tissus et cellules des êtres vivants.

**Polyglobulie** : Augmentation anormale du volume qu'occupent les hématies dans le sang.

**Pression artérielle diastolique** : Pression artérielle exercée pendant le temps diastolique (relâchement des muscles cardiaques) du rythme cardiaque.

**Pression artérielle systolique** : Pression artérielle exercée pendant le temps systolique (contraction des muscles cardiaques) du rythme cardiaque.

**Prévalence** : En épidémiologie, nombre total de cas d'une maladie donnée ou de tout autre événement (accident, etc.) existant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, au cours d'une période de temps définie ou à un instant défini.

**Prix faciaux** : Prix affiché par le vendeur hors promotions.

**Sarcopénie** : Diminution du nombre et du volume des fibres musculaires pouvant aboutir à une réduction, voire à une insuffisance de la masse musculaire conduisant à une altération de la force musculaire et des performances physiques.

**Survie globale** : Correspond à un concept de survie nette. La survie globale à 5 ou à 10 ans correspond à la proportion de patients survivants 5 ou 10 ans après la date de diagnostic, quelle que soit la cause possible du décès (cancer ou autre cause).

**Survie sans progression :** Durée entre l'instauration d'un traitement et l'aggravation de la maladie

**Syndrome paranéoplasique :** Ensemble de manifestations morbides survenant parfois au cours de l'évolution de certains cancers et qui ne sont pas dues à un envahissement ou à la compression par la tumeur primitive ou l'une de ses métastases.

**Thrombopénie :** Diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 150 000 par mm<sup>3</sup> de sang circulant, par défaut de production médullaire ou hyperdestruction périphérique par le système macrophagique (essentiellement au niveau de la rate et du foie).

**Transmission autosomique dominante :** Une maladie génétique est dite de transmission autosomique dominante quand l'allèle morbide (version « malade », mutée du gène en cause) est sur un chromosome non sexuel (ni X, ni Y) ou que la présence d'un seul allèle morbide est suffisante pour que la maladie s'exprime.

**Transmission autosomique récessive :** Un caractère génétique est dit à transmission autosomique récessive quand le gène impliqué est porté par un autosome (chromosome non sexuel, ni X, ni Y chez les organismes à système XY de détermination sexuelle) ou que le phénotype associé de ce caractère est récessif (la présence de deux allèles identiques est indispensable pour que le caractère s'exprime).

**TSM (taux d'incidence / mortalité standardisé à la population mondiale) :** Le taux d'incidence ou le taux de mortalité calculé est alors appelé taux d'incidence ou de mortalité standardisé au niveau mondial. Il est normalement exprimé sous forme d'un nombre de cas pour 100 000 personnes.

**Varicocèle :** Dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique, alimentée par la colonne de sang refluant de la veine spermatique.

**Voie parentérale :** Qualifie une autre voie que la voie digestive, le plus souvent la voie veineuse.



## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Classification TNM 2017 .....	56
<b>Tableau 2</b> : Preoperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical (PADUA) classification .....	58
<b>Tableau 3</b> : Score morphométrique R.E.N.A.L. ....	59
<b>Tableau 4</b> : Résumés des facteurs pronostiques du cancer du rein .....	61
<b>Tableau 5</b> : Modèle pronostic du MSKCC (ou modèle de Motzer) .....	63
<b>Tableau 6</b> : Modèle pronostic de l'IMDC (ou modèle de Heng) .....	63
<b>Tableau 7</b> : Recommandation du RCP pour adaptation des doses en cas d'effets indésirables .....	77
<b>Tableau 8</b> : Effets indésirables du cabozantinib .....	78-79
<b>Tableau 9</b> : Résumé des conclusions de la HAS concernant la demande de mise sur le marché du Cabometyx® dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) » .....	90
<b>Tableau 10</b> : Résumé des conclusions de la HAS concernant la demande de mise sur le marché du Cabometyx® dans l'indication suivante : « Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement » .....	91

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Evolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) ainsi que des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine.....	34
<b>Figure 2</b> : Survie dans le cancer du rein en fonction du statut tabagique des patients.....	36
<b>Figure 3</b> : Survie globale en fonction du statut tabagique des patients.....	36
<b>Figure 4</b> : Incidence du carcinome à cellules rénales en fonction des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC).....	38
<b>Figure 5</b> : Risque relatif de cancer du rein en fonction des valeurs de pression artérielle systolique (A) et diastolique (B).....	39
<b>Figure 6</b> : Maladie kystique rénale acquise.....	40
<b>Figure 7</b> : Voie moléculaire VHL-HIF-VEGF impliquée dans la carcinogénèse rénale....	49
<b>Figure 8</b> : Voie moléculaire PI3K-AkT-mTOR impliquée dans la carcinogénèse rénale..	50
<b>Figure 9</b> : Voies moléculaires de l'EGF et des MAP Kinases impliquées dans la carcinogénèse rénale.....	51
<b>Figure 10</b> : Méthode de calcul du C-Index.....	60
<b>Figure 11</b> : Etude ASSURE : Survie sans maladie (A) et survie globale (B) dans un bras haut risque du carcinome rénal à cellules claires.....	67
<b>Figure 12</b> : Etude S-TRAC : Survie sans maladie.....	68
<b>Figure 13</b> : Evolution des traitements disponibles dans le cancer du rein.....	70
<b>Figure 14</b> : Evolution de la survie sans progression dans le cancer du rein.....	71
<b>Figure 15</b> : Mécanisme d'action du cabozantinib.....	75
<b>Figure 16</b> : Présentation des différents flacons et comprimés de Cabometyx®.....	76
<b>Figure 17</b> : Etude de la survie sans progression du cabozantinib versus évérolimus.....	83
<b>Figure 18</b> : Etude de la survie globale du cabozantinib versus évérolimus.....	83

<b>Figure 19</b> : Etude de la survie sans progression du cabozantinib versus sunitinib.....	86
<b>Figure 20</b> : Etude de la survie globale du cabozantinib versus sunitinib.....	86
<b>Figure 21</b> : Etude de la survie sans progression et de la survie globale entre le cabozantinib et les « standard of care » en fonction des groupes de risque observés.....	89

## INTRODUCTION

Le suivi thérapeutique pharmacologique bien que très présent en pratique courante dans divers domaines tels que l'antibiothérapie ou encore le suivi de greffe, reste cependant très discret quant à son utilisation en oncologie, notamment dans le suivi des thérapies ciblées orales. Nonobstant, de surcroît à des patients fragiles présentant des terrains propices aux interactions médicamenteuses et au développement d'effets indésirables pouvant impacter négativement leur qualité de vie ainsi que l'efficacité de leur prise en charge ; s'additionne le fait que ces molécules présentent, pour une grande majorité, un profil de toxicité préoccupant. A la vue de ce contexte, le développement et le recours, en pratique clinique de routine, à des techniques de suivi thérapeutique associés à des notions de « PK guided dosing » pourrait se révéler cliniquement pertinent dans un but de limitation de l'apparition des effets indésirables sévères et d'une amélioration de l'efficacité du traitement.

L'objectif de nos travaux était de développer des outils dédiés à l'individualisation des schémas thérapeutiques du cabozantinib (Cabometyx®) dans le carcinome rénal à cellules claires en situation métastatique. Ainsi nous avons mis au point et validé selon les guidelines de l'European Medicines Agency (EMA) une nouvelle technique bio analytique permettant de monitorer les concentrations plasmatiques en cabozantinib et d'implémenter un suivi thérapeutique pharmacologique en pratique clinique de routine.

# **PARTIE 1 : ETAT DES CONNAISSANCES**

## **1. Etat des lieux du cancer en France métropolitaine**

### **a. Etymologie et définition du cancer<sup>1</sup>**

Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme « cancer / cancri » signifiant crabe, et est apparenté au grec « κρκινος », « karkinos ».

C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui, le premier, compara le cancer à un crabe en raison de la ressemblance des tumeurs du sein avec l'animal, lorsque ces dernières s'étendent à la peau. Cette comparaison fût reprise ultérieurement par Galien (131-201 après J-C) dans son traité sur tumeurs décrivant avec beaucoup de précision le cancer du sein.

Le cancer est une maladie ayant pour cause une multiplication excessive, anarchique et anormale de certaines cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation assurant le développement harmonieux de l'organisme.

En se multipliant de façon anarchique, les cellules donnent naissance à des masses tumorales de plus en plus grosses qui se développent en envahissant le tissu normal avoisinant. Les tumeurs possèdent un fort potentiel évolutif qui diffère selon qu'elles soient bénignes ou malignes. Les cellules cancéreuses peuvent essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur appelée métastase, ou circuler sous forme libre.

On distingue 3 stades dans la survenue d'un cancer :

- Le stade localisé : la tumeur reste à l'intérieur de l'organe d'origine.
- Le stade localement avancé : la tumeur franchit l'enveloppe de l'organe d'origine pour envahir les organes voisins.
- Le stade de métastases : des tumeurs se développent au sein d'autres organes situés à distance de la tumeur primitive.

## **b. Données épidémiologiques<sup>2,3</sup>**

La prévalence totale en 2017, concernant le nombre de personnes de 15 ans ou plus, en vie et ayant eu un cancer au cours de leur vie, est de l'ordre de 3.8 millions (1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes).

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers, toutes localisations confondues, a été estimé à 382 000 (204 600 (53.6%) chez l'homme et 177 400 (46.4%) chez la femme) avec des taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM) de 330.2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 274.0 chez la femme, avec un ratio homme/femme égal à 1.2.

Chez l'homme, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal restent les plus fréquents avec 50 430 (2015), 31 231 (2018), 23 216 (2018) nouveaux cas estimés respectivement.

Chez la femme, ce sont le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon qui sont les plus fréquemment retrouvés avec 58 459 (2018), 20 120 (2018), 15 132 (2018) nouveaux cas estimés respectivement.

En termes de mortalité, le cancer est responsable chaque année de près de 157 400 décès (estimé en 2018) (89 600 (56.9%) chez l'homme et 67 800 (43.1%) chez la femme). Les taux de mortalité standardisés sont de 123.8 pour 100 000 personnes-années chez les hommes contre 72.2 chez les femmes avec un ratio hommes/femmes égal à 1.7.

Concernant l'âge médian de décès, celui-ci a été évalué à 73 ans chez l'homme contre 77 ans chez la femme.

Selon les estimations, les cancers les plus mortels en France métropolitaine en 2018 sont, chez l'homme, le cancer du poumon (22 761 décès), le cancer colorectal (9209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès). En comparaison, chez la femme, les cancers les plus incriminés sont le cancer du sein (12 146 décès), le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès).

### **c. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité du cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018**

#### **i. Estimations nationales de l'incidence du cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018<sup>3</sup>**

Une augmentation de 65% des nouveaux cas de cancers en France a été observée chez l'homme entre 1990 et 2018 (124 000 vs 204 600 nouveaux cas estimés). Cette hausse a été plus marquée chez les femmes avec une augmentation de l'ordre de 93% du nombre de nouveaux cas sur cette même période (91 800 vs 177 400 nouveaux cas).

Cet accroissement de l'incidence des cancers serait essentiellement lié, chez l'homme, à l'augmentation de la population (20%) et à son vieillissement (39%) entre 1990 et 2018. La part directement imputable à l'augmentation du risque de cancer lui-même ne serait quant à elle que de 6% sur cette même période.

Chez la femme, le constat est tout autre. En effet, l'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer entre 1990 et 2018 serait lié à 25% à l'augmentation de la population, à 23% au vieillissement de la population tandis que la part attribuable à l'augmentation du risque de cancer serait alors de l'ordre de 45%.

L'étude des taux d'incidence standardisés sur la période 1990-2018 montre une stabilité chez l'homme avec une variation annuelle moyenne de + 0.1%. A l'inverse on observe une augmentation de + 1.1% par an chez la femme, notamment due à une hausse de l'incidence du cancer du poumon (+ 5.3% /an) et, à un degré moindre, à la poursuite de celle du cancer du sein.

#### **ii. Estimations nationales de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018<sup>3</sup>**

En termes de mortalité, sur la période 1990-2018, une augmentation de l'ordre de 6% a été mise en évidence chez l'homme (84 400 vs 89 600 décès) contre 26% chez la femme (54 000 décès vs 67 800).

Cette hausse du nombre de décès serait essentiellement imputable à l'augmentation de la population (12% chez l'homme vs 17% chez la femme) ainsi qu'à son vieillissement (48%

chez l'homme vs 34% chez la femme) tandis que la part de décès directement liée au cancer serait en recul de -54 % chez l'homme et de -25 % chez la femme.

L'étude des taux de mortalité standardisés démontre une diminution plus marquée chez l'homme que chez la femme pour cette période (-1.8 % par an en moyenne contre -0.8 %).

#### **d. Les soins en cancérologie en 2017**

##### **i. Activité globale<sup>2</sup>**

Lors de l'année 2017, près de 1.2 millions de personnes ont été hospitalisées (+ 10% par rapport à 2012) et près de 7.3 millions d'hospitalisations ont été recensées en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer.

L'activité en cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale avec 48.8% des séances, 9.8% des hospitalisations ambulatoires et 13.8% des hospitalisations.

##### **ii. Chirurgie<sup>2</sup>**

Une augmentation des actes chirurgicaux de + 9.6% a été observée entre 2012 et 2017. 465 643 interventions ont été pratiquées durant l'année 2017 dont plus d'un quart (28.5 %) en ambulatoire.

##### **iii. Chimiothérapie<sup>2</sup>**

La chimiothérapie représente près de 40.8% de l'activité totale en cancérologie et est assurée à plus de 50% par les centres hospitaliers publics (29,3% pour les CH et 23,5% pour les CH-R). En 2017 elle a représenté 2 709 710 séances et 256 980 séjours hospitaliers.

#### **e. Les dépenses de santé liées au cancer<sup>2</sup>**

Les dépenses de santé relatives à la prise en charge du cancer sont en perpétuelle progression. En 2017 les hospitalisations ont représenté à elles seules près de 6 milliards d'euros de dépenses. En outre, les dépenses relatives aux molécules anticancéreuses facturées en sus des prestations d'hospitalisations de courts séjours ont été évaluées à 2 milliards d'euros, soit une hausse de + 0.2% par rapport 2016. Les molécules anticancéreuses représentent plus de la moitié (56.4%) du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus dans le secteur



public contre 85.5% dans le secteur privé. En parallèle les thérapies ciblées et l'immunothérapie représentent quant à elles, respectivement, 38% et 40.1% des dépenses d'anticancéreux dans le secteur public et 60.9% et 21.7% dans le secteur privé.

## 2. Le cancer du rein

### a. Données épidémiologiques

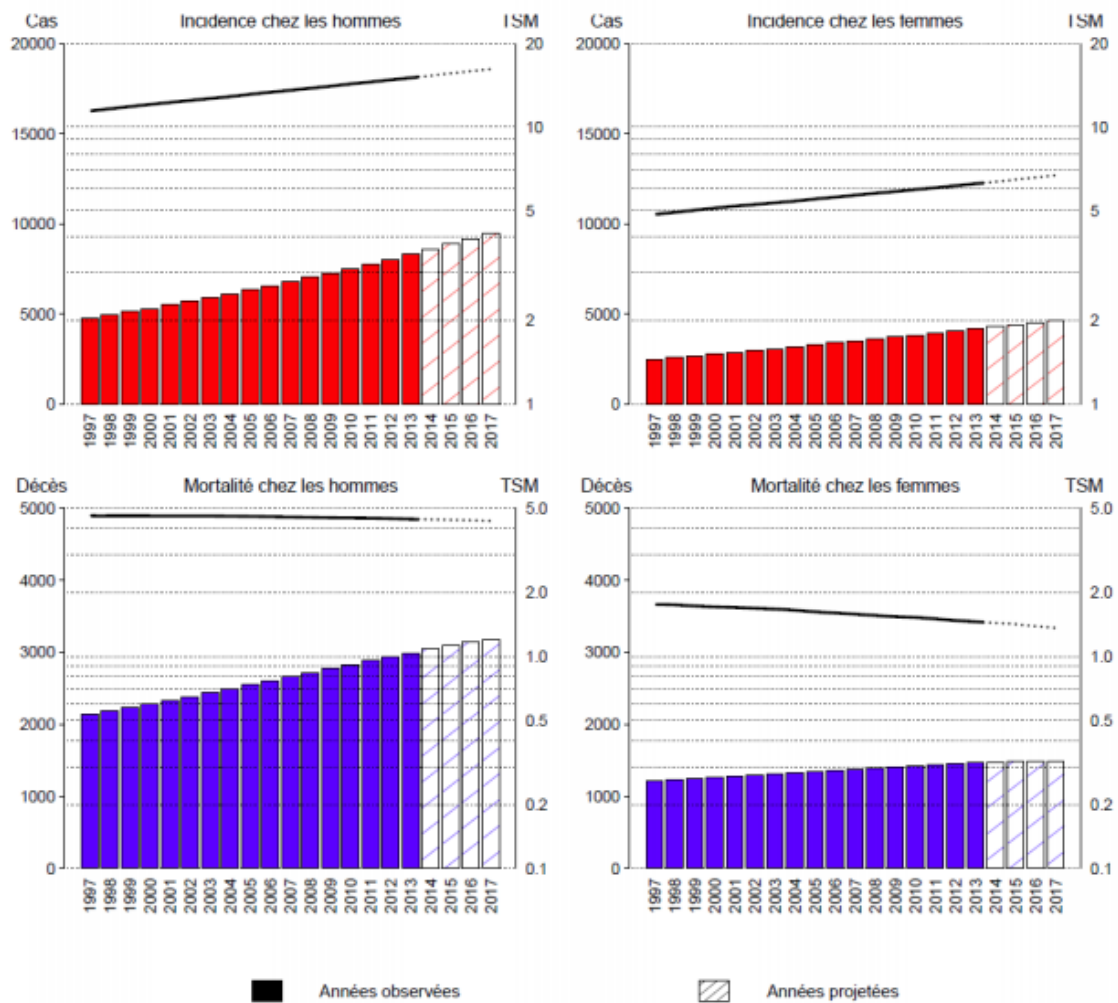
Le cancer du rein représente près de 4% de l'ensemble des cancers, ce qui en fait une maladie relativement rare. Il se place au 3<sup>ème</sup> rang des cancers urologiques chez l'homme et au premier rang chez la femme.

En 2018, 15 323 nouveaux cas de cancer du rein ont été mis en évidence (10 254 (66.9%) chez l'homme et 5 069 (33.1%) chez la femme) avec un taux d'incidence standardisé à 17.1 chez l'homme contre 7.1 pour la femme<sup>3</sup>.

Entre les années 1990 et 2018, une augmentation de l'incidence de l'ordre de + 1.7% par an chez l'homme et de + 1.4% par an chez la femme ont été mises en évidence dans le cancer du rein (Figure 1). Parmi les hypothèses avancées, cette augmentation d'incidence pourrait être liée à la consommation de tabac, à la prévalence croissante de l'obésité ou encore à l'absence d'amélioration notable dans le contrôle de l'hypertension artérielle<sup>4</sup>.

En termes de mortalité, le cancer du rein représente 3,6% des décès liés aux cancers. En 2018, 5 589 décès liés à un cancer du rein ont été recensés (3 818 décès chez l'homme et 1 771 décès chez la femme) avec un taux de mortalité standardisé de 5 chez l'homme contre 1,5 chez la femme<sup>5</sup> (Figure 1).

La diminution du taux de mortalité lors de ces 15 dernières années pourrait être la conséquence d'un diagnostic et d'une prise en charge plus précoce associé à l'apparition d'avancées thérapeutiques avec notamment l'avènement des thérapies ciblées orales aux cours des dernières années<sup>6</sup>.



**Figure 1** : Evolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) ainsi que des taux standardisés correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine<sup>6</sup>.

## **b. Facteurs de risque**

### **i. Les principaux facteurs de risque**

#### **1. L'âge**

Le cancer du rein est une maladie d'apparition et de découverte tardive. Bien qu'il puisse être retrouvé dans de rares cas chez des patients de moins de 40 ans, les âges moyens de survenue et de diagnostic se situent aux alentours de 60 et 65 ans<sup>7</sup>.

#### **2. Le sexe**

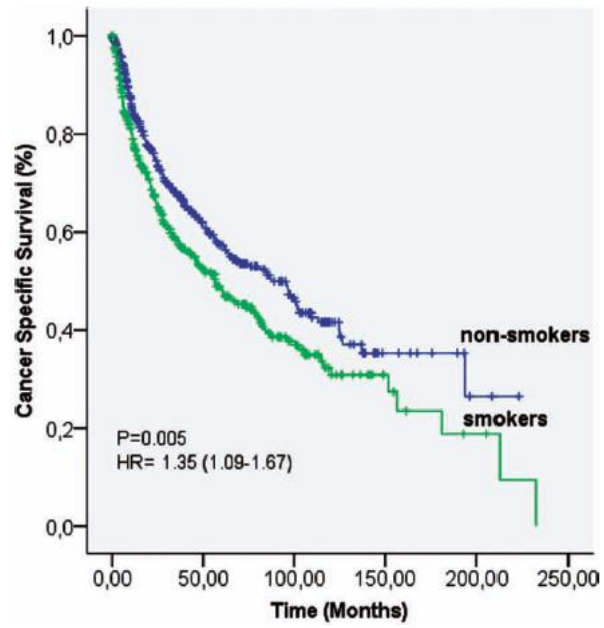
Comme nous avons pu l'observer précédemment concernant de l'incidence de la maladie, les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes par le cancer du rein.

#### **3. Le tabac**

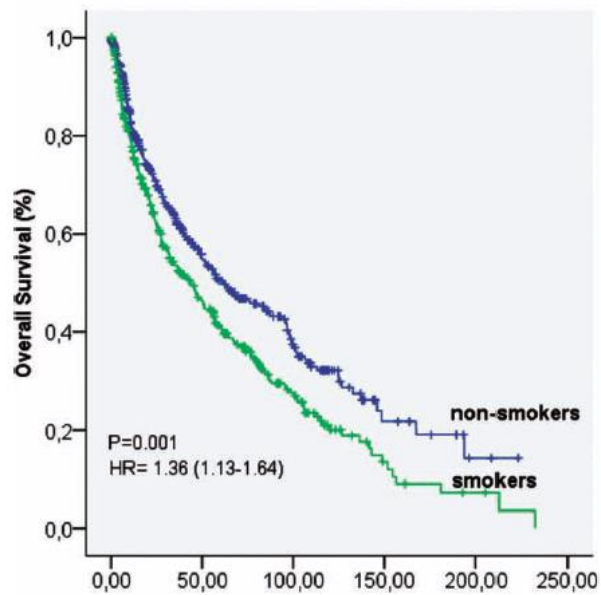
Le tabac est l'agent cancérigène le plus courant. En 2013 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à plus d'un milliard le nombre de fumeurs dans le monde et a évalué à près de 6 millions le nombre de décès liés au tabac<sup>8</sup>. Le cancer du rein, serait avec celui de la vessie, un des cancers les plus fréquemment lié à la consommation de tabac. Le tabagisme serait donc un facteur de risque impliqué dans 20 à 25% des cas de cancers du rein<sup>9</sup>.

Cumberbatch et al.<sup>10</sup>, ont mis en évidence que le risque de développer un cancer du rein était significativement supérieur chez les fumeurs en général (RR 1.31, 95% CI 1.22 – 1.40 ;  $I^2 = 60.8\%$ ,  $p < 0.001$ ) ; chez les fumeurs actifs (RR 1.36, 95% CI 1.19-1.56 ;  $I^2 = 73.7\%$ ,  $p < 0.001$ ) ; ainsi que chez les anciens fumeurs (RR 1.16, 95% CI 1.08 – 1.25 ;  $I^2 = 17.9\%$ ,  $p=0.2$ ) par rapport à une population de non-fumeurs.

Ils ont aussi démontré que le risque de décès d'un cancer du rein était plus élevé chez les fumeurs actifs (RR 1.37, 95% CI 1.19-1.59 ;  $I^2=21.6\%$ ,  $p=0.3$ ) par rapport aux non-fumeurs. En parallèle, Kroeger et al.<sup>11</sup> ont montré que le tabagisme était associé à une augmentation de 35% (HR, 1.35 ; 95% CI, 1.09 – 1.67 ; log-rank  $P = 0.005$ ) du risque de décès d'un cancer du rein (Figure 2). En effet après 5 ans, 86%  $\pm$  3% des fumeurs sont décédés contre seulement 75%  $\pm$  2% des non-fumeurs (log-rank  $P = 0.001$  pour la survie globale) (Figure 3).



**Figure 2** : Survie dans le cancer du rein en fonction du statut tabagique des patients<sup>11</sup>



**Figure 3** : Survie globale en fonction du statut tabagique des patients<sup>11</sup>

Ce risque suit une relation dose dépendante<sup>12,13</sup> et augmente avec la durée de l'exposition et le nombre de cigarettes fumées par jour. Selon la littérature, le risque relatif de développer un cancer du rein est augmenté de l'ordre de 1.6 (95% CI = 1.21 – 2.12) chez les hommes fumant 1 à 9 cigarettes par jour contre 2.03 (95% CI = 1.51-2.74) pour ceux fumant plus de 20 cigarettes par jour.

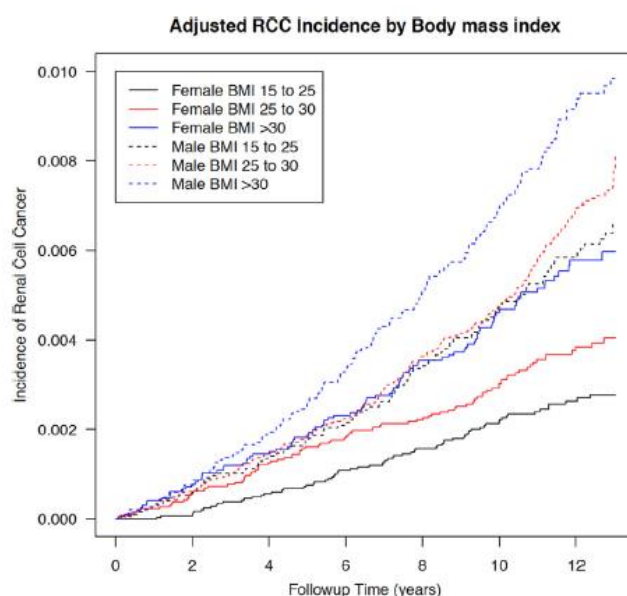
Il en va de même pour les femmes qui voient leur risque relatif passer de 0.98 (95% CI = 0.71 – 1.35) à 1.58 (95% CI = 1.14- 2.20) en fonction du nombre de cigarettes consommées<sup>14</sup>. Cependant ce risque semble diminuer de 25 à 30% après un arrêt de la consommation de tabac d'au moins 10 ans.

#### 4. L'obésité

L'obésité est un facteur de risque établi du cancer du rein<sup>12</sup>. Renehan et al. ont mis en évidence qu'une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) serait à l'origine d'une augmentation du risque relatif d'apparition d'un cancer du rein de l'ordre de 1.24 ( $p < 0.0001$ ) chez l'homme et de 1.34 ( $p < 0.0001$ ) chez la femme<sup>15</sup>.

Cette association entre IMC et cancer du rein a aussi été mise en évidence (HR = 1.05 ; 95% CI : 1.02 -1.07 ;  $p < 0.001$ ) dans l'essai PLCO après analyse de 149 683 patients. Les effets de l'IMC sur l'incidence du cancer du rein se trouvent plus marqués chez les patients obèses ayant une IMC  $> 30\text{kg/m}^2$  que chez des patients présentant une IMC comprise entre 25 et 29  $\text{kg/m}^2$ . En effet, il a été démontré que les patients obèses, avec une IMC  $>30\text{ kg/m}^2$ , auraient 50% plus de chance de développer un cancer du rein que les patients ayant une IMC  $< 30\text{ kg/m}^2$ <sup>16</sup>.

Les changements hormonaux liés à la prise de poids pourraient être en partie responsables de cette augmentation du risque de cancer du rein et nécessitent d'être étudiés de manière plus approfondie dans de futures études<sup>17</sup>. Cependant, bien que plusieurs études suggèrent l'existence d'un lien entre résistance à l'insuline, IGF-1 (insulin-like growth factor), hormones stéroïdes et adiponectine, les mécanismes d'actions de l'obésité dans le cancer du rein restent encore non élucidés<sup>12,13</sup>.



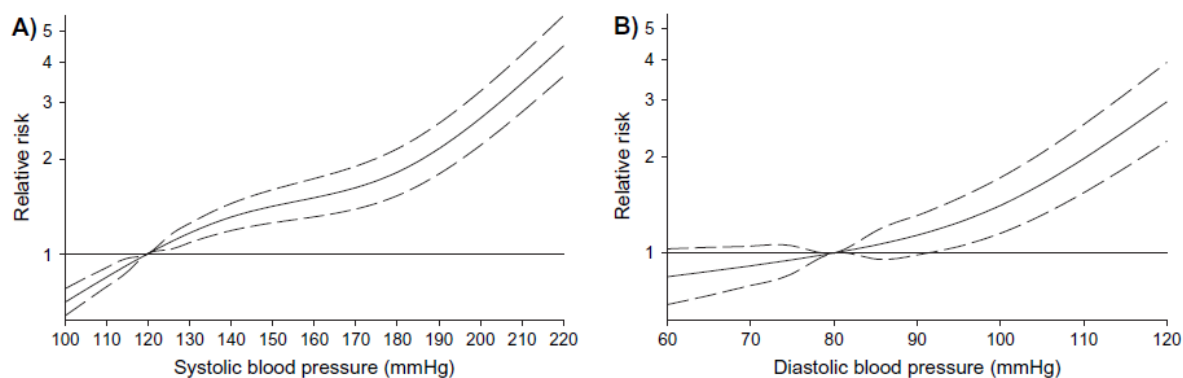
**Figure 4** : Incidence du carcinome à cellules rénales en fonction des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC)<sup>13</sup>

## 5. L'hypertension artérielle

Plusieurs études dont celle de Setiawan et al. ont démontré que l'hypertension artérielle serait associée à un risque plus élevé de développement de cancer du rein ( $RR_{\text{homme}} = 1.42$ , 95% CI : 1.07 – 1.87 ;  $RR_{\text{femme}} = 1.58$ , 95% CI : 1.09 – 2.28)<sup>18</sup>.

De plus, Weikert et al. ont mis en évidence une relation de type dose effet entre hypertension artérielle élevée et augmentation du risque de cancer du rein (Figure 5). Le risque relatif entre les valeurs hautes et les valeurs basses de pressions systoliques ( $\geq 160$  mmHg vs  $< 120$  mmHg) et diastoliques ( $\geq 100$  mmHg vs  $< 80$  mmHg) a été estimé à 2.48 (95% CI : 1.53 – 4.02) et 2.34 (95% CI : 1.54 – 3.55) respectivement<sup>19</sup>.

Le risque attribuable à l'hypertension artérielle serait de l'ordre de 21% chez les hommes et les femmes et de 39 % chez les femmes seules<sup>12</sup>.



**Figure 5** : Risque relatif de cancer du rein en fonction des valeurs de pression artérielle systolique (A) et diastolique (B)<sup>19</sup>

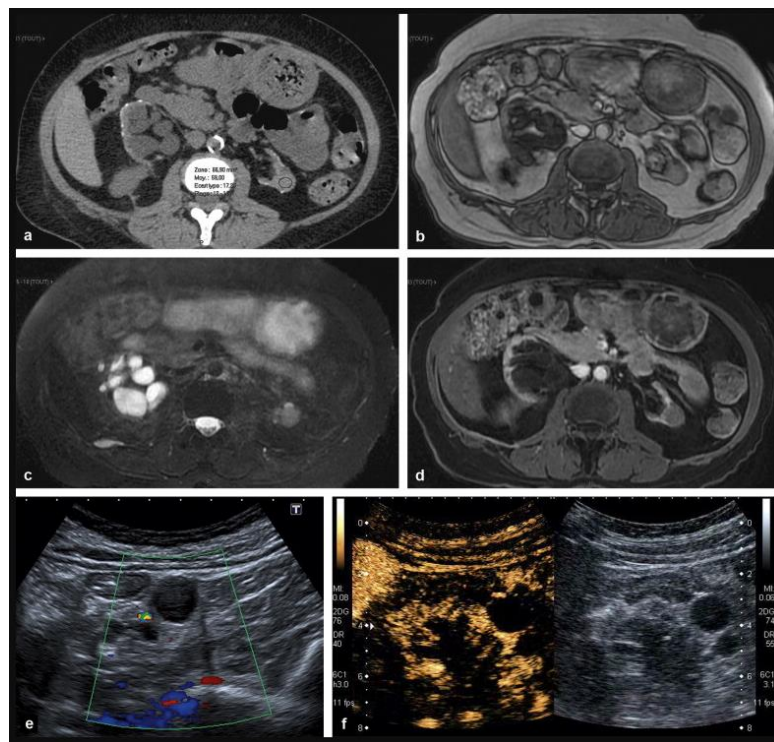


## 6. L'atrophie du rein chez les patients dialysés

Une atrophie des reins peut survenir après le développement d'une maladie kystique rénale acquise.

La maladie kystique rénale acquise (Figure 6) touche environ 40 à 45 % des sujets en hémodialyse chronique. Sa prévalence augmente avec l'ancienneté de l'hémodialyse et peut dépasser 90% après 10 ans d'épuration extra rénale<sup>20</sup>.

Elle est associée à une augmentation du risque de survenue d'un cancer du rein (RR : 3 – 6) et peut se compliquer en tumeurs rénales<sup>12</sup>.



**Figure 6** : Maladie kystique rénale acquise<sup>20</sup>

## **7. Les prédispositions héréditaires**

On estime entre 2 et 3% la part des cancers du rein liés à des prédispositions héréditaires. Près d'une dizaine d'affections spécifiques, d'un ou plusieurs types histologiques de tumeurs rénales, ont été identifiés. Parallèlement, 8 gènes impliqués dans ces prédispositions héréditaires ont été mis en évidence dont 4 gènes de prédisposition majeur, à savoir les gènes VHL, MET, FH et BHD<sup>1</sup>.

Dans certains cas il pourra s'agir de formes familiales isolées, ne touchant que le rein, dans d'autres cas il s'agira de syndromes génétiques pouvant impacter d'autres organes en plus des reins (ex : maladie de von Hippel-Lindau).

- **La maladie de von Hippel Lindau :**

La maladie de von Hippel-Lindau est une affection rare (1/36 000 naissances<sup>7</sup>) qui est la principale cause de cancer héréditaire au niveau rénal.

Cette maladie est due à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur VHL (situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-p26)<sup>21</sup>) impliqué dans l'angiogenèse tumorale. 40 à 50 % des personnes présentant cette mutation développeront un cancer du rein<sup>12</sup>.

L'altération du gène VHL sera toujours responsable de cancers à cellules claires, le plus souvent bilatéraux et multifocaux s'il y a développement de tumeur.

- **Le cancer papillaire héréditaire :**

Cette affection, très rare, fait suite à l'activation du proto-oncogène c-met (7q31.1-q34)<sup>12</sup> et prédispose au développement de cancers rénaux tubulo-papillaires de type 2, augmentant la probabilité de cancer du rein d'un facteur 6.6<sup>7</sup>.

- **Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé<sup>7</sup> :**

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est une pathologie caractérisée par l'apparition de tumeurs souvent bénignes mais fréquentes de la peau, de tumeurs rénales ou encore de kystes pulmonaires.

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, lié à la mutation du gène FLCN, augmente le risque d'apparition de tumeur rénale d'un facteur 7. Les tumeurs du rein surviennent à un âge variable et sont le plus souvent, bilatérales et multifocales. Les types de tumeurs observées sont variables et des tumeurs hybrides peuvent également se développer dans les reins.

L'association de tumeurs présentant des caractéristiques histologiques variées est une des caractéristiques de cette affection.

- **Les translocations constitutionnelles du chromosome 3<sup>7</sup>**

En cas d'apparition d'un carcinome rénal à cellules claires et en présence de ce type de translocations, le cancer sera habituellement bilatéral, multifocal et de révélation parfois précoce.

- **Cancer du rein commun familial à cellules claires<sup>7,22</sup>**

Il s'agit de formes familiales de cancers rénaux survenant en dehors de tout autre syndrome héréditaire. Il s'agit de tumeurs d'apparition précoce (45 ans en moyenne), caractérisées par leur bilatéralité, leur multifocalité et leur fréquence de récurrence.

Le diagnostic est à suspecter dès lors qu'au moins 2 cas des carcinomes rénaux sont retrouvés chez des parents du 1<sup>er</sup> degré avec un âge de survenue précoce avant 40 ans. Il existerait par ailleurs une prédisposition génétique à type de transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge.

- **La sclérose tubéreuse de Bourneville**<sup>7,22</sup>

La sclérose tubéreuse de Bourneville peut être responsable de l'apparition d'adénocarcinome du rein et serait essentiellement due à une mutation des gènes TSC1 et 2.

- **Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires**<sup>7</sup>

Cette affection liée au gène HRPT2, favorise le développement de lésions rénales variées telles que : kystes rénaux, hamartomes, néphromes mésoblastiques et tumeurs de Wilm's à révélation tardive (ou néphroblastome représentant plus de 90% des tumeurs rénales de l'enfant).

- **Diabète MODY 5**<sup>23</sup>

Le diabète a longtemps été considéré comme un facteur de risque du cancer du rein. Cependant le rôle du diabète dans le cancer du rein est aujourd'hui controversé. En effet, selon Ljungberg et al., le véritable facteur de risque serait la surcharge pondérale fréquente chez les diabétiques de type 2, et non le diabète en lui-même.

### **c. Les autres facteurs de risque avérés**

D'autres facteurs peuvent influencer sur le risque de développement d'un cancer du rein. Parmi eux, nous retiendrons essentiellement deux facteurs principaux, à savoir l'exposition aux radiations ionisantes et l'exposition professionnelle au trichloréthylène.

L'exposition aux radiations ionisantes constitue un facteur de risque avéré du cancer du rein selon la classification du CIRC (groupe 1) et pour laquelle une augmentation du risque de survenue de cancer du rein a été démontrée chez les survivants d'accidents nucléaires (CIRC 2012)<sup>7</sup>.

L'exposition professionnelle au trichloréthylène a été longtemps suspectée d'augmenter le risque de cancer du rein et a été classée comme cancérogène avéré pour l'homme en octobre 2012 par le CIRC<sup>7</sup>. Une méta analyse menée par Karami S et son équipe a confirmé cette hypothèse<sup>24</sup>.

#### **d. Les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels suspectés<sup>7</sup>**

Bien que des relations entre le cadmium, l'arsenic et le cancer du rein soient suspectées et que certaines études épidémiologiques retrouvent quelques corrélations positives entre ces différents composés et le risque de survenue de cancer du rein, aucune donnée ne permet de conclure d'une relation de causalité formelle. Par conséquent, en France, il n'existe pas de tableau de maladies professionnelles en lien avec le cancer du rein.

#### **e. Anatomopathologie**

Une tumeur rénale correspond au développement d'un amas cellulaire dans un des deux reins. Le développement tumoral fait suite à un échappement aux mécanismes de régulations cellulaires ayant pour cause une multiplication excessive, anarchique et anormale des cellules de l'organisme. En fonction des caractéristiques cellulaires, la tumeur rénale pourra être bénigne ou cancéreuse et n'aura pas le même potentiel évolutif. Alors qu'une tumeur bénigne se révèle être sans risque de métastases, une tumeur maligne pourra rester localisée au niveau rénal (cancer du rein localisé), s'étendre aux organes voisins (cancer du rein localement avancé) ou encore essaimer dans l'ensemble de l'organisme via des métastases (cancer du rein métastatique).

On estime à environ 25% le pourcentage de cancer d'emblée métastatique lors du diagnostic, et il est donné que près de 25% des tumeurs du rein localisées au moment du diagnostic évolueront vers une situation métastatique<sup>25,26</sup>. La survenue des métastases, si elle a lieu, se fait généralement dans les 5 ans suivant l'intervention chirurgicale sur une tumeur maligne localisée avec un délai moyen d'apparition de 36 mois<sup>25</sup>.

Les tumeurs malignes constituent plus de 90% des tumeurs rénales et sont représentés à plus de 85% par les carcinomes à cellules rénales.

Les carcinomes à cellules rénales sont une classe histologique essentiellement représentée par les carcinomes à cellules claires, représentant près de 70 – 80% des cancers rénaux. D'autres types de carcinomes viennent compléter cette classe tels que les carcinomes tubulopapillaires de types 1 et 2 (10 – 15%), les carcinomes à cellules chromophores (3 à 5%) et les carcinomes de Bellini.

Les 15% restants sont constitués de nombreux autres types et sous-types histologiques.

La classification des tumeurs du rein de l'adulte actuellement valable est celle de l'OMS 2016<sup>27</sup>. Cette classification ordonne les tumeurs selon des critères histologiques communs intégrant des données histopathologiques, immunochimiques, caryotypiques et cytogénétiques ayant permis la création de nombreux sous types histologiques.

### **Classification OMS 2016 des tumeurs rénales<sup>27</sup> :**

#### **Tumeurs malignes à cellules rénales**

- Carcinomes à cellules claires du rein
- Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité
- Carcinome rénal papillaire
- Carcinome rénal associé à la HLRCC
- Carcinome à cellules chromophores
- Carcinome des tubes collecteurs
- Carcinome du rein médullaire
- Carcinome associé aux translocations MITF
- Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)
- Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes
- Carcinome tubulo-kystique
- Carcinome associé à la maladie kystique acquise
- Carcinome rénal papillaire à cellules claires
- Carcinome inclassé

#### **Tumeurs métanéphriques**

- Adénome métanéphrique
- Adénofibrome métanéphrique
- Tumeurs stromale métanéphrique

#### **Tumeurs néphroblastiques**

- Restes néphrogéniques
- Néphroblastome

### **Tumeurs méenchymateuses de l'enfant**

Sarcome à cellules claires  
Tumeurs rhabdoïdes  
Néphrome mésoblastique congénital  
Tumeur rénale ossifiante de l'enfant

### **Tumeurs méenchymateuses de l'adulte**

Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale)  
Angiosarcome  
Rhabdomyosarcome  
Histiocytofibrome malin  
Hémangiopéricytome  
Ostéosarcome  
Angiomyolipome  
Angiomyolipome épithélioïde  
Léiomyome  
Hémangiome  
Lymphangiome  
Tumeur à cellules juxtaglomérulaires  
Tumeur interstitielle rénale médullaire  
Schwannome  
Tumeur fibreuse solitaire

### **Tumeurs mixtes épithéliales et méenchymateuses**

Néphrome kystique  
Tumeur mixte épithéliale et stromale  
Synovialosarcome

### **Tumeurs neuroendocrines**

Tumeurs carcinoïde  
Carcinome neuroendocrine  
Tumeur primitive neuroectodermique  
Neuroblastome  
Pheochromocytome

## **Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques**

Lymphome

Leucémie

Plasmocytome

## **Tumeurs germinales**

Tératome

Choriocarcinome

## **Tumeurs métastatiques**



## **f. Les principales voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein**

### **i. La voie VHL-HIF-VEGF<sup>28</sup>**

Cette voie moléculaire est responsable d'un phénomène de néo angiogenèse tumorale lié à la surexpression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales.

Selon Knudson, une mutation germinale inactivatrice du gène suppresseur de tumeur VHL pourrait être à l'origine du développement de tumeurs.

En effet, une inactivation du gène VHL est retrouvée dans près de 60% des cas de carcinomes rénaux à cellules claires.

La protéine pVHL, produit du gène VHL, est impliquée dans la régulation du facteur HIF responsable de la surexpression de nombreux gènes en cas d'inactivation de VHL.

Le sous type HIF1 $\alpha$  contrôle la transcription d'un certain nombre de gènes dits « induits par l'hypoxie ». En présence d'oxygène, HIF $\alpha$  subira une dégradation protéosomale. Cependant, en condition hypoxique, ou en cas d'inactivation de VHL, le complexe pVHL n'entraînera pas de dégradation de HIF1 $\alpha$  qui s'accumulera dans le noyau conduisant à une surexpression génique<sup>29</sup>.

Les gènes médiés par HIF sont nombreux et possèdent des fonctions diverses et variées. Ils vont notamment agir au niveau de l'angiogenèse (VEGF-A, PDGF $\beta$ ), du métabolisme du glucose (GLUT1), de la glycolyse (6-phosphofructose -2-kinase), du contrôle du pH (anhydrase carbonique dont CA IX), de la prolifération cellulaire (PDGF $\beta$  et TGF $\alpha$ ) et régulation de l'érythropoïèse (EPO).

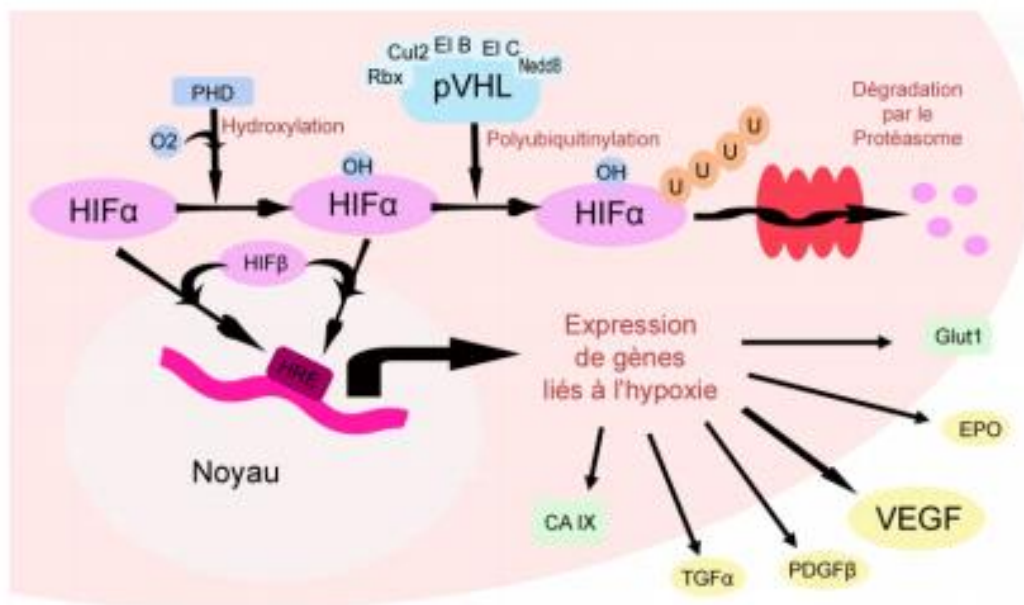
HIF1 et HIF2 présentent des profils d'expression différents pour ces gènes et il est admis que le sous type HIF2 est plus oncogénique que le sous type HIF1. L'activation de ces nombreux gènes facilite la survie cellulaire en condition d'hypoxie, stimule la croissance tumorale et empêche le phénomène d'apoptose en situation pathologique.

Le VEGF est un facteur pro angiogénique jouant un rôle prépondérant dans la néo angiogenèse et la carcinogénèse du carcinome rénal à cellules claires. Les récepteurs au VEGF (VEGFR), sont des récepteurs transmembranaires médiés par une activité tyrosine kinase. Le VEGFR2, principalement exprimé aux niveaux des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, aura une action majeure sur la néo angiogenèse tumorale.

D'autres cibles que le VEGF, telles que le PDGF, le TGF $\alpha$ , le CA IX et les gènes du métabolisme du glucose pourront aussi être impactées par l'activation de HIF et avoir un

retentissement sur le phénomène de carcinogénèse avec notamment un impact sur l'angiogénèse tumorale et dans le maintien des néo-vaisseaux et vaisseaux matures, la prolifération des cellules tumorales, ainsi que sur la survie de la cellule tumorale en situation de stress

L'activation de la voie VHL-HIF-VEGF par l'inactivation du gène VHL interviendrait donc de manière précoce dans la survenue du cancer du rein et serait responsable de d'une hyper expression des facteurs pro angiogéniques impliqués dans le développement et la dissémination locorégionale de la tumeur ainsi qu'au développement de métastases.

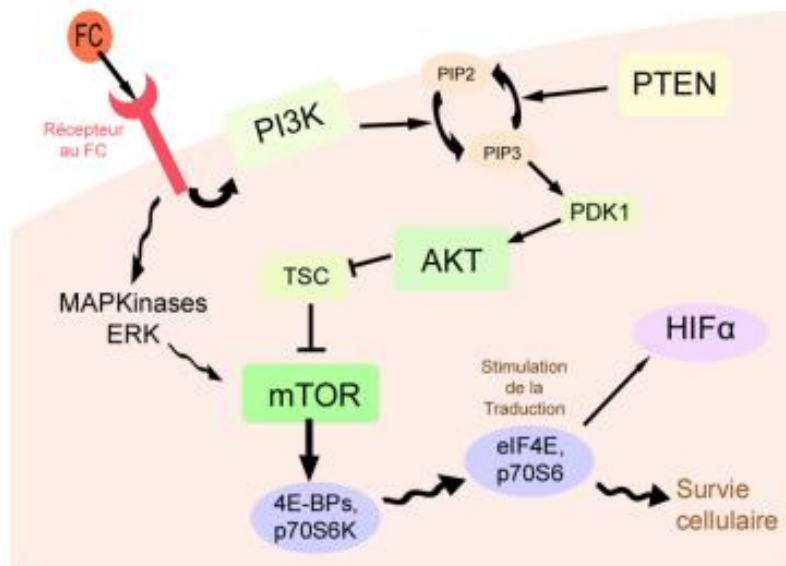


**Figure 7** : Voie moléculaire VHL-HIF-VEGF impliquée dans la carcinogénèse rénale<sup>28</sup>

## ii. La voie PI3K-AkT-mTOR<sup>28</sup>

Cette voie moléculaire se situe en aval des récepteurs tyrosine kinases des facteurs de croissance et en parallèle de la voie des MAP Kinases. Dans cette voie, une activation en cascade la PI3K est responsable de l'activation de AkT par phosphorylation du phosphatidylinositol-di-phosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-tri-phosphate (PIP3). AkT est impliqué dans la régulation de nombreux substrats dont mTOR, qui agit au niveau de la synthèse protéique en stimulant la transduction des ARNm en protéines. L'activation de mTOR est majoritairement régie par la voie PI3K-AkT-mTOR mais est aussi dépendante de la voie des MAP Kinase où mTOR est directement activé par ERK.

Ainsi dans le cancer du rein, mTOR va agir au niveau du métabolisme tumoral (survie cellulaire, prolifération) en amplifiant la synthèse protéique mais va également avoir une action pro angiogénique au niveau endothélial par l'intermédiaire d'une augmentation de la traduction des ARNm de HIF $\alpha$  impliqués dans la néo angiogenèse tumorale.



**Figure 8** : Voie moléculaire PI3K-AkT-mTOR impliquée dans la carcinogénèse rénale<sup>28</sup>

### iii. Les voies de l'EGF et des MAP Kinases<sup>28</sup>

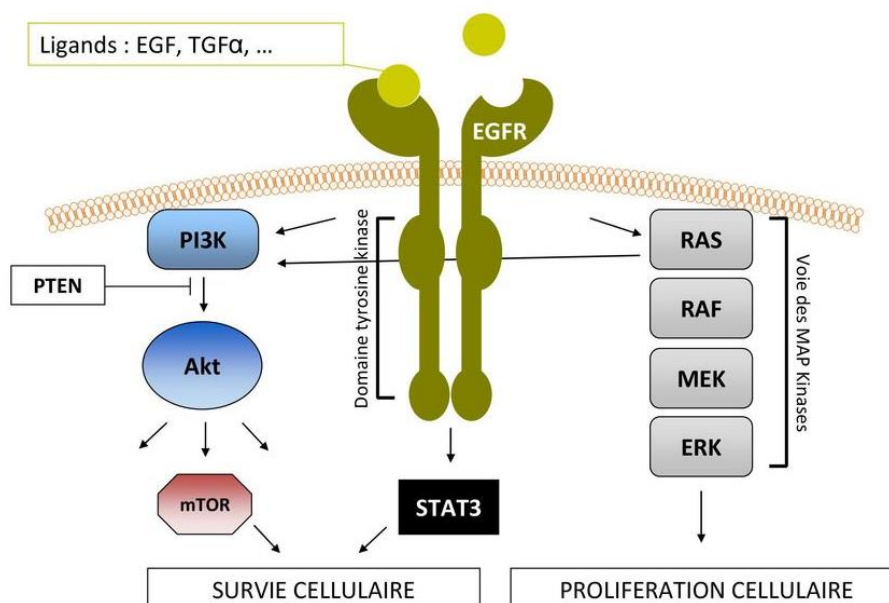
Le récepteur à l'EGF (EGFR) est fréquemment surexprimé dans les cancers rénaux.

Les voies de signalisations dépendantes de l'EGFR sont connues pour avoir un rôle carcinogène entraînant une dérégulation cellulaire responsable d'une prolifération cellulaire anarchique et d'une diminution de l'apoptose des cellules tumorales.

Un des ligands connus de l'EGFR est le TGF $\alpha$  dont l'expression est dépendante de la voie VHL-HIF-VEGF. Ainsi la voie VHL-HIF-VEGF, par l'intermédiaire de la surexpression de TGF $\alpha$ , peut être responsable d'une prolifération tumorale via l'activation du récepteur à l'EGF.

Parallèlement à la voie PI3K-AkT-mTOR, la voie des MAP Kinases est aussi impliquée dans les modifications de l'expression de gènes multiples suite à l'activation en cascade des kinases suivantes : Ras, Raf, MEK, ERK.

Ainsi, la voie de MAP Kinases jouerait un rôle prépondérant dans la prolifération alors que la voie PI3K-AkT-mTOR interviendrait essentiellement dans la survie et la croissance cellulaire.



**Figure 9 :** Voies moléculaires de l'EGF et des MAP Kinases impliquées dans la carcinogénèse rénale (source internet)

## **g. Diagnostic**

### **i. Circonstances diagnostiques**

La découverte d'un cancer du rein se fait dans 60% des cas de manière fortuite lors de la réalisation d'une échographie ou d'une tomodensitométrie (TDM ou scanner) abdominale. Un cancer rénal peut également être mis en évidence sur la base d'une triade symptomatique : hématurie, douleur du flanc et palpation d'une masse lombaire. En outre il peut être révélé par une métastase dont les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (75%), osseuses, hépatiques et cérébrales, ainsi que plus rarement devant une complication de type polyglobulie ou devant des symptômes non spécifiques tels qu'une altération de l'état général du patient avec perte de poids et/ou fièvre inexpliquée.

Enfin la découverte d'un tel cancer pourra se faire au décours d'un dépistage systématique dans le cas des formes familiales<sup>30</sup>.

### **ii. Interrogatoire et examen clinique**

En plus de la recherche de symptômes pouvant évoquer un cancer du rein, l'interrogatoire permet d'apprécier les antécédents personnels et familiaux ainsi que les différents facteurs de risque chez les patients. De plus, bien que l'examen clinique ne révèle habituellement rien d'anormal, la recherche d'adénopathies sus claviculaire gauche, de varicocèle gauche d'apparition récente ou encore de signes d'obturation de la veine cave sont autant de signes pouvant orienter vers un diagnostic de carcinome rénal<sup>30</sup>.

### **iii. L'imagerie à visée diagnostique**

#### **1. L'échographie**

L'échographie abdominale est un examen peu sensible, peu spécifique, opérateur et patient-dépendant<sup>30</sup>. Bien que permettant de suspecter le diagnostic d'une tumeur solide ou kystique d'un rein, le bilan est souvent limité à la mesure de la taille de la tumeur, à l'étude des veines rénales et cave inférieure ainsi qu'à la recherche d'un envahissement<sup>31</sup>.

L'utilisation du doppler couleur, associé ou non, à l'injection d'un produit de contraste peut permettre de faciliter la distinction entre un kyste remanié et une tumeur solide mais n'écarte cependant pas un diagnostic de néoplasie<sup>31</sup>.

## **2. La Tomodensitométrie (TDM)<sup>31,32</sup>**

En l'absence de contre-indications avec les produits de contraste iodés, la tomodensitométrie avec injection est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension (locale, régionale ou encore métastatique) d'un cancer rénal.

En plus de permettre une analyse précise de la tumeur rénale (taille, topographie, profondeur d'enclassement par rapport à la graisse du sinus), son utilisation se révèle intéressante pour apprécier de la complexité d'une chirurgie ou encore d'une néphrectomie partielle grâce à l'utilisation des classifications anatomiques de type R.E.N.A.L score ou encore de la classification PADUA.

En outre, elle participe au bilan d'extension locorégional et à distance, et l'utilisation d'acquisition tardive en phase excrétoire peut se révéler utile pour confirmer un diagnostic d'une tumeur des voies excrétrices.

## **3. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)**

L'imagerie par résonnance magnétique peut être utilisée en complément d'un scanner dans le but de caractériser certains types de tumeurs particulières ou encore d'apprécier l'étendue vasculaire de la tumeur. Elle se montre particulièrement intéressante dans l'exploration de tumeurs kystiques ou mal caractérisées par d'autres examens d'imagerie<sup>31,32</sup>. Son utilisation sera également recommandée en cas d'insuffisance rénale ou de contre-indication à l'injection de produit iodée conduisant à une impossibilité de réaliser un scanner<sup>30</sup>.

## **iv. Examens biologiques<sup>31,32</sup>**

Les analyses biologiques doivent être adaptées en fonction de chaque patient et du traitement envisagé. Ces analyses ont pour but de recueillir des informations essentielles à l'évaluation de l'état de santé général du patient. Ce bilan servira à évaluer la fonction rénale du patient, déterminer les différents facteurs pronostics en cas de tumeur métastatique et dépister la possible existence d'un syndrome paranéoplasique marquée par une anémie, une polyglobulie, une hypercalcémie et une cholestase. La fonction rénale devra être évaluée suivant calcul de la clairance de la créatinine selon l'équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI).

Afin d'explorer ces différents paramètres, le bilan biologique devra comporter à minima un dosage de la créatinine sérique ainsi qu'une numération de formule sanguine (NFS). Cependant en cas de métastases, ce bilan biologique se verra compléter par la réalisation d'un bilan hépatique et de coagulation, associés à un dosage des phosphatases alcalines, des LDH et de la calcémie corrigée.

#### **v. Confirmation du diagnostic par biopsie percutanée**

La biopsie percutanée est une technique invasive réalisée sous échographie ou sous TDM consistant à prélever un échantillon de tissu rénal à l'aide d'une aiguille pour analyse anatomo-histologique. La biopsie percutanée permet essentiellement de déterminer la nature cancéreuse ou non de la tumeur<sup>30</sup> et est indiquée lorsque le diagnostic histologique est susceptible d'influer sur la prise en charge de la tumeur. Ainsi la biopsie se retrouve recommandée dans les situations suivantes<sup>31,32</sup> :

- Avant la décision de surveillance active d'une petite tumeur rénale
- Avant un traitement ablatif percutané
- Avant tout mise en place d'un traitement systémique en l'absence de preuve histologique
- Dans le cas d'une néphrectomie partielle délicate afin d'éliminer une tumeur bénigne
- En cas d'incertitude diagnostique sur l'imagerie

Cependant la biopsie ne sera conseillée et devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les cas suivants<sup>31,32</sup> :

- Suspicion de carcinome urothélial
- Risque hémorragique élevé
- Tumeur kystique
- Suspicion clinique d'angiomyolipome

Marconi et al, ont évalué les performances diagnostiques et les complications des biopsies rénales<sup>33</sup>. Ainsi concernant les performances de cette technique diagnostique, la biopsie a montré une sensibilité et une spécificité > 99% dans les diagnostics de malignité. En outre, concernant les performances liées à la détermination du sous type histologique, la corrélation entre biopsie percutanée et pièce opératoire était de 90% et 96% pour les tumeurs <4cm.

Concernant le profil de sécurité de cette technique, les complications les plus fréquemment retrouvées ont été des hématomes (5%), des hématuries (3%) et des douleurs lombaires (3%) avec un très faible taux de complications majeures.

## **vi. Classification et facteurs pronostiques du cancer du rein**

### **1. Classification UICC TNM 2017<sup>31,32,34,35</sup>**

La classification TNM de l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC) est un système de classification international, proposée par le chirurgien français Pierre Denoix il y a près de 70 ans et destinée à décrire l'étendue anatomique des tumeurs malignes.

Afin de décrire au mieux ces tumeurs, la classification TNM a subi un grand nombre de révisions pour aboutir à sa version la plus récente qui est celle de 2017.



T : Tumeur	
Tx	Non Evaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur $\leq 7$ cm, limitée au rein
	T1a $\leq 4$ cm
	T1b $>4$ cm et $\leq 7$ cm
T2	Tumeur $> 7$ cm, limitée au rein
	T2a $>7$ cm et $\leq 10$ cm
	T2b $>10$ cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux
	Ou infiltrant le tissu adipeux
	Sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
	T3a Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas de fascia de Gerota et/ou de thrombus macroscopique dans le VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
	T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
	T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique
	Ou infiltration de la paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
N : Atteinte ganglionnaire métastatique	
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M : Métastase à distance	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

**Tableau 1** : Classification TNM 2017<sup>32</sup>

## **2. Les scores morphométriques<sup>36</sup>**

Les scores anatomiques sont apparus au cours des années 2009 et 2010 et permettent d'établir une note en fonction de la taille et de la situation d'une tumeur à partir d'un examen d'imagerie de type tomodensitométrie ou IRM. Ils ont pour but d'homogénéiser l'interprétation des résultats d'imagerie et de donner aux radiologues des outils permettant de classifier les masses tissulaires afin d'apporter des éléments de réponses permettant l'adaptation de la prise en charge thérapeutique en fonction des données morphologiques objectives.

**a. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification (PADUA)<sup>36,37</sup>**

Le score PADUA prend en compte le diamètre maximal de la tumeur ainsi que cinq autres caractéristiques lésionnelles. Selon l'étude de Ficcaro et al, ce score, variant de 6 à 14, permettrait de prédire le risque de complications chirurgicales et péri-opératoires chez les patients ayant subi une néphrectomie partielle. En effet, il a été avancé au cours de cette étude que les patients présentant un score  $\geq 10$  et ceux ayant un score compris entre 8 et 9 auraient respectivement 30 fois et 14 fois plus de chance de développer des complications en comparaison avec les patients présentant un score  $< 8$ .

<b>Descriptions anatomiques</b>	
<i>Localisation tumorale longitudinale (polaire)</i>	
Supérieure / Inférieure	1
Moyenne	2
<i>Exophytique</i>	
>50%	1
<50%	2
<i>Endophytique</i>	3
<i>Localisation tumorale axiale</i>	
Latéral	1
Médial	2
<i>Sinus du rein</i>	
Non infiltré	1
Infiltré	2
<i>Voies excrétrices</i>	
Intactes	1
Infiltrées	2
<i>Taille tumorale (cm)</i>	
$\leq 4$	1
4,1 – 7	2
$\geq 7$	3

**Tableau 2:** Preoperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical (PADUA) classification<sup>36</sup>

**b. Score morphométrique R.E.N.A.L<sup>36,38</sup>**

Le score de néphrométrie R.E.N.A.L s'intéresse principalement au diamètre transverse de la tumeur ainsi qu'à plusieurs autres paramètres secondaires, à savoir : aux propriétés exophytiques ou endophytiques de la tumeur, à la proximité existante entre la partie la plus profonde de la tumeur et le sinus rénal, au caractère antérieur (a) ou postérieur (p) de la tumeur et enfin à son emplacement par rapport à la ligne polaire. Nous retrouverons le suffixe h (hilar) pour les tumeurs étant en contact avec l'artère ou la veine rénale principale.

Ce score variant de 4 à 12, associe le diamètre transverse maximum « R » comme un marqueur prédictif significatif du risque de complications.

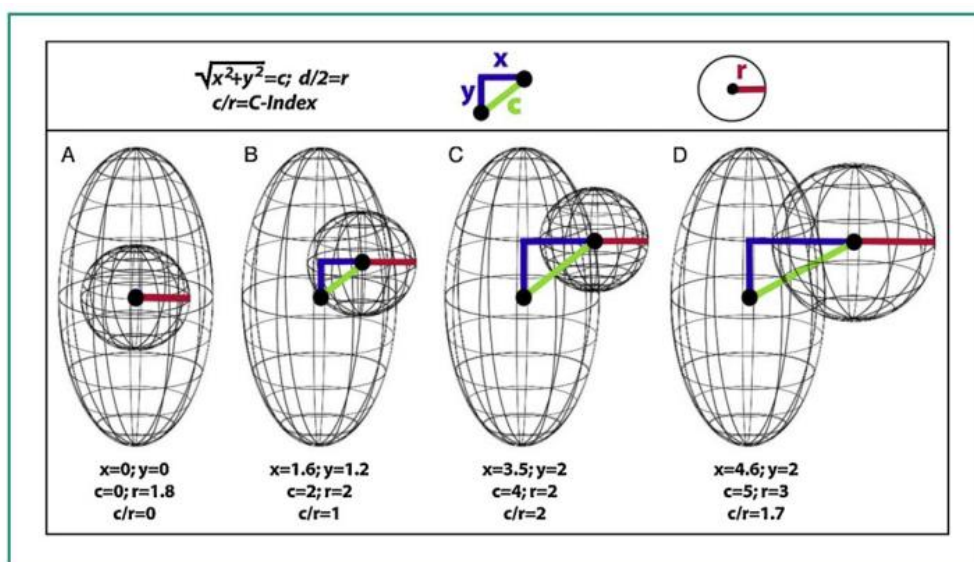
<b>Score morphométrique R.E.N.A.L</b>			
	<b>1 POINT</b>	<b>2 POINTS</b>	<b>3 POINTS</b>
<b>(R)adius (diamètre maximal en cm)</b>	≤4	]4 – 7[	≥7
<b>(E)xophytique</b>	≥50%	<50%	Entièrement endophytique
<b>(N)earness (proximité de la tumeur avec le système collecteur urinaire en mm)</b>	≥7	]4 – 7[	≤4
<b>(A)ntérieur/postérieur</b>	Pas de point donné mais il est précisé dans la description tumorale a,p ou x		
<b>(L)ocalisation (localisation de la tumeur par rapport aux lignes polaires) Suffixe « h » pour les tumeurs atteignant l'artère ou la veine rénale principale</b>	Entièrement au-dessus de la ligne polaire supérieure ou en dessous de la ligne polaire inférieure	La lésion dépasse les lignes polaires	>50% de la lésion dépasse une ligne polaire ou croise la ligne axiale du medio-rein ou se situe entièrement entre les lignes polaires

**Tableau 3:** Score morphométrique R.E.N.A.L<sup>36</sup>

### c. C-index<sup>36,39</sup>

L'évaluation de la localisation de la tumeur est un paramètre essentiel lors de la planification d'une chirurgie rénale épargnant le néphron. Simmons et al. ont élaboré une méthode permettant d'estimer la proximité des tumeurs rénales par rapport au sinus central du rein.

Cette méthode consiste à calculer le rapport entre la distance séparant le centre de la tumeur du centre du rein (c) (calculée à l'aide du théorème de Pythagore) et la taille de la tumeur (r) :  $C\ index = c/r$ . Il a été démontré que plus ce score est élevé plus le risque de complication majeure augmente. Ainsi pour une valeur de C index égale à 2,5, il est admis que le risque de complication majeure est augmenté de près de 30%.



**Figure 10** : Méthode de calcul du C-Index<sup>39</sup>

Bien que l'ensemble de ces différents scores permet d'avoir une approche plus globale et une certaine standardisation dans l'estimation de la complexité tumorale, leur utilité en pratique clinique de routine n'est à ce jour pas encore démontrée<sup>31,32,36</sup>.

### 3. Facteurs pronostiques

L'ensemble des facteurs pronostiques, cliniques, histologiques et biologiques reconnus sont résumés dans le tableau suivant<sup>32</sup> :

<b>Facteurs pronostiques du cancer du rein</b>	
<b>Facteurs cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Performance status</li><li>▪ Score ECOG</li><li>▪ Index de Karnofsky</li><li>▪ Cachexie</li><li>▪ Symptômes locaux</li></ul>
<b>Facteurs anatomiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Classification pTNM</li></ul>
<b>Facteurs histologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Grade de Fuhrman / Grade nucléolaire</li><li>▪ Sous-type histologique</li><li>▪ Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde</li><li>▪ Présence d'embolie vasculaires</li><li>▪ Présence de nécrose tumorale</li><li>▪ Envahissement du système collecteur rénal</li></ul>
<b>Facteurs biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anémie</li><li>▪ Rapport Neutrophiles / Lymphocytes</li><li>▪ LDH, CRP</li><li>▪ Albumine, Calcémie corrigée</li></ul>

**Tableau 4** : Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein<sup>32</sup>

#### **4. Systèmes pronostiques**

Bien que n'ayant pas tous apporté la preuve de leur utilité dans la prise en charge des tumeurs rénales en pratique clinique de routine, de nombreux modèles permettant d'établir le pronostic de patients présentant un carcinome rénal ont été élaborés. Les plus fréquemment utilisés en pratique courante étant les modèles pronostics du MSKCC (ou modèle de Mozer) et de l'IDMC (ou modèle de Heng) permettant l'adaptation d'une stratégie thérapeutique en fonction du niveau pronostic<sup>31,32</sup>.

<b>Classification MSKCC</b>	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80%
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1.5 fois la normale
<b>0 facteur : bon pronostic</b> <b>1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire</b> <b>3 facteurs ou plus : mauvais pronostic</b>	

**Tableau 5** : Modèle pronostic du MSKCC (ou modèle de Motzer)<sup>32</sup>

<b>Classification de l'IMDC (Heng)</b>	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80%
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale
<b>0 facteur : bon pronostic</b> <b>1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire</b> <b>3 facteurs ou plus : mauvais pronostic</b>	

**Tableau 6** : Modèle pronostic de l'IMDC (ou modèle de Heng)<sup>32</sup>



#### **h. Prise en charge**

La prise en charge d'un cancer rénal est pluridisciplinaire et doit être définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant. Les différentes stratégies de prise en charge devront être présentées au patient au cours d'une consultation d'annonce et devront faire l'objet d'un accord mutuel entre le patient et le praticien.

Dans les stratégies de prise en charge envisagées, la participation à des essais cliniques devra être encouragée en lien avec la loi relative aux recherches médicales n° 2004-806 du 9 août 2004.

Les soins pourront être, quant à eux, uniquement prodigués au sein d'établissements disposant d'une autorisation définie par l'article R6123-87 du Code de la santé publique<sup>30</sup>.

## **i. Cancer du rein localisé**

### **1. Tumeurs du rein <4cm**

#### **a. Néphrectomie**

Dans le cadre de tumeurs rénales de moins de 4cm, la néphrectomie partielle représente le traitement de référence. Elle permet d'obtenir des résultats équivalents à la néphrectomie totale tout en limitant l'impact sur la fonction rénale et en préservant le débit de filtration glomérulaire<sup>40</sup>. De plus, la néphrectomie partielle aurait, en comparaison avec la néphrectomie totale un rôle protecteur vis-à-vis des « ends stage renal diseases » et de la nécessité de dialyse<sup>41</sup>. En outre, elle préviendrait des effets indésirables cardiovasculaires post chirurgicaux (HR : 0.57, IC 95% 0.34-0.96; p=0.03). En effet, dans leur étude, Capitanio et al.<sup>42</sup> ont montré que la proportion de patients ayant subi un effet indésirable cardiovasculaire à 1, 5 et 10 ans était respectivement de 5.5%, 9.9% et 20.2% dans le cadre d'une néphrectomie partielle contre 8.7%, 15.6% et 25.9%, dans le cadre d'une néphrectomie totale (p=0.001).

En comparaison, la néphrectomie totale, est associé à un plus fort taux de mortalité toutes causes confondues<sup>31,32</sup> et ne démontre aucune amélioration en terme de durée d'hospitalisation, de taux de transfusion ou encore de perte sanguine<sup>43</sup>. Cette dernière n'est donc pas indiquée en première intention dans le cadre de petites tumeurs <4cm.

Concernant la néphrectomie, deux voies d'abord chirurgicales sont envisageables à savoir la voie ouverte et la laparoscopie (robot-assisté ou non). Ces différentes voies d'abord, n'ont pas montré de différence en termes de survie<sup>44</sup>, ou de fonction rénale résiduelle<sup>45</sup> mais peuvent, cependant, présenter des différences en termes de pertes sanguines, de durée de séjour, de durée opératoire et d'ischémie chaude<sup>31</sup>.

## **b. Les traitements thermo-ablatifs<sup>31,32</sup>**

Parmi les techniques de thermo-ablations les plus fréquemment utilisées, nous retrouvons la radiofréquence, réalisée par approche percutanée, et la cryothérapie, essentiellement réalisée par approche laparoscopie.

Il n'existe pas réel consensus concernant les indications de thermo-ablation et celles-ci se limitent essentiellement aux situations où la chirurgie n'est pas recommandée :

- Patients avec tumeurs < 3cm présentant plusieurs facteurs de comorbidité
- Existence d'une contre-indication à la chirurgie
- Certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité
- Rein unique ou insuffisance rénale préexistante avec risque d'insuffisance rénale terminale après néphrectomie partielle.

En comparaison avec les traitements chirurgicaux usuels, les traitements ablatifs se révèlent être moins morbides avec seulement 7.4% et 2.3% de complications globales et majeures contre 11.1% et 5% pour la chirurgie.

## **2. Tumeurs localisées de plus de 4cm**

En raison d'une absence de différence d'efficacité concernant les résultats carcinologiques entre la néphrectomie totale et partielle, cette dernière devra être systématiquement privilégiée dans le traitement des tumeurs localisées > 4cm<sup>46,47</sup>. La principale limite de cette technique repose dans le fait que la néphrectomie partielle aurait tendance à présenter un taux de complications supérieur à la néphrectomie totale et que le risque de complications augmente avec la taille de la tumeur<sup>48</sup>.

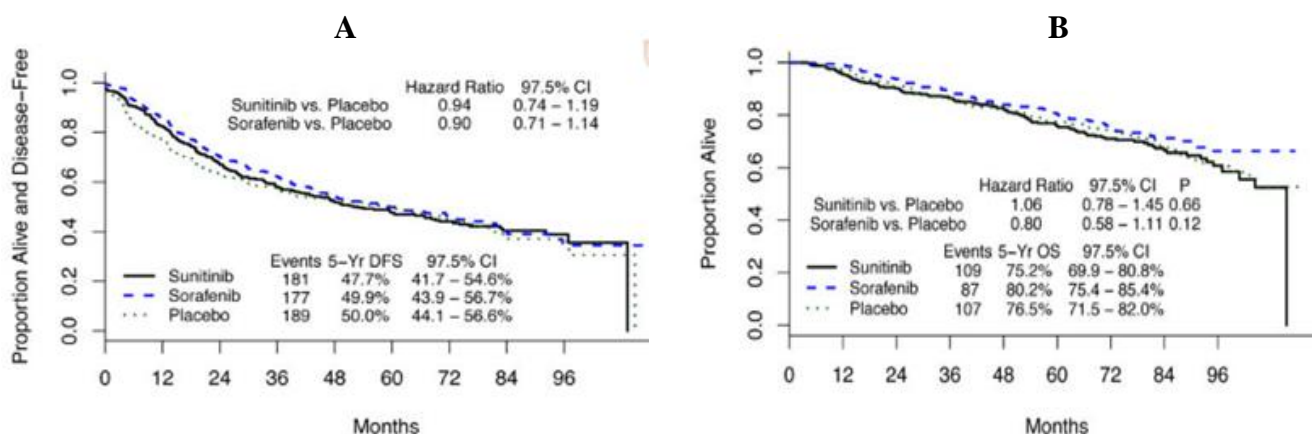
### 3. Cancer du rein localement avancé

Dans cette indication, une chirurgie curative, quelle que soit la voie d'abord (ouverte principalement ou laparoscopique), est à réaliser. L'objectif principal de cette chirurgie étant d'obtenir des marges chirurgicales négatives vis-à-vis de la tumeur<sup>31,32</sup>.

En outre, un curetage ganglionnaire peut être à envisager en cas de ganglions palpables ou identifiés en imagerie préopératoire<sup>49</sup>. Un tel curetage permettrait une meilleure évaluation du stade tumoral et la réduction de la masse tumorale<sup>31,32</sup> bien que l'utilité carcinologique d'une telle technique ne soit pas démontrée.

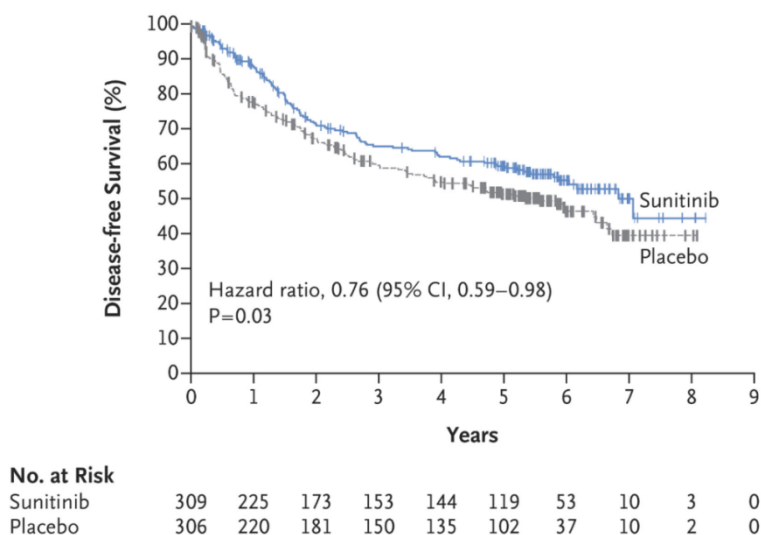
Concernant la nécessité d'instauration d'un traitement adjuvant, il est admis que les tumeurs rénales localement avancées ont un risque de progression important. En effet, nous considérons que 30 à 40% des patients ayant subi une néphrectomie progresseront à distance de la chirurgie.

Parmi les 3 grandes études réalisées dans le but d'évaluer l'intérêt d'une instauration d'un traitement adjuvant après néphrectomie dans les cancers de haut risque, les études ASSURE<sup>50</sup> (Figure 11) et PROTECT<sup>51</sup> n'ont pas démontré d'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.



**Figure 11:** Etude ASSURE : Survie sans maladie (A) et survie globale (B) dans un bras haut risque du carcinome rénal à cellules claires<sup>50</sup>

Seule l'étude S-TRAC (Figure 12) a mis en évidence une augmentation de la survie sans récurrence dans le groupe traité par sunitinib avec une durée médiane de survie nettement plus importante que dans le groupe placebo (6.8 ans vs 5.6 ans)<sup>52</sup>.



**Figure 12** : Etude S-TRAC : Survie sans maladie<sup>52</sup>

Suite aux résultats de cette dernière étude, le sunitinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en tant que traitement adjuvant. Cependant, en Europe, l'agence européenne du médicament a statué contre, jugeant le bénéfice trop faible vis-à-vis de la toxicité engendrée par le traitement (60.5% de toxicité de grade  $\geq 3$  pour le sunitinib vs 19.4% pour le placebo). Il n'y a donc, à l'heure actuelle et en France, pas d'indication à un traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer de haut risque<sup>32</sup>.

## **ii. Cancer du rein métastatique**

### **1. Place de la néphrectomie cytoréductrice**

Bien que deux précédentes études (EORTC et SWOG)<sup>53,54</sup> aient démontré que la néphrectomie cyto-réductrice (NCR) chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique et traités par INF-alpha représenterait un bénéfice en termes de survie, cette hypothèse a été récemment contrebalancée par deux récentes études.

En effet, l'essai SURETIME<sup>55</sup> présentée à l'ESMO 2017 a évalué qu'aucune différence significative n'était observable en terme de survie sans progression entre les groupes NCR immédiate et différée (42% vs 42.9%) et qu'un bénéfice en terme de survie globale était observée en cas de NCR différée (+17.3 mois).

De plus, l'essai CARMENA<sup>56</sup>, présentée à l'ESMO 2018 a démontré un bénéfice de 4.5 mois en termes de survie globale en faveur du groupe sunitinib seul versus NCR associée au sunitinib. Cette étude suggère donc une non infériorité du sunitinib seul par rapport à l'association NCR + sunitinib chez les patients de risque MSKCC intermédiaire ou mauvais.

A la vue de ces résultats, la néphrectomie cytoréductrice n'est plus recommandée en première intention chez les patients de pronostic intermédiaire et mauvais, non symptomatiques, chez lesquels un traitement médical est indiqué.

### **2. Traitement médicamenteux du cancer du rein métastatique (carcinome rénal à cellules claires métastatiques)**

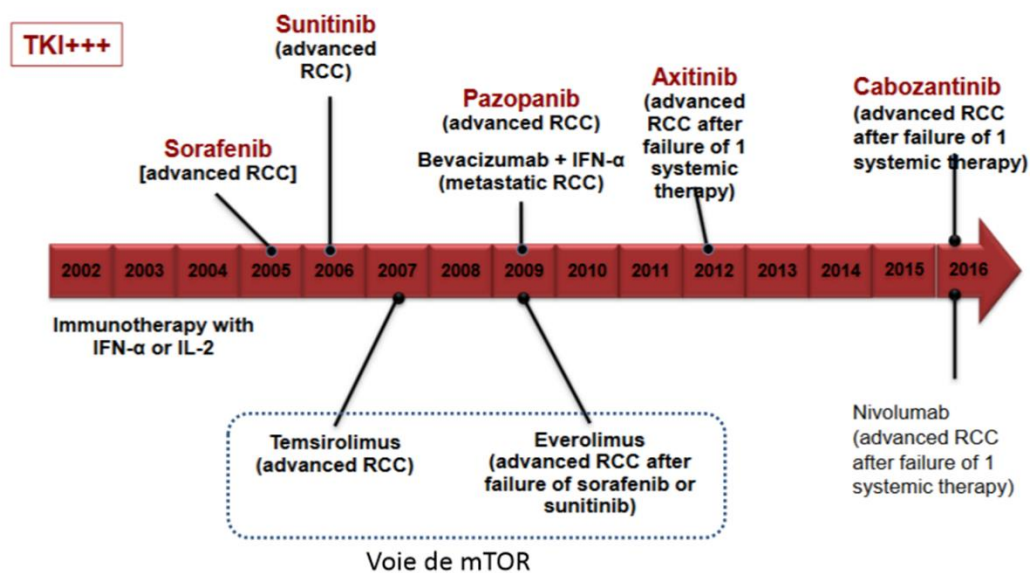
#### **a. Classification pronostiques au stade métastatique<sup>32</sup>**

La classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) est actuellement la plus utilisée en pratique clinique. Cette classification est validée en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans les carcinomes rénaux non à cellules claires.

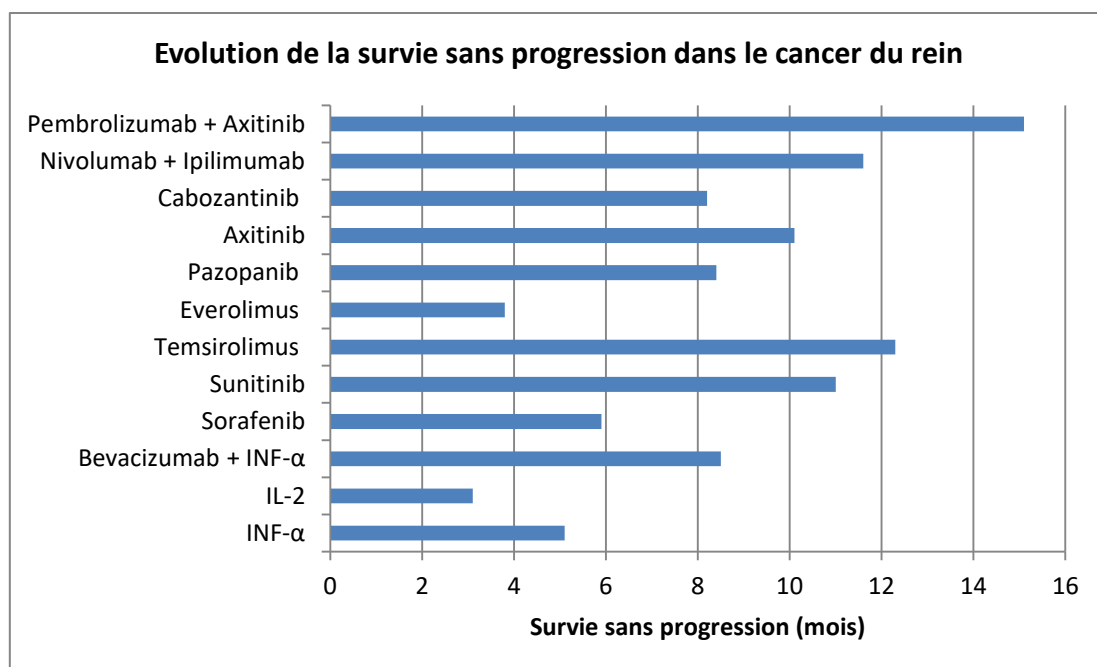
Concernant le modèle pronostic MSKCC (ou modèle de Motzer), bien qu'étant initialement utilisé pour définir les groupes pronostiques de patients métastatiques traités par immunothérapie, ce modèle à désormais vu sa validation étendue aux patients traités par thérapies ciblées.

## b. Prise en charge médicamenteuse

Jusqu'en 2005, le traitement médical du cancer du rein métastatique reposait uniquement sur l'administration de cytokines (Interferon et Interleukine-2) avec des résultats peu concluants. Cependant l'arrivée et l'avènement des thérapies ciblées orales entre 2005 et 2016 (Figure 13) ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients en améliorant significativement les issues cliniques (Figure 14).



**Figure 13** : Evolution des traitements disponibles dans le cancer du rein (Copyright : Dr D.Pannier)



**Figure 14** : Evolution de la survie sans progression dans le cancer du rein<sup>57-66</sup>

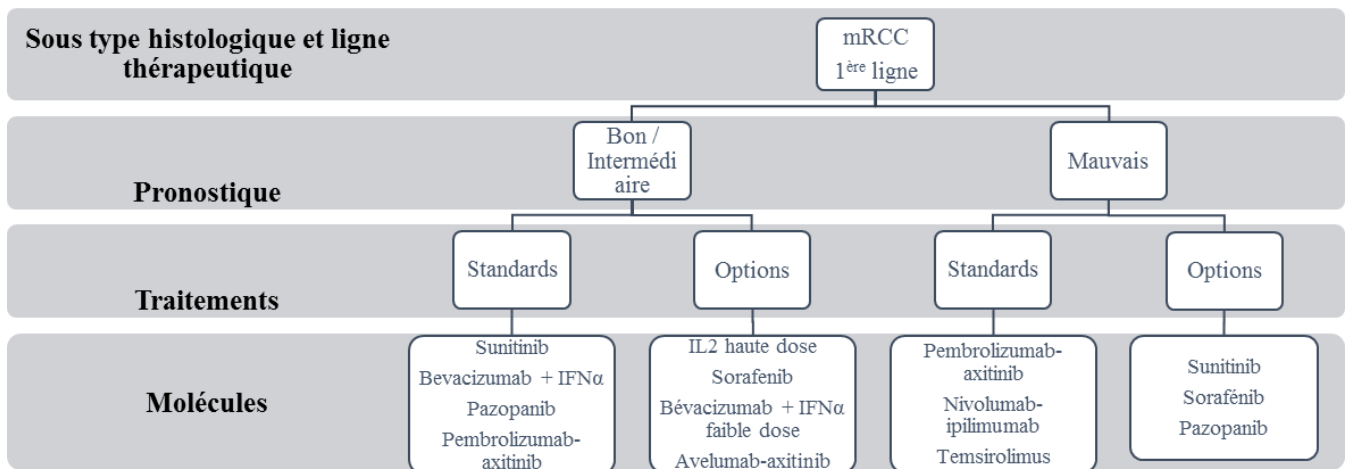
Ces molécules permettent d’agir de façon ciblée sur des mécanismes impliqués dans l’oncogénèse en inhibant de façon directe l’action du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sur son récepteur (VEGFR), ou encore en agissant sur l’inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR.

En 2018, nous comptons sept thérapies ciblées avec une indication dans le cancer du rein métastatique disponibles et remboursées en France.

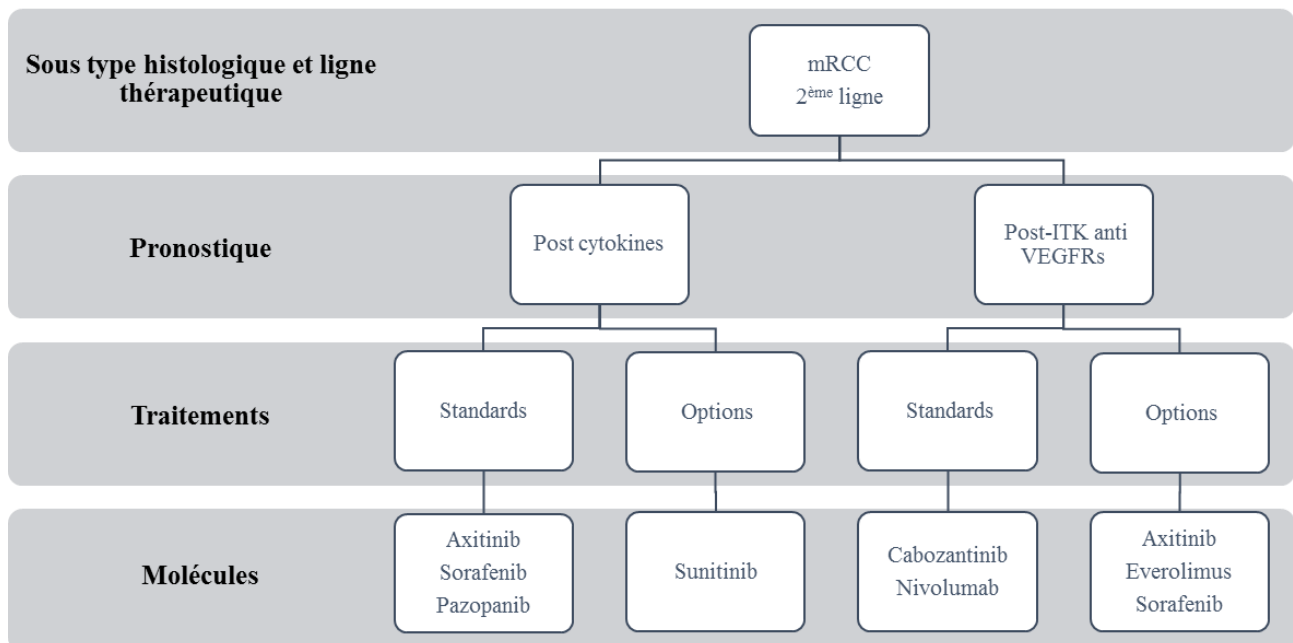
En 2015, l’arrivée de l’immunothérapie par inhibiteur de checkpoint immunitaire est venue enrichir l’arsenal thérapeutique avec essentiellement deux molécules ayant démontré leur efficacité dans le cancer du rein, à savoir le nivolumab (anti PD-1) et l’ipilimumab.



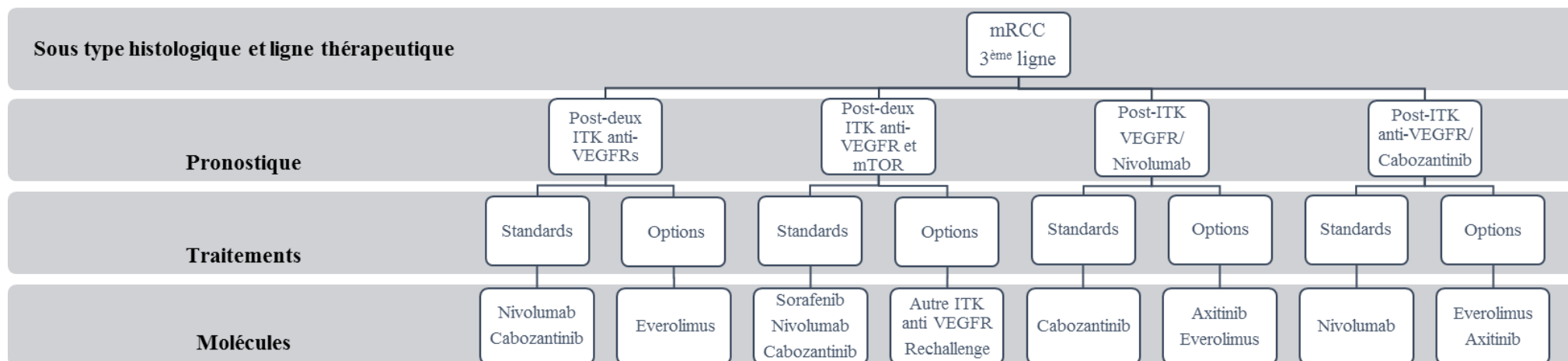
## i. Carcinome rénal à cellules claires : 1ère ligne



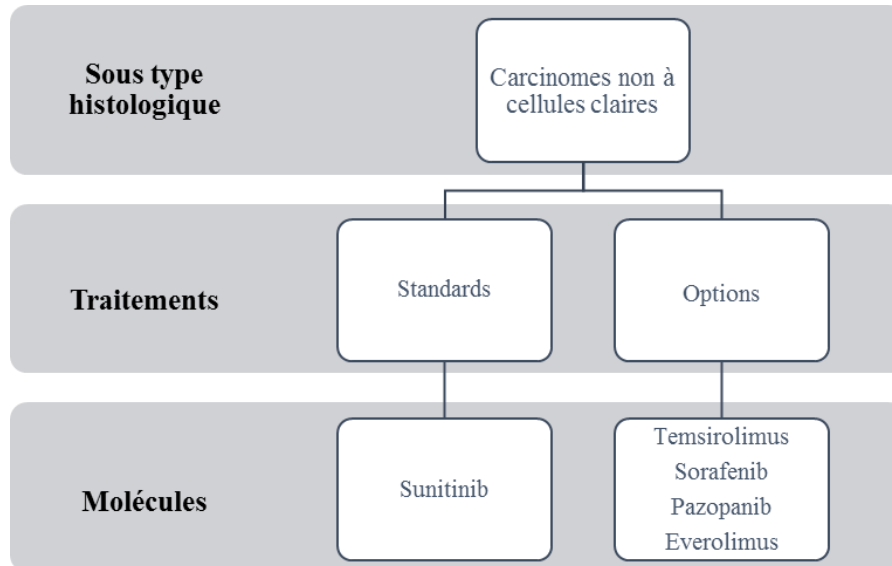
## ii. Carcinome rénal à cellules claires : 2ème ligne



iii. Carcinome rénal à cellules claires : 3<sup>ème</sup> ligne



#### iv. Carcinome rénal non à cellules claires



##### i. Essais cliniques en cours

Le cancer du rein fait actuellement l'objet de nombreuses études cliniques visant à :

- Evaluer de nouvelles façons d'utiliser les traitements existants enfin d'en optimiser l'efficacité tout en cherchant à réduire le risque d'effets secondaires ;
- Evaluer de nouveaux traitements anticancéreux ou de nouvelles associations de médicaments ;
- A identifier et évaluer des indicateurs de réponse pour un traitement donné ;
- Evaluer de nouvelles techniques de radiothérapie.

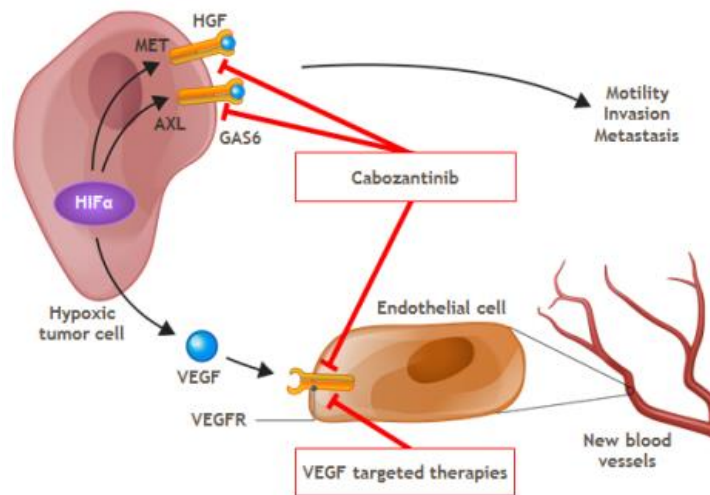
La réalisation de ces essais cliniques est nécessaire à l'avancée de la recherche, ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charges des patients. Actuellement une centaine d'essais cliniques sur la thématique du cancer du rein sont en cours en France, et peuvent être retrouvés sur le site de l'Institut national du cancer<sup>67</sup>.

### 3. Le cabozantinib (Cabometyx®)

#### a. Résumé caractéristique du produit (RCP)

##### i. Mécanisme d'action<sup>68</sup>

Le cabozantinib (Cabometyx®) est un anti-néoplasique, anti-angiogénique, inhibiteur des tyrosines kinase multi-cibles, ciblant les récepteurs VEGF1-3, AXL, MET, RET, KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB et TIE-2 (Figure 15).



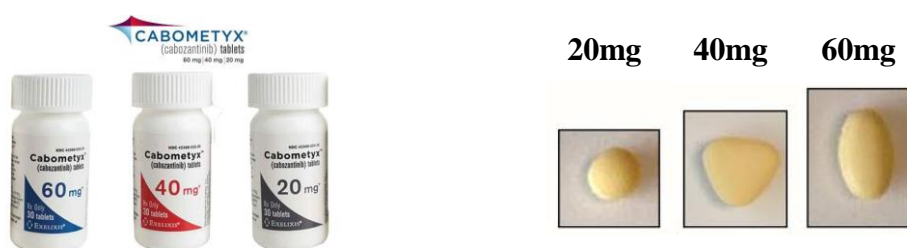
**Figure 15** : Mécanisme d'action du cabozantinib (Copyright : Loïc Mourey)

Le cabozantinib suit, comme la majorité des thérapies ciblées orales, une relation dose-exposition-effet et présente donc une activité inhibitrice de la croissance tumorale dose dépendante.

## ii. Forme pharmaceutique<sup>68</sup>

Le Cabometyx® se présente sous la forme de comprimés pelliculés, disponibles en trois dosages distincts (20, 40 et 60mg de (S)-malate de cabozantinib).

Les comprimés sont jaunes, non sécables, portant la mention « XL » d'un côté et la mention « 20 », « 40 », ou « 60 » de l'autre côté en fonction du dosage. Afin de faciliter la différenciation des comprimés, leur forme varie en fonction du dosage. Ainsi les comprimés dosés à 20, 40 et 60 mg ont respectivement une forme ronde, triangulaire et ovale (Figure 16).



**Figure 16** : Présentation des différents flacons et comprimés de Cabometyx®

## iii. Indication thérapeutique<sup>68</sup>

Le cabozantinib (Cabometyx®) est indiqué dans la prise en charge du carcinome rénal avancé :

- Chez l'adulte présentant un risque intermédiaire ou élevé et non traité antérieurement
- Chez l'adulte après une thérapie ciblée visant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

#### iv. Posologie<sup>68</sup>

Le Cabometyx® est recommandé à la posologie de 60mg par jour dans le traitement du carcinome rénal avancé et doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité trop importante. Concernant la gestion des toxicités, la survenue d'effets indésirables liés à la prise du traitement pourra nécessiter l'interruption temporaire de ce dernier, associé ou non, à une réduction de posologie selon les recommandations du tableau suivant.

<b>Effets indésirable et sévérité (Grade CTCAE)</b>	<b>Adaptation du traitement par CABOMETYX</b>
Effets indésirables de Grade 1 et de Grade 2 tolérables et facilement contrôlables.	Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire.
Effets indésirables de Grade 2 intolérables, ne pouvant pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de Grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Reprendre le traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de Grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ , reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d'amélioration de l'effet indésirable, arrêt définitif du traitement par CABOMETYX

**Tableau 7** : Recommandation du RCP pour adaptation des doses en cas d'effets indésirables<sup>68</sup>

v. Effets indésirables<sup>68</sup>

Classe de système- organe MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Inconnu
Infections et infestations		Abcès		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Thrombopénie, neutropénie	Lymphopénie	
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué, hypomagnésémie, hypokaliémie	Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hypoglycémie		
Affection du système nerveux	Dysgueusie, céphalées, sensation vertigineuse	Neuropathie, périphérique sensitive	Convulsion	AVC
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes		
Troubles cardiaques				Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Hypertension, hémorragie	Thrombose veineuse, thrombose artérielle		Anévrisme et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie, dyspnée, toux	Embolie pulmonaire		
Affections gastro- intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, douleurs	Perforation gastro- intestinale, fistule, maladie de reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, douleur buccale, bouche sèche	Pancréatite, glossodynie	

	abdominales hautes			
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Encéphalopathie hépatique	Hépatique cholestatique	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Erythrodyesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée	Prurit, alopecie, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, couleur des cheveux modifiée		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Douleurs des extrémités	Spasmes musculaires, arthralgie	Ostéonécrose de la mâchoire	
<b>Affections rénales et des voies urinaires</b>		Protéinurie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue, inflammation muqueuse, asthénie, œdème périphérique			
<b>Investigations</b>	Perte de poids, élévation des ALAT et des ASAT sériques	Elévations des PAL sériques, GGT augmentée, créatinine sanguine augmentée, lipase augmentée, cholestérol sanguin augmenté, globule blancs diminués	Triglycérides sanguins augmentés	
<b>Lésions, intoxications et complications procédurales</b>			Complication de plaie	

**Tableau 8** : Effets indésirables du cabozantinib<sup>68</sup>



## **vi. Données pharmacocinétiques<sup>68</sup>**

### **1. Absorption**

Après une administration per os de cabozantinib, le pic plasmatique (C<sub>max</sub>) est atteint au bout de 3 à 4h. Cependant la prise concomitante d'un repas riche en graisses peut modifier le profil d'absorption en augmentant de manière modérée les valeurs de C<sub>max</sub> et l'AUC.

De plus un phénomène de rebond a été mis en évidence avec l'observation d'un deuxième pic plasmatique environ 24h après la prise de cabozantinib. Ce rebond plasmatique nous laisse suggérer l'existence d'une possible recirculation entéro-hépatique.

Enfin aucune donnée de bioéquivalence n'a pu être établie entre les formulations comprimés (Cabometyx®) et gélules (Cometriq®) de cabozantinib. La dernière formulation étant utilisée dans le cancer de la thyroïde.

### **2. Distribution**

Le cabozantinib est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques ( $\geq 99,7\%$ ). Cependant cette liaison protéique ne se trouve pas affectée par la diminution légère ou modérée de la fonction des organes émonctoires observable chez certains patients. En outre, le cabozantinib présente un volume de distribution important estimé à 212 L.

### **3. Métabolisme**

Le cabozantinib est en majorité métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4. De cette métabolisation, naissent quatre métabolites principaux présents dans le plasma à des niveaux d'expositions (AUC) supérieurs à 10% de la molécule mère ((S)-malate de cabozantinib).

### **4. Elimination**

Le cabozantinib est principalement éliminé dans les selles (54%) et les urines (27%). Cette molécule présente une demi-vie plasmatique de l'ordre de 110 heures, ainsi qu'une clairance moyenne (CL/F), à l'état d'équilibre, estimée à près de 2.48 L/h.

### **vii. Populations particulières<sup>68</sup>**

Si aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans), chez les insuffisants hépatiques légers ou encore en fonction des origines ethniques ; le cabozantinib devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et ne sera pas recommandé en cas insuffisance rénale sévère.

### **viii. Laboratoire de commercialisation et prix<sup>68</sup>**

Le Cabometyx® est commercialisé par le laboratoire IPSEN Pharma.

**Prix :** 4838,48 euros (30 comprimés à 20 mg).  
4838,48 euros (30 comprimés à 40 mg).  
4838,48 euros (30 comprimés à 60 mg)

## **b. Les grandes études sur le cabozantinib dans le cancer du rein métastatique**

### **i. Etude METEOR<sup>62,68,69</sup>**

L'étude METEOR est une étude de supériorité de phase III, randomisée et en ouvert, réalisée entre le 08/08/2013 et le 22/05/2015. Cette étude comparant le cabozantinib à l'évérolimus avait pour but de démontrer la supériorité du cabozantinib en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement inhibiteur des tyrosines kinases anti VEGFR.

658 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés selon un modèle (1 : 1) en 2 groupes différents. Un premier groupe traité par cabozantinib per os 60mg/jour (N=330) et un second traité par évérolimus per os 10mg/jour (N=328).

Le critère de jugement principal de cette étude reposait sur la survie sans progression réalisée sur les 375 premiers patients randomisés. La progression étant elle-même évaluée selon les critères RECIST V1.1, en aveugle par un comité indépendant.

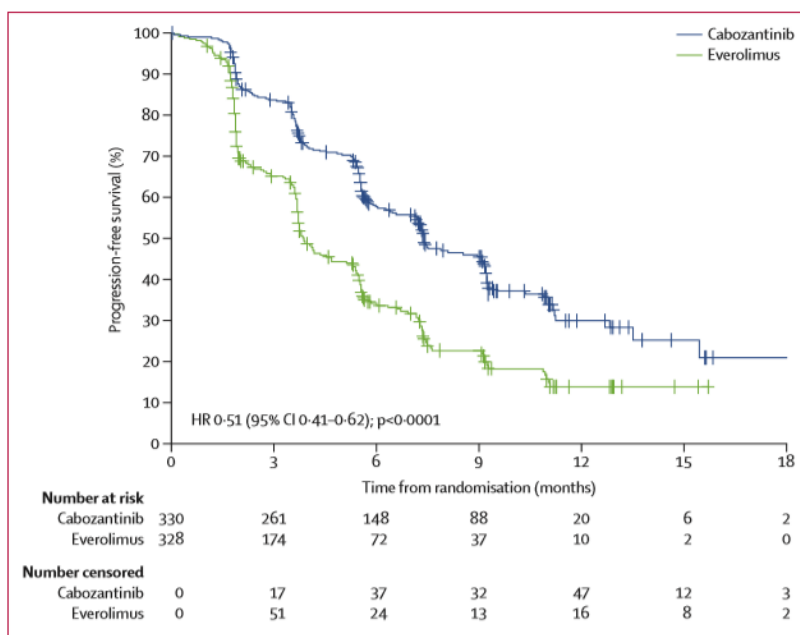
Parallèlement les critères de jugement secondaires reposaient quant à eux, sur l'évaluation de la survie globale, des taux de réponses objectives complètes ou partielles, de la durée de la réponse et enfin de la tolérance au traitement. Ces critères de jugement secondaires ont été évalués chez l'ensemble des patients inclus en intention de traiter.

Les caractéristiques démographiques ainsi que les caractéristiques de la maladie des deux populations de patients étudiées étaient similaires.

Durant toute la durée d'observation, 140 (42%) et 180 (55%) décès ont été respectivement observés dans les groupes cabozantinib et évérolimus.

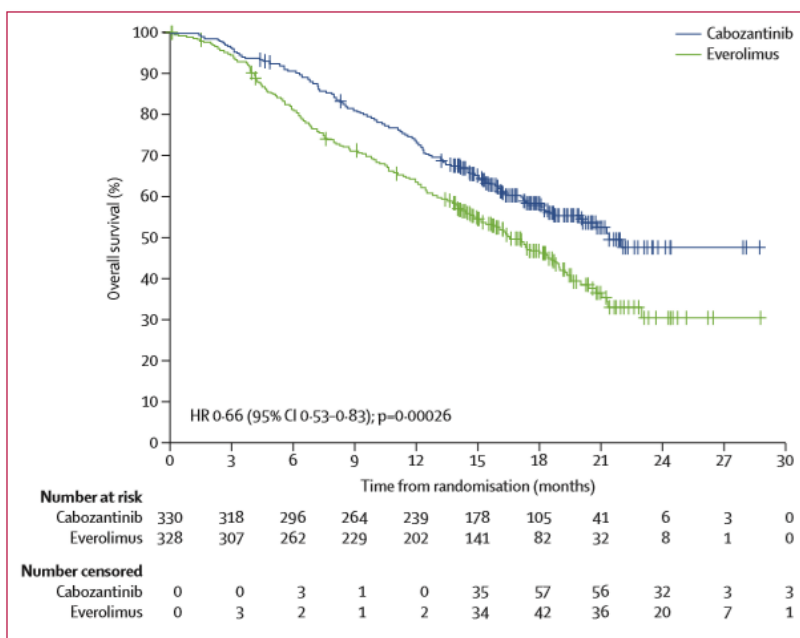
La durée médiane de suivi pour l'évaluation de la survie globale et de la toxicité durant l'étude a été de 18.7 mois [16.1 – 21.1] pour le groupe cabozantinib contre 18.8 mois [16.0 – 21.2] dans le groupe évérolimus.

L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de survie sans progression dans le groupe cabozantinib en comparaison avec le groupe évérolimus (HR 0.51 [95% CI 0.41 – 0.62] ;  $p < 0.0001$ ). En effet, à l'issue d'un suivi minimal de 10.7 mois la médiane de survie sans progression a été de 7.4 mois pour le cabozantinib contre 3.8 mois pour l'évérolimus soit un gain absolu de 3.6 mois en faveur du cabozantinib (HR 0.59 ;  $p < 0.001$ ) (Figure 17).



**Figure 17** : Etude de la survie sans progression du cabozantinib versus évérolimus<sup>62</sup>

De plus, il a été mis en évidence une amélioration significative de la survie globale (21.4 mois vs 16.5 mois, HR 0.66 [95% CI 0.53 – 0.83] ; p = 0.00026) (Figure 18) et de la réponse objective (17% vs 3%, p < 0.0001) dans la groupe Cabometyx®



**Figure 18** : Etude de la survie globale du cabozantinib versus évérolimus<sup>62</sup>

Tous les patients inclus dans l'étude ont présenté au moins un effet indésirable, quel que soit le grade, en lien avec le traitement.

Des réductions de posologie ont été nécessaires pour 62% (N=206) des patients dans le groupe cabozantinib contre 25% (N=80) des patients dans le groupe évérolimus. Ainsi la posologie journalière médiane était de 43mg de cabozantinib et de 9mg d'évérolimus. De plus, 12% (N=40) et 11% (N=34) d'arrêts de traitement en lien avec la survenue d'effets indésirables non liés à la progression de la maladie ont été respectivement relevés dans les groupes cabozantinib et évérolimus.

Des effets indésirables sévères ( $\geq$  grade 3) ont été observés chez 39% et 40% des patients des groupes cabozantinib et évérolimus.

Les principales toxicités de grade 3 et 4 observées au cours de l'étude ont été : l'hypertension (15% dans le groupe cabozantinib vs 4% dans le groupe évérolimus), diarrhées (13% vs 2%), fatigue (11% vs 7%), syndrome main-pied (8% vs 1%), anémie (6% vs 17%), hyperglycémie (1% vs 5%) et hypomagnésémie (5% vs 0%).

Enfin un décès lié au traitement a été mis en évidence dans le groupe cabozantinib contre deux dans le groupe évérolimus.

## ii. Etude CABOSUN<sup>60,68,70</sup>

L'étude CABOSUN est une étude de supériorité de phase II, randomisée et en ouvert, réalisée entre le 15/07/2013 et le 15/09/2016. Cette étude comparant le cabozantinib au sunitinib avait pour but de démontrer la supériorité du cabozantinib en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique à risque intermédiaire ou élevé selon la classification IMDC.

157 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés selon un modèle (1 : 1) en 2 groupes. Un premier groupe traité par cabozantinib per os 60mg/jour (N=79) et un second traité par sunitinib per os 50mg/jour avec un schéma 4 semaines « ON » - 2 semaines « OFF » (N=78).

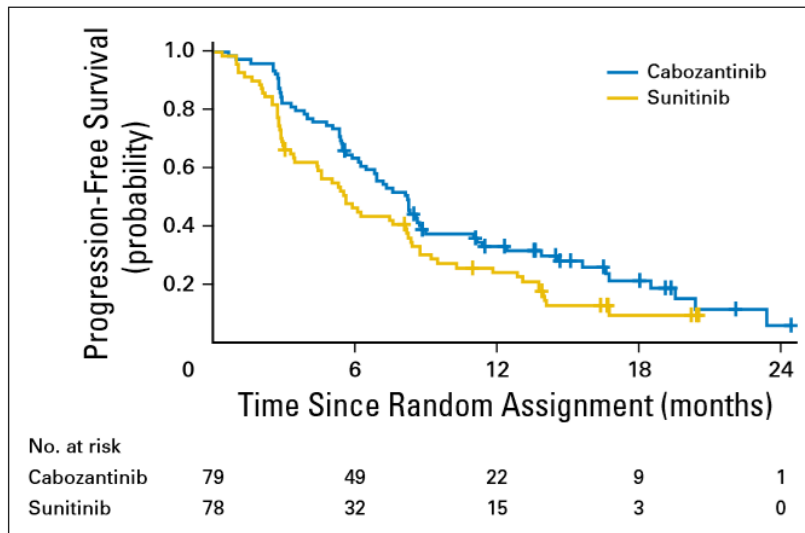
Suite à cette randomisation, les patients ont été stratifiés selon les groupes de risques édictés par l'IMDC (risque intermédiaire versus risque élevé) et sur la présence ou non de métastases osseuses au moment de l'inclusion.

Le critère de jugement principal de cette étude reposait sur l'évaluation de la survie sans progression tandis que les critères de jugement secondaires s'intéressaient quant à eux à l'évaluation de la survie globale et du taux de réponses objectives complètes ou partielles.

Les caractéristiques démographiques ainsi que les caractéristiques de la maladie des deux populations de patients étudiées étaient similaires.

Durant toute la durée d'observation de l'étude, 37 (47%) décès ont été observés dans le groupe cabozantinib contre 41 (53%) dans le bras sunitinib.

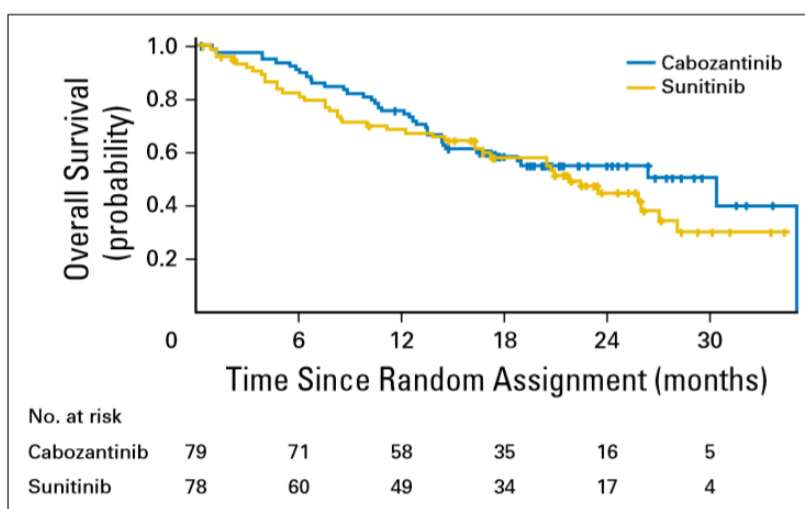
L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de survie sans progression dans le groupe cabozantinib en comparaison avec le groupe sunitinib. En effet, la médiane de survie sans progression a été évaluée à hauteur de 8.2 mois pour le bras cabozantinib (IC95% [6.2-8.8]) contre 5.6 mois pour le bras sunitinib (IC95% [3.4 ; 8.1]), soit un gain absolu de 2.9 mois en faveur du cabozantinib (HR 0.66 ; p = 0.012) (Figure 19). Selon les résultats de l'étude publiée, le cabozantinib permet ainsi de réduire à hauteur de 34% le risque de progression ou de mort en comparaison avec le sunitinib.



**Figure 19** : Etude de la survie sans progression du cabozantinib versus sunitinib<sup>60</sup>

De plus, il a été mis en évidence une amélioration du taux de réponses objectives, complètes ou partielles, avec 33% (IC95% [23 ; 44]) de réponses dans le bras cabozantinib contre seulement 12% (IC95% [5.4 ; 21]) dans le bras sunitinib.

Cependant concernant l'évaluation de la survie globale, l'étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients étudiés (Figure 20).



**Figure 20** : Etude de la survie globale du cabozantinib versus sunitinib<sup>60</sup>

99% des patients inclus dans l'étude ont présenté au moins un effet indésirable, quel que soit le grade, en lien avec le traitement.

Des réductions de posologie ont été nécessaires pour 46% (N=36) des patients dans le groupe cabozantinib et pour 35% (N=25) des patients dans le groupe sunitinib avec un pourcentage d'arrêt de traitement en lien avec la survenue d'effets indésirables évalué à hauteur de 20% (N=16) dans le groupe cabozantinib contre 21% (N=16) dans le groupe sunitinib.

Des effets indésirables sévères ( $\leq$  grade 3) ont été observés chez 67% et 68% des patients des groupes cabozantinib et sunitinib.

Les principales toxicités de grade 3 et 4 observées dans le bras cabozantinib étaient : l'hypertension (28%), les diarrhées (10%), le syndrome main-pied (8%), et la fatigue (6%). En comparaison, les effets indésirables sévères les plus fréquents dans le bras sunitinib étaient : l'hypertension (22%), la fatigue (15%), les diarrhées (11%) et la thrombocytopénie (11%).

Enfin quatre décès (5%) liés au traitement (grade 5) ont été relevés dans le groupe cabozantinib contre cinq (7%) dans le groupe sunitinib.



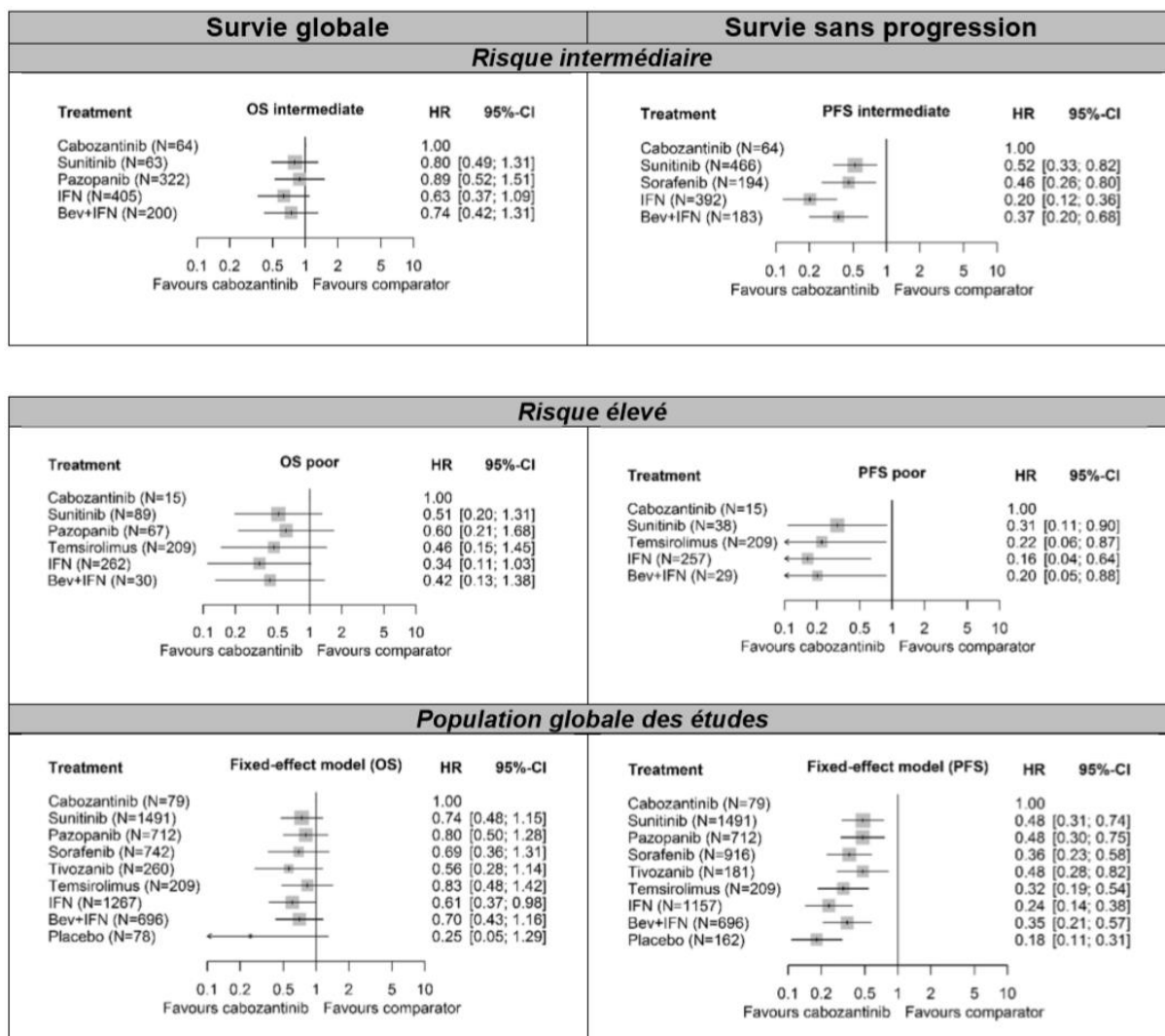
### **iii. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis<sup>70,71</sup>**

L'objectif de cette méta-analyse réalisée par Schmidt et al. était d'évaluer de manière indirecte l'efficacité du cabozantinib en terme de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en comparaison avec l'ensemble des « standard of care » utilisables en première ligne de traitement du carcinome rénal à cellules claires.

Dans ce but, une revue systématique a été réalisée afin d'identifier l'ensemble des études cliniques randomisées, contrôlées, relatives aux traitements disponibles dans le cancer du rein et tenant lieu de comparateurs au cabozantinib entre 1980 et 2017, et ayant fourni des données de survie globale et de survie sans progression.

Ainsi treize études ont pu être identifiées comme éligibles à la réalisation d'une « network meta-analysis » comparant les différents hazard ratio (HR) des données de survie globale et de survie sans progression.

Les résultats de cette méta-analyse ont suggéré que le cabozantinib augmenterait de manière significative la survie sans progression dans les sous-groupes à risques intermédiaire et élevé par rapport aux « standard of care » en première ligne de traitement dans le carcinome rénal à cellules claires (Figure 21). En revanche il a été démontré que malgré l'augmentation suggérée de la survie globale en faveur du cabozantinib, celle-ci ne ressortait pas de manière statistiquement significative.



**Figure 21** : Etude de la survie sans progression et de la survie globale entre le cabozantinib et les « standard of care » en fonction des groupes de risque observés<sup>70</sup>

**c. Demande d'autorisation de mise sur le marché**

**i. Dossier d'AMM 2017 : « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) »<sup>69</sup>**

Lors de sa demande d'autorisation de mise sur le marché en 2017 comme 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans le carcinome rénal avancé, la commission de transparence a statué en donnant un avis favorable à l'inscription de la spécialité Cabometyx® sur la liste des spécialités remboursables avec un taux de remboursement proposé à 100%, ainsi qu'à son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome rénal à cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

Les conclusions rendues par la commission de transparence sont résumées dans le tableau suivant.

<b>SMR</b>	<b>Important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale,</li> <li>- dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,</li> <li>- malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier la qualité de vie,</li> </ul> <p><b>CABOMETYX apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF, au même titre que la spécialité OPDIVO.</b></p>
<b>ISP</b>	<b>CABOMETYX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>CABOMETYX est un traitement de deuxième ligne du cancer rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie sans progression et de survie globale.</b></p> <p><b>En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible de déterminer la place du cabozantinib par rapport au nivolumab, autre option thérapeutique préférentielle dans cette indication.</b></p>

**Tableau 9** : Résumé des conclusions de la HAS concernant la demande de mise sur le marché du Cabometyx® dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) »<sup>69</sup>

**ii. Dossier d'AMM 2019 : « Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement »<sup>70</sup>**

Lors de sa demande d'autorisation de mise sur le marché en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en 2019, la commission de transparence a statué en donnant un avis défavorable à l'inscription de la spécialité Cabometyx® sur la liste des spécialités remboursables dans l'indication du traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.

Les conclusions rendues par la commission de transparence sont résumées dans le tableau suivant.

<b>SMR</b>	<b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté avec une analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations).
<b>ASMR</b>	Sans objet.
<b>ISP</b>	CABOMETYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,0012) et de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale (critère de jugement secondaire),</li> <li>- dans un contexte de forte incertitude sur cette démonstration au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté, avec une analyse principale réalisée par l'investigateur, et en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations),</li> <li>- et l'absence d'avantage par rapport sunitinib en termes de tolérance ou de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir CABOMETYX ne peut être exclue et que l'utilisation du sunitinib ou des alternatives par rapport au cabozantinib doit donc être privilégiée.</p> <p>Par conséquent, CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Il conserve une place dans les carcinomes avancés à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (cf. avis du 11 janvier 2017).</p>

**Tableau 10** : Résumé des conclusions de la HAS concernant la demande de mise sur le marché du Cabometyx® dans l'indication suivante : « Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement »<sup>70</sup>

#### **d. Essais cliniques en cours sur le cabozantinib**

Actuellement deux essais cliniques sur le cabozantinib dans le cancer du rein sont actuellement en cours en France à savoir<sup>72</sup>:

- L'étude COSMIC-313 : étude de phase 3, randomisée comparant l'efficacité du cabozantinib en association avec le nivolumab et l'ipilimumab par rapport au nivolumab et à l'ipilimumab, chez des patients ayant un carcinome rénal avancé ou métastatique à risque intermédiaire ou faible et précédemment non traité.
- L'étude CX-839-008 : étude de phase 2 randomisée comparant l'efficacité du CB-839 associé à du cabozantinib par rapport à un placebo associé à du cabozantinib, chez des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires de stade avancé ou métastatique traité précédemment par au maximum 2 lignes de traitement systémique.

## **PARTIE 2 : L'INTERET DU SUIVI THERAPEUTIQUE DANS LES THERAPIES CIBLEES**

L'avènement d'une médecine de précision a.k.a. 4P Médecine (i.e. Préventive, Prédicative, Participative et Personnalisée) en oncologie repose essentiellement, aujourd'hui, sur le démantèlement de la biologie du cancer permettant, en fonction des particularités génétiques et moléculaires de chaque tumeur, d'affiner la stratégie thérapeutique à adopter en éclairant l'oncologue sur le meilleur choix des molécules ciblées à utiliser pour un patient donné. Toutefois, au-delà d'un meilleur rationnel quant aux choix des molécules, une médecine personnalisée en oncologie repose également sur une stratégie d'individualisation des schémas posologiques, intégrant la dimension de variabilité interindividuelle affectant les paramètres pharmacocinétiques de chaque patient. En effet, de nombreux facteurs (polymorphismes génétiques, non-respect des conditions de prise, interactions médicamenteuses, comorbidités, ..) sont susceptibles de modifier la relation dose-exposition des patients, et par là même la réponse pharmacodynamique (efficacité, toxicité). Le suivi thérapeutique, couplé à des approches de modélisation, devrait permettre une personnalisation des schémas posologiques des thérapies ciblées orales en s'émancipant de la prise en charge majoritaire actuelle, consistant à traiter les patients de manière uniforme, et ce, indépendamment de leurs caractéristiques individuelles.

### **1. Les thérapies ciblées orales ; une rupture technologique en oncologie.**

Les premières thérapies ciblées orales sont apparues au début des années 2000 et ont connu un essor considérable. En effet en 2015, un traitement anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées<sup>73</sup>. Elles constituent une nouvelle classe thérapeutique dans les traitements anti tumoraux et sont venues compléter un arsenal thérapeutique limité, jusqu'alors essentiellement composé d'agents cytotoxiques non spécifiques majoritairement administrés par voie parentérale<sup>73-75</sup>. Les thérapies ciblées orales s'inscrivent dans une stratégie de « médecine de précision ». Ces nouveaux traitements sont développés dans le but de bloquer des anomalies moléculaires identifiées dans la tumeur afin d'annihiler les différents mécanismes de l'oncogenèse<sup>74</sup>. Ce changement de paradigme dans la prise en

charge anti-tumorale a permis de passer d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée »<sup>73</sup>.

## **2. Notions économiques**

Le coût des thérapies ciblées est relativement important. Sur la base des prix faciaux, il faut déboursier en moyenne 3 000 euros HT pour un mois de traitement (certaines spécialités dépassant les 6 000 euros HT), ce qui classe ces thérapeutiques dans la catégorie des médicaments onéreux.

En 2014, les remboursements<sup>73</sup> relatifs aux thérapies ciblées se sont élevées à hauteur de :

- 828 millions d'euros sur la liste en sus
- 753 millions d'euros en officine
- 12.5 millions d'euros en rétrocession

Le coût important de ces thérapies plaide pour le développement de nouvelles stratégies permettant d'améliorer le bénéfice clinique tout en réduisant l'occurrence d'évènements indésirables en optimisant les schémas posologiques<sup>76</sup>.

## **3. Relation concentrations effet des thérapies ciblées**

La quasi-totalité des médicaments anti-cancéreux suit une loi dose-exposition-effet. Il existe donc une relation directe entre la dose administrée, l'exposition plasmatique et la pharmacodynamie (toxicité, efficacité).

Le médicament dont les relations PK/PD ont été le plus étudiées est l'imatinib qui fût le premier traitement de la classe des inhibiteurs tyrosine kinase. De nombreuses études ont ainsi démontré que des taux résiduels de l'ordre de 800 à 1000 ng/ml étaient associés à une réponse moléculaire complète chez les patients atteints de LMC et de GIST<sup>76,77</sup>.

Houk et al., ont quant à eux montré qu'une augmentation de l'exposition plasmatique du sunitinib et de son métabolite actif était associée à une amélioration de la réponse clinique avec notamment une amélioration de la survie sans progression, de la survie globale ou encore une diminution de la taille de la tumeur dans le carcinome rénal métastatique (mRCC)<sup>78</sup>. D'autres études ont permis d'identifier des niveaux cibles de 50 à 100 ng/ml garantissant une

efficacité optimale et une toxicité réduite du sunitinib<sup>79</sup>. Des taux résiduels supérieurs à 1,5 ng/ml sont associés à un risque accru de perfusion pleurale avec le dasatinib<sup>80</sup>. Lacy et al. ont comparé l'exposition moyenne au cabozantinib lorsqu'il est administré à 60 mg par rapport à des expositions moyennes à 40 et 20 mg. Ils ont ainsi démontré que des expositions plasmatiques plus faibles en relation avec l'administration de doses plus faibles étaient associées à un risque plus élevé de progression de la maladie ou de décès, tandis qu'une exposition élevée au médicament était associée à un risque plus important d'apparition d'effets indésirables<sup>81</sup>. En parallèle, Sternberg et al. ont démontré qu'une augmentation de la C<sub>min</sub> de pazopanib était associée à une amélioration de la survie sans progression<sup>82</sup>. Inversement, pour d'autres thérapies ciblées comme l'erlotinib ou le gefitinib, les études n'ont pas réussi à prouver une telle relation entre l'exposition au médicament et les résultats cliniques<sup>83</sup>.

En raison de cette relation concentration-effet, l'augmentation de l'exposition est aussi liée à un plus grand risque de développer des effets indésirables potentiellement sévères. Des études complémentaires en situation de « vie réelle » ont permis de confirmer les relations PK/PD d'un grand nombre d'autres thérapies ciblées orales. Au-delà de ces relations, il a été souvent possible de préciser la fenêtre thérapeutique des diverses thérapies ciblées orales aujourd'hui présentes sur le marché<sup>75</sup> ; c'est-à-dire d'identifier le niveau d'exposition, le plus souvent représenté par un taux résiduel associé à un bénéfice clinique sans entraîner de toxicités préjudiciables pour le patient. Cette connaissance quasi-exhaustive des cibles thérapeutiques ouvre la voie à des stratégies d'individualisation des posologies par la connaissance des paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient, ces paramètres permettant de recalculer si besoin une dose pour atteindre un niveau d'exposition cible à un instant-t.



#### **4. Variabilité pharmacocinétique : pourquoi les doses standards ne conviennent pas forcément à l'ensemble des patients.**

Les thérapies ciblées orales sont caractérisées par une relation dose-exposition-effets, une importante variabilité interindividuelle (usuellement > 40%), ainsi que par un index thérapeutique relativement étroit.

Elles sont généralement développées en dose unique (« flat-dose ») suite à des études d'escalade de doses effectuées lors d'essais cliniques de phase I, impliquant uniquement une petite population de patients hautement sélectionnés, homogènes, avec peu de comorbidités et un contrôle strict des co-médications et de l'hygiène de vie. Cependant, en situation de vie réelle, la population de patients est bien plus hétérogène (âge, taille, poids, sexe, polymorphismes, comorbidités, multiples co-médications incluant la phytothérapie<sup>84</sup> ...).

Ainsi, au final, seuls 45% des patients traités par thérapies ciblées orales seraient correctement exposés, 17% seraient surexposés et 38% seraient sous exposés<sup>85</sup>.

Pour l'ensemble de ces raisons, il apparaît peu probable qu'une dose unique issue d'une étude en situation contrôlée, puisse convenir à l'ensemble des patients à traiter. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) associé à des stratégies d'optimisation de doses apparaît alors comme une alternative intéressante permettant d'intégrer les problèmes de variation interindividuelle et d'améliorer la prise en charge, notamment des patients atypiques, en optimisant l'efficacité du traitement tout en minimisant le risque d'effets indésirables délétères pour la qualité de vie.

## **a. Sources de variabilité interindividuelle**

### **i. L'observance**

L'observance est définie selon l'OMS, comme la concordance entre le comportement d'une personne vis-à-vis des recommandations d'un soignant<sup>86</sup>.

Le développement des thérapies orales en oncologie et de la prise en charge à domicile, placent désormais, la notion d'observance comme un déterminant majeur de réponse au traitement<sup>87,88</sup>, une problématique jusqu'alors inconnue en oncologie à l'époque des chimiothérapies administrées en hospitalisation ou en hôpital de jour.

Aujourd'hui, les problèmes de non-observance ou de mésusage sont réels et fréquents<sup>75</sup>. Murphy et al. ont rapporté qu'après 5 ans de traitement par tamoxifène, l'observance varie de 41 à 72 % avec 31 à 60% d'arrêts de traitement et 31 à 73% de discontinuité dans les prises<sup>89</sup>. Il en va de même pour l'imatinib dont la non observance a été évaluée à hauteur de 33% dans l'étude ADAGIO<sup>90</sup>.

Les causes de la non-observance sont multiples. A ce jour, plus de 700 déterminants sont répertoriés et peuvent entrer en jeu dans le phénomène d'observance d'un traitement au long cours. Ces différents déterminants ont été classés en 5 grandes catégories par l'OMS à savoir : les déterminants liés au patient, au traitement, au contexte clinique, au contexte socio-économique ou encore au système de soins<sup>91</sup>.

En outre, bien qu'étant non directement cytotoxiques, les thérapies ciblées ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement sévères, pouvant impacter négativement la qualité de vie des patients et l'observance de ces derniers. Le nombre de réductions de doses liées à l'apparition de toxicités se révèle être plus important pour les molécules de la famille des inhibiteurs tyrosine kinase (représentant près de 70% des thérapies ciblées orales) que pour les cytotoxiques classiques. Ainsi, sur la base d'observations cliniques, il a été démontré que les patients ont tendance à voir leur observance diminuer lors de la survenue d'évènements indésirables, y compris d'effets secondaires de faible intensité<sup>88,91</sup>.

La problématique de l'observance face à ces traitements de nouvelle génération est donc réelle et peut avoir des répercussions sur l'efficacité du traitement ainsi que sur la survie globale des patients<sup>74</sup>. On estime qu'à partir de 10% de non-observance (soit 3 oublis de prise sur un traitement de un mois), l'effet sur la probabilité de réponse moléculaire majeure est

délétère. Au-delà de l'observance stricte, le mésusage (par exemple ne pas respecter une modalité d'administration par rapport à la prise alimentaire) peut également, dès lors que la biodisponibilité orale des médicaments concernés peut-être affectée, se traduire par des fluctuations notables dans les niveaux d'exposition et occasionner ainsi une sortie de zone thérapeutique<sup>90</sup>.

L'impact de l'observance sur l'efficacité clinique a été évalué dans plusieurs études chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par imatinib (Glivec®).

Dans l'étude ADAGIO<sup>90</sup> il a été mis en évidence que les patients présentant un manque d'efficacité clinique avaient un taux de non observance significativement supérieur aux patients dont la réponse clinique était correcte ( $23.2 \pm 23.8\%$  vs  $7.3 \pm 19.3\%$  ;  $p < 0.005$ ).

De façon similaire, Marin D et al.<sup>88</sup> ont mis en évidence que la probabilité d'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 6 ans, chez des patients traités par imatinib dans le cadre d'une leucémie myéloïde chronique, était de 13.9% lorsque l'observance était  $<90\%$  contre 93.7% lorsque l'observance était  $>90\%$  ( $p < 0.001$ ).

Yanamandra et al. ont quant à eux évalué l'évolution du rapport BCRABL / ABL dans la leucémie myéloïde chronique en fonction de l'observance. Leurs résultats ont montré l'existence d'une relation significative entre la réponse moléculaire majeure et l'observance<sup>87</sup>. Ce lien entre observance et efficacité est confirmé par Haque et al.<sup>92</sup> qui ont démontré que dans la leucémie myéloïde chronique, le taux de progression vers une crise blastique ainsi que le taux de mortalité, étaient significativement plus faibles chez des patients présentant un meilleur profil d'observance (HR : 0.07 [95% CI 0.03-0.19 si MPR  $> 90\%$ ] et HR : 0.70 [95% CI 0.02-0.21 si MPR  $< 90\%$ ]).

Le développement de stratégies d'évaluation de l'observance pour les thérapies ciblées orales est donc un enjeu de taille qui permettrait de maximiser les chances du patient en améliorant la balance bénéfice/risque et de limiter le coût du traitement (gaspillage, prise en charge hospitalière pour progression de la maladie suite à une mauvaise observance, ...).

Différentes méthodes directes ou indirectes ont été mises au point afin d'évaluer l'observance de ces patients. Le STP est une méthode directe permettant de rechercher et de quantifier une molécule et ses éventuels métabolites dans un liquide biologique (plasma essentiellement). Cette méthode permet une mesure fiable et objective et peut être réalisée sur la base d'un simple prélèvement à l'état d'équilibre. Elle est actuellement la méthode la plus complète

permettant de prendre en compte simultanément les notions d'efficacité, de toxicités, d'observance et d'interactions médicamenteuses.

D'autres méthodes, indirectes, plus économiques, peu chronophages et nécessitant peu de main d'œuvre, tels que les auto-questionnaires, les agendas électroniques, le dossier pharmaceutique ou des stratégies de décompte de comprimés permettent de compléter le STP.

En parallèle, de nouveaux médicaments toujours plus innovants sont développés afin de pallier les problèmes d'observances. Ainsi, le premier médicament « intelligent » connecté a été récemment approuvé par la FDA aux USA, permettant le suivi de traitement chez des patients schizophréniques<sup>74</sup>.

## **ii. Absorption**

Avec le développement de nouvelles formes orales, le processus d'absorption doit désormais être pris en compte dans l'étude de la variabilité interindividuelle. Outre une mauvaise observance du traitement, de nombreux autres paramètres peuvent influencer sur la phase d'absorption.

La résorption orale implique des phénomènes de transports membranaires mettant en jeu des transporteurs passifs et actifs. Selon la posologie du traitement, un phénomène de saturation des transporteurs peut être observé, entraînant une modification biodisponibilité<sup>83</sup>. Hornecker et al, ont montré que la division de la dose quotidienne de sorafénib en trois ou quatre prises distinctes augmenterait significativement l'AUC par rapport à un schéma posologique standard de deux prises par jour (i.e., 101.7 vs 81.6 mg/L.h pour 400mg Q8h et 600mg Q12h respectivement ; 131.6 vs 91.5 mg/L.h pour 400 mg Q6h et 800 mg Q12h, respectivement)<sup>93</sup>. Concernant le pazopanib, Yu et al. ont démontré que les concentrations résiduelles pour une posologie de 400mg deux fois par jour étaient 75 % plus élevées que celles retrouvées avec une posologie de 800 mg une fois par jour (39 vs 22 mg/L), avec une AUC 59 % plus élevée (1056 vs 665 mg.h/L)<sup>94</sup>.

De plus, les interventions de gastrectomies visibles chez certains patients atteints de cancers digestifs ont pour effet de diminuer le temps de transit et la sécrétion d'acide gastrique, pouvant être à l'origine d'une réduction de la résorption et de l'exposition plasmatique.

La plupart des ITK ont des propriétés faiblement basiques<sup>95</sup> et doivent être solubilisées dans l'estomac (pH≈1-3) avant d'être absorbées et de traverser la membrane gastro-intestinale. Toutefois, la diminution de sécrétion d'acide gastrique faisant suite à la gastrectomie, provoque une augmentation du pH gastrique, nuisant à la solubilisation des ITK et réduisant par conséquent leur biodisponibilité orale. Yoo C et al.<sup>96</sup> ont démontré dans une étude que les taux résiduels d'imatinib (C<sub>min</sub>) étaient significativement plus faibles chez des patients ayant subi une gastrectomie majeure (942 ± 330 ng/mL ; n =18) en comparaison à ceux ayant subi une résection gastrique ou n'ayant pas fait l'objet de chirurgie gastrique (1 393 ± 659 ng/mL ; n = 74 ; P =0.002). En parallèle, Kim et al. ont montré que l'AUC (0-12h) du nilotinib dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales de l'estomac (GIST) était également significativement plus faible chez les patients ayant subi une gastrectomie majeure (totale ou subtotale) (8 526 ± 7 869 h µg/L contre 15 930 ± 5 759 h µg/L, P = 0.014)<sup>97</sup>.

Enfin, la Permeability-glycoprotein (P-gp, mieux connue sous le nom de multidrug resistance protein 1 (MDR1), appartenant à la sous-famille B1 de transporteurs ATP-binding cassette (ABCB1)) généralement associée à des phénomènes de résistance aux médicaments<sup>83</sup>, peut également modifier la biodisponibilité orale des inhibiteurs tyrosine kinase.

En effet, la plupart des ITK sont substrats de la P-gp et peuvent impacter leurs propres absorption et exposition par des phénomènes d'auto-induction.

Judson et al., ont indiqué qu'un traitement à long terme par imatinib pourrait entraîner une diminution de l'exposition à ce même médicament. Cette diminution serait en partie expliquée, par une augmentation de l'expression intestinale de la P-gp entraînant une réduction de la biodisponibilité ainsi qu'une augmentation de 33 % de la clairance biliaire<sup>98</sup>. De même, Arrondeau et al, ont montré un phénomène similaire avec le sorafénib qui présente une diminution de l'exposition (AUC) au fil du temps (43.0 vs. 60.3 mg/L.h, p=0.008), très probablement en raison d'une surexpression de la P-gp<sup>99</sup>.

En parallèle, Makhtar et al. ont observé que des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) du SLC22A1 peuvent également avoir un impact sur la résistance et/ou la bonne réponse à l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique<sup>100</sup>. Avec le sunitinib, les polymorphismes génétiques affectant les pompes d'efflux entraînent un risque plus élevé de toxicité liée au traitement en raison d'une biodisponibilité orale accrue<sup>101</sup>.

### iii. Distribution

Les ITK sont fortement liées aux protéines plasmatiques<sup>75</sup>, notamment à l'albumine (95%) et à l' $\alpha$ -1- glycoprotéine acide (AGP)<sup>83,102</sup>. Contrairement à l'albumine, l' $\alpha$ -1- glycoprotéine acide se lie spécifiquement aux molécules basiques<sup>103</sup>. Seule la fraction libre du médicament sera distribuée dans l'organisme et pourra être responsable ou non d'un effet thérapeutique. Il convient de noter que l'équilibre entre la fraction libre et la fraction liée aux protéines plasmatique est réversible et suit une loi d'action de masse<sup>83</sup>. Gambacorti-Passerini et al. ont démontré que la liaison du STI571, un inhibiteur de ABL, à l' $\alpha$ -1- glycoprotéine acide était responsable d'une diminution de sa capacité à bloquer la division cellulaire et à inhiber l'activité de la kinase Bcr-Abl. Cependant, un phénomène de compétition avec une autre molécule sur le même site de liaison pourrait augmenter la fraction libre de STI571 et ainsi son effet sur l'inhibition de Bcr-Abl<sup>103</sup>.

Toutefois, les effets pharmacodynamiques résultant de la modification des fractions libres et liées se trouve contrebalancés par une hausse de la clairance des traitements qui voient leur fraction libre augmenter<sup>83</sup>. Tod et al. ont montré que l'hypoalbuminémie était associée à la fois à une hausse de la fraction libre du traitement dans le plasma, ainsi qu'à une augmentation de la clairance, sans qu'il y ait actuellement de preuve que ces modifications puissent avoir un impact significatif sur la pharmacodynamie<sup>104</sup>.

Les paramètres physiques comme la composition corporelle, la masse musculaire ou l'indice de masse corporelle (IMC) sont des paramètres très variables pouvant affecter la pharmacocinétique des thérapies ciblées. Par exemple, les patients sarcopéniques sont plus susceptibles de développer des toxicités liées au traitement en raison d'une masse musculaire plus faible, d'une diminution du volume de distribution et de la fixation des protéines. Huillard et al. ont démontré que les patients sarcopéniques atteints d'un cancer du rein métastatique (mRCC) ayant un IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et traités par sorafénib, présentaient plus de toxicités dose-limitantes (P=0.01 ; rapport de cotes = 4.1 ; IC à 95 % : (1.3-13.3)), plus de toxicités cumulées de grade 2 ou 3 (P=0.008), et plus de toxicités de grade 3 (P=0.04)<sup>105</sup> que les patients non sarcopéniques. À l'inverse, les patients obèses, en raison d'un plus grand volume de distribution et d'une diminution des pics plasmatiques, auront tendance à présenter moins d'effets indésirables, en particulier avec les molécules lipophiles<sup>74,83</sup>.

#### **iv. Métabolisme et élimination**

Une majorité de thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs des protéines kinase, sont trop lipophiles pour être directement éliminées dans les urines. Ces molécules doivent d'abord être métabolisées en des composés plus hydrophiles, par des réactions enzymatiques de phase 1 ou de phase 2. La plupart des thérapies ciblées orales sont largement métabolisées par les enzymes CYP<sup>95</sup> et sont sujettes à une grande variabilité inter-individuelle<sup>75</sup>. En ce qui concerne les ITK, la plupart d'entre eux sont métabolisées par le CYP3A4, à l'exception du sorafénib, métabolisé par l'UGT1A9, en plus du métabolisme par les enzymes du CYP. D'autres cytochromes tels que le CYP2D6 et le CYP2C8 peuvent contribuer de manière secondaire à la métabolisation hépatique des ITK<sup>106</sup>.

Certains cytochromes comme le CYP2D6 sont très polymorphes, peuvent présenter plusieurs statuts phénotypiques (métaboliseur lent, normal, rapide)<sup>83</sup>. Le tamoxifène, qui est un pro-médicament, nécessite d'être métabolisé au niveau hépatique par le CYP2D6 en un métabolite actif nommé « endoxifène » pour être pharmacologiquement actif<sup>107</sup>. Il convient de noter que l'impact clinique réel du CYP2D6 sur l'efficacité du tamoxifène reste débattu<sup>108</sup>. En effet, la grande variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques d'endoxifène observée pourrait être attribuée à moins de 40% au génotype CYP2D6<sup>109</sup>. Comme le tamoxifène, certaines thérapies ciblées orales nécessitent d'être métabolisées pour être actives et les variations ou mutations affectant les gènes codant pour les enzymes hépatiques peuvent avoir un impact sur la concentration plasmatique du métabolite actif et, par conséquent, sur l'efficacité du traitement<sup>75</sup>. À l'inverse, avec les ITK qui sont directement actifs, les polymorphismes génétiques peuvent être associés à des toxicités accrues. Il a récemment été suggéré que des mutations combinées sur les gènes UGT et NIR1 codant pour les facteurs de transcription PXR, pourraient expliquer les toxicités d'apparition précoce observées avec le sorafénib<sup>110</sup>.

## **b. Sources de variabilité intraindividuelle / interactions médicamenteuses**

Les thérapies ciblées orales, dont les inhibiteurs tyrosine kinase, sont généralement retrouvées chez des patients âgés et polymédiqués, favorisant les risques d'interactions médicamenteuses. La problématique des interactions médicamenteuses est donc particulièrement critique. La majorité des thérapies ciblées subit un important métabolisme hépatique médiée par les cytochromes P450, notamment les CYP3A4 et 3A5 et est substrat de nombreuses pompes à efflux telle que la P-gp. Ces caractéristiques les rendent particulièrement exposées au risque d'interactions médicamenteuses et aux phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques<sup>74</sup>.

### **i. Impact du pH sur la biodisponibilité**

Les inhibiteurs tyrosine kinase sont des composés faiblement basiques, pouvant être présents sous forme ionisée ou non ionisée en fonction du pH gastrique et de leur constante d'acidité (pKa)<sup>95</sup>.

Physiologiquement, le pH gastrique a une valeur d'environ 1. Cependant, en présence de médicaments anti-acides, tels que des inhibiteurs de pompes à protons (IPP), cette valeur de pH peut être portée à 4, voire plus<sup>111</sup>. Cette modification de pH impacte l'équilibre entre les formes ionisées et non ionisées des ITK dans l'estomac, et va ainsi influencer sur leur biodisponibilité. En effet lorsque le pH gastrique augmente, la plupart des ITK passe sous une forme non-ionisée et moins solubles, réduisant ainsi la biodisponibilité et l'exposition au traitement<sup>95</sup>.

Tan et al. ont montré à travers leur étude que l'absorption du pazopanib était altérée par la co-administration d'esoméprazole (IPP) avec une diminution de l'AUC (0-24) et de la Cmax du pazopanib de l'ordre de 40 et 42 %, respectivement<sup>112</sup>. L'oméprazole et la ranitidine ont d'autre part démontré un impact sur la biodisponibilité de l'erlotinib en diminuant l'AUC de 46 % et 33 % respectivement<sup>113</sup>. En outre, la prise concomitante d'esoméprazole entrainerait, de manière similaire, une diminution de la biodisponibilité du lapatinib à hauteur de 26 %<sup>114</sup>.

Afin d'éviter ou limiter, à moindre mesure, ce type d'interactions, Kletzl et al. ont suggéré d'espacer les prises et d'administrer les antiacides à distance (plusieurs heures avant ou après) des ITK<sup>113</sup>.



## **ii. Interactions médicamenteuse avec les transporteurs**

Afin de passer au travers de la paroi intestinale et atteindre la circulation sanguine, les inhibiteurs tyrosine kinase doivent être transportés selon un processus complexe médié par des phénomènes de diffusion passive ou de transport actif.

Les transporteurs de la famille ABC (ATP-binding cassette) jouent un rôle prépondérant dans la biodisponibilité et l'exposition aux traitements. La « Permeability – glycoprotein » (P-gp ou ABCG1) et ABCG2 sont impliqués dans des mécanismes de multi-résistance aux traitements, exprimés par certains phénotypes de cellules cancéreuses<sup>83</sup>.

Bien que Durmus et al. aient montré dans une revue que la plupart des ITK seraient des substrats de ABCG1 et de ABCG2<sup>115</sup> et qu'ils seraient donc sujets à des interactions médicamenteuses, certains ITK seraient également des inhibiteurs ou des inducteurs de ces transporteurs ABC et pourraient ainsi moduler leur propre biodisponibilité<sup>98,99</sup>.

Wind et al., ont avancé que la prise concomitante d'afatinib, qui est éliminé sans transformation par la P-gp, avec un inducteur ou un inhibiteur de la Pgp, modulerait l'exposition de l'afatinib. Cependant, la co-administration de puissants modulateurs de la P-gp n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'afatinib et le potentiel d'interaction médicamenteuse est considéré comme faible<sup>116</sup>.

## **iii. Interactions médicamenteuses au niveau des CYP450**

Le métabolisme de phase 1 par l'intermédiaire des enzymes du CYP 450 est la plus importante voie de métabolisation *in vivo*<sup>95</sup>. La plupart des inhibiteurs de la protéine kinase sont éliminés par le foie après biotransformation par le CYP 450<sup>117</sup>.

Les interactions médicamenteuses impliquant le cytochrome P450 peuvent moduler l'exposition aux traitements provoquant ainsi des effets indésirables imprévus ou encore des échecs thérapeutiques. C'est pourquoi l'association avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP doit être évitée chez des patients traités par des ITK<sup>83,118</sup>.

Deeken et al.<sup>119</sup> ont montré à travers leur étude que l'administration concomitante d'erlotinib avec des inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole ou le ritonavir entraînait une augmentation de 1.7 et 3 fois de l'AUC de l'erlotinib et que l'administration concomitante avec

un inducteur du CYP3A4 tel que la dexaméthasone était responsable d'une diminution de 0.6 fois de l'exposition.

De manière similaire, Chhun et al. ont démontré que la phénytoïne, puissant inhibiteur du CYP3A4, modulait l'exposition au géfitinib en diminuant l'AUC de  $47 \pm 26 \%$ <sup>120</sup>.

En outre, il a été montré que d'autres médicaments moins connus pour leur actions sur les cytochromes tels que les glucocorticoïdes ou le fénofibrate pouvaient aussi être source d'induction de l'expression du CYP3A4<sup>121,122</sup>.

#### **iv. Interactions liées à l'alimentation et la phytothérapie**

Concernant les interactions liées à l'alimentation et la phytothérapie, le pamplemousse et le millepertuis sont les principales sources d'interactions avec le CYP3A4. Ces deux éléments sont respectivement inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4.

Les interactions liées à la phytothérapie ainsi qu'à la prise alimentaire doivent toujours être prises en compte et être évaluées avant l'instauration d'un traitement par thérapies ciblées orales ou en cas d'apparition d'effets indésirables graves<sup>83</sup>.

Van Erp et al. ont démontré que la prise concomitante de sunitinib et de jus de pamplemousse entraînait une augmentation de 11% de la biodisponibilité relative du sunitinib en raison de l'inhibition du CYP3A4 entérocytaire<sup>122</sup>. Parallèlement, Smith et al. ont également montré qu'en cas de co-administration avec du millepertuis, la pharmacocinétique de l'imatinib se retrouvait altérée de manière significative avec une diminution de l'exposition plasmatique de l'imatinib à hauteur de 32%. Cette réduction de l'exposition résulterait d'une diminution de l'absorption orale ainsi que d'une augmentation de la clairance avec une réduction de 29% de la C<sub>max</sub> et de 21% de la demi-vie ( $p < 0.01$ )<sup>123</sup>.

En outre, Ge et al. ont montré à travers leur étude que l'absorption concomitante de thé vert et de sunitinib était à proscrire car elle serait associée à une diminution de 50% de la C<sub>max</sub> et de l'exposition (AUC) en raison de la formation d'un précipité<sup>124</sup>.

## **v. Interaction avec le tabac**

Selon les études réalisées par Zevin et Benowitz, le tabac pourrait agir comme inducteur des cytochromes CYP1A2, CYP1A1 et CYP2E1<sup>125</sup>. Cette hypothèse a été confirmée par Hamilton et al., qui ont montré que l'erlotinib, métabolisé par les CYP1A2 et CYP3A4, présentait une exposition plasmatique deux fois plus faible chez les patients fumeurs en comparaison aux patients non-fumeurs<sup>126</sup>. En outre, Hughes et al. ont proposé d'augmenter la dose d'erlotinib de 150mg QD à 300mg QD pour les patients fumant plus de 10 cigarettes par jour afin de rétablir l'exposition plasmatique au médicament et ainsi optimiser l'efficacité du traitement chez ce type de population<sup>127</sup>.

En parallèle une autre étude visant à étudier les relations entre tabagisme et inhibiteurs tyrosine kinase a montré que les patients tabagiques traités par imatinib dans le cadre d'une GIST avaient tendance à présenter une réponse clinique diminuée en termes de survie globale et de survie sans progression en comparaison avec les patients non-fumeurs<sup>128</sup>.

## 5. Quelle place pour le suivi thérapeutique en oncologie ?

Selon la définition de l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT), le STP est une « spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques a priori et/ou sur la mesure a posteriori des concentrations sanguines du médicament ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet ».

Ce STP s'inscrit dans une démarche de développement de la médecine personnalisée dont le but est d'accroître l'efficacité clinique du traitement tout en minimisant les risques de toxicité<sup>76</sup>.

Si aujourd'hui le STP est largement utilisé en pratique clinique de routine pour beaucoup de molécules tels que les antibiotiques (ex : aminosides, vancomycine), les immunosuppresseurs (ex : tacrolimus, ciclosporine, évérolimus) ou encore les anticonvulsivants (ex : phénytoïne, acide valproïque), son utilisation reste encore trop limitée en oncologie<sup>129</sup>.

Un développement plus poussé du suivi thérapeutique en oncologie serait intéressant car il permettrait d'apporter des informations complémentaires sur l'efficacité, l'observance et la toxicité. Autant d'informations que la clinique ne peut pas toujours fournir, ou qu'elle ne fournit que tardivement. Ces nouvelles données permettraient, dans l'idéal, d'améliorer la prise en charge du patient en augmentant la probabilité de réponse au traitement tout en minimisant le risque d'apparition d'événements indésirables graves.

Le STP a ainsi démontré à maintes reprises son intérêt dans le domaine des thérapies ciblées orales. Concernant l'erlotinib, la mesure du ratio plasmatique erlotinib/O-desméthyl-erlotinib chez les patients atteints d'un cancer du poumon permet de prédire l'apparition d'un rash cutané, associée à une efficacité clinique<sup>130</sup>. Pour d'autres ITK tels que l'imatinib<sup>77,131</sup>, le dasatinib<sup>80</sup>, le pazopanib<sup>132</sup>, le sunitinib<sup>133</sup>, le sorafenib<sup>134</sup> ou encore le dabrafenib<sup>135</sup>, un suivi thérapeutique a été proposée afin vérifier l'adéquation entre les concentrations plasmatiques observées et les index thérapeutiques définis.

En outre, à la vue des coûts relatifs des traitements, des études pharmaco-économiques ont démontré que le développement de stratégies d'adaptation de dose guidée par la pharmacocinétique pourrait représenter un avantage financier certain<sup>75,136</sup>. Cependant, en dépit de l'ensemble de ces arguments, le suivi thérapeutique est toujours considéré comme délétère pour le marketing d'une molécule<sup>137</sup>.

Il est donc important de comprendre et de prendre en compte ces différents paramètres dans la prise en charge globale du patient ; et le STP permettrait d'avoir une connaissance plus globale des différentes données et issues cliniques permettant ainsi une prise en charge optimisée pour chaque patient.

## **6. Critères nécessaires à la réalisation du suivi thérapeutique<sup>129</sup>**

Afin qu'une molécule puisse être pleinement éligible au STP, elle devra répondre à sept critères bien définis, usuellement remplis par la majorité des thérapies ciblées orales.

### **a. Absence d'un biomarqueur facilement mesurable pour évaluer l'efficacité du traitement**

L'existence de biomarqueurs spécifiques corrélés à l'efficacité et la toxicité du traitement rendrait la réalisation d'un suivi thérapeutique inutile. Cependant, il est rare que de tels biomarqueurs puissent prédire la toxicité iatrogène des thérapies ciblées orales. La translocation de ALK pour le crizotinib, la mutation Braf V600E pour les Raf-inhibiteurs ou encore le chromosome de Philadelphie pour l'imatinib, ne préjugent pas de la tolérance de ces traitements mais uniquement de leur possible efficacité. Aucun biomarqueur prédictif de toxicité robuste et consensuel n'a encore émergé pour cette classe de médicaments, à la différence de la chimiothérapie cytotoxique.

### **b. Un traitement au long court**

Les thérapies ciblées orales, sont des traitements au long cours généralement suivis durant plusieurs mois, voire plusieurs années. Afin de pouvoir envisager la réalisation d'un suivi thérapeutique médicamenteux, il est nécessaire d'atteindre l'état d'équilibre du traitement. L'atteinte de cet état d'équilibre dépend de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) des substances analysées et il est usuellement considéré que celui-ci est obtenu au bout de 5 à 7 demi-vies.

Concernant les thérapies ciblées orales leurs demi-vies oscillent en moyenne entre 10 et 30 heures, permettant l'atteinte de l'état d'équilibre en quelques jours.

### **c. L'existence d'une méthode de dosage validée**

La réalisation d'un suivi thérapeutique médicamenteux nécessite l'existence de méthodes de dosage validées, performantes, et robustes. Actuellement la méthode de dosage la plus fréquemment utilisée est la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LCMS/MS). L'analyse par LCMS/MS, relativement peu coûteuse, permet la quantification rapide de la quasi-totalité des thérapies ciblées orales à l'aide de méthodes multiplexées.

### **d. L'existence de relations exposition-réponse objectives**

La réalisation du suivi thérapeutique n'a de sens que si des relations dose-exposition-réponse ont été démontrées. Les zones thérapeutiques, usuellement calées sur les taux résiduels, ont été identifiées pour la majorité des thérapies ciblées orales.

### **e. Une grande variabilité pharmacocinétique au niveau de l'exposition**

Si l'exposition pharmacocinétique était prédictible ou identique chez l'ensemble des patients, la réalisation d'un suivi thérapeutique médicamenteux serait alors sans intérêt. Dans le cas des thérapies ciblées orales une variabilité interindividuelle au niveau de l'exposition a été mise évidence à hauteur de 24-84%, recommandant ainsi grandement, le suivi thérapeutique pour ce type de molécules.

#### **f. Un index thérapeutique étroit**

Le suivi thérapeutique médicamenteux est particulièrement recommandé pour les traitements avec un index thérapeutique étroit, ce qui est le cas des thérapies ciblées orales dont plus de la moitié ont une dose recommandée égale à la dose maximale tolérée (MTD) mise en évidence lors des essais cliniques.

Ce suivi dans le cadre des index thérapeutiques étroits permet de minimiser le risque de toxicités ou encore de limiter le risque d'exposition sub-optimale.

#### **g. Adaptations posologiques possibles**

Enfin, pour qu'une molécule soit candidate à un suivi thérapeutique pharmacologique, il est nécessaire que des stratégies d'adaptation de dose ou de modification de schéma d'administration soient réalisables afin de pouvoir moduler l'exposition au traitement et pouvoir ainsi influencer sur l'efficacité et la toxicité de ce dernier. Ainsi, il est possible de jouer sur les posologies ou la fréquence des prises de façon à s'adapter aux particularités pharmacocinétiques de chaque patient. Certaines spécialités comme le cabozantinib ou le sunitinib offrent des supports galéniques variés présentant divers dosages, permettant ainsi de jouer facilement sur les schémas d'administration. Plusieurs études cliniques ont déjà mis en évidence la faisabilité d'un suivi thérapeutique chez des thérapies ciblées orales telles que l'imatinib, le sunitinib, le pazopanib, l'évorolimus ou encore l'endoxifène. Dans chacun de ces exemples, des modèles PK/PD et schémas de prise ont été mis au point permettant d'optimiser le traitement. Usuellement, des approches de population avec identification Bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels à l'aide de logiciels dédiés (NonMem®, MonoLix®) permettent, par un jeu de simulation *in silico*, de recalculer un nouveau schéma alternatif s'assurant que le patient sera correctement exposé dans la fenêtre thérapeutique.

## **7. Les techniques de dosages requises pour conduire le STP**

Le prérequis essentiel à la réalisation d'un suivi thérapeutique, est de disposer de techniques de dosage validées et performantes, permettant de monitorer la concentration d'une substance donnée dans un liquide biologique. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) est la méthode la plus fréquemment retrouvée pour le suivi thérapeutique des thérapies ciblées orales et permet d'obtenir des résultats fiables à des prix raisonnables<sup>76,129</sup>.

D'autres techniques telles que la chromatographie liquide haute performance couplé à l'ultra-violet (HPLC, UPLC) peuvent constituer des alternatives possibles pour les laboratoires qui ne seraient pas équipés de LC-MS/MS, plus onéreuse et plus sophistiquée<sup>75</sup>.



## **8. Quelles autres méthodes sont disponibles concernant les adaptations de posologie et la personnalisation des traitements ?**

### **a. Phenotype-guided dosing**

Des tests phénotypiques permettant d'évaluer les niveaux d'activités des cytochromes CYP450 et des transporteurs ABC sont disponibles et peuvent être utilisés dans une optique d'adaptation posologique afin d'atteindre, de manière constante, une zone thérapeutique établie.

L'évaluation de la clairance du midazolam permet, par exemple, d'estimer l'activité du CYP3A1. Eap et al. ont ainsi montré que l'administration d'une faible dose de midazolam *per os* peut être utilisée afin de phénotyper le CYP3A et ainsi permettre une optimisation du schéma posologique dans le but d'atteindre une concentration sanguine cible. Le phénotypage du CYP3A peut être réalisé de deux manières différentes. D'une part, par la détermination du ratio OH-midazolam/midazolam, 30 min après administration, ou d'autre part, par la détermination des taux plasmatiques de midazolam entre 1.5 h et 4 h après son administration<sup>138</sup>. Cependant, bien que le midazolam ait démontré son efficacité et qu'il soit considéré comme un bon prédicteur de l'exposition au traitement pour le géfitinib<sup>139</sup>, son utilisation n'a pas encore montré de corrélation avec toutes les thérapies ciblées.

## **b. Genotype-guided dosing**

La connaissance de certaines caractéristiques génomiques des patients, pourrait aider à la personnalisation des schémas posologiques, en particulier pour réduire le risque de toxicités sévères lorsque les patients sont affectés par des polymorphismes génétiques altérant leur capacité à détoxifier les substances cytotoxiques dans le foie.

L'administration d'un nombre limité mais pertinent de cytotoxiques (ex : Cellcept®<sup>140</sup>, Irinotécan<sup>141,142</sup>, Fluoropyrimidine<sup>143</sup>) peut être personnalisée par des tests génétiques préventifs, avec des effets marqués en termes de réduction des toxicités liées aux médicaments.

Dans le cas des thérapies ciblées, les études de génotypage réalisées ont essentiellement porté sur les SNP. Cependant, peu de données sur les marqueurs prédictifs génotypiques sont actuellement disponibles<sup>84</sup>. Van Erp et al. ont montré dans leur étude l'existence d'un lien entre la toxicité du sunitinib et certains polymorphismes dans des gènes spécifiques codant pour des enzymes impliquées dans les processus de métabolisation, des transporteurs d'efflux ou encore des cibles médicamenteuses<sup>144</sup>. Néanmoins, aucune recommandation pour un dosage adaptatif n'a encore été publiée à ce jour.

### **c. Toxicity-driven dosing**

Le concept des adaptations de posologie basées sur la toxicité repose sur le fait que les thérapies ciblées suivent une relation dose-exposition-effets, déterminées par l'équation de Hill. À cet égard, toxicité et efficacité seraient potentiellement liées à des niveaux d'expositions sous-jacents et des stratégies d'adaptation de dose visant à déclencher des effets secondaires comme marqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement sont envisageables.

Bien que cette approche d'optimisation du schéma posologique soit peu retrouvée avec les chimiothérapies cytotoxiques classiques, usuellement administrées à la dose maximale tolérée (DMT), cette stratégie a montré son efficacité dans le cadre de thérapies ciblées orales avec des molécules telles que l'axitinib, le gefitinib, l'erlotinib ou le sunitinib<sup>84</sup>.

L'hypertension a été proposée comme un marqueur prédictif de l'efficacité du sunitinib<sup>145</sup> et Sabanathan et al. ont démontré que des adaptations de posologies en fonction de la toxicité étaient applicables au sunitinib et conduisaient à une amélioration des issues cliniques<sup>146</sup>. De même, si d'autres études suggèrent qu'une toxicité cutanée de grade 2, imputable à l'erlotinib, serait associée à une meilleure efficacité du traitement ainsi qu'à une amélioration de la survie<sup>147,148</sup>, il convient de noter que cette hypothèse est contrebalancée par d'autres études n'ayant pas réussi à mettre en évidence une telle relation de cause à effet<sup>149</sup>.

## **PARTIE 3: TRAVAUX PERSONNELS**

### **Article: A simple and rapid liquid chromatography-mass spectrometry method to assay cabozantinib in plasma: Application to therapeutic drug monitoring in patients with renal cell carcinoma.**

#### **Introduction**

Le cabozantinib (Cabometyx®) est indiqué depuis 2017 dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée visant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)<sup>69</sup>. Cependant son utilisation dans le cancer de la thyroïde et les données cliniques obtenues dans le cancer du rein montrent un profil de toxicité préoccupant à la dose standard de 60mg par jour, occasionnant de fréquentes réductions empiriques de posologie (60%)<sup>62</sup> suite à l'apparition de toxicités sévères, avec parfois un arrêt total de traitement (9%)<sup>62</sup> et un changement de ligne thérapeutique. En outre, la survenue de tels effets indésirables impacte de manière délétère la compliance du patient, sa qualité de vie et *in fine* l'efficacité du traitement.

Trouver un équilibre optimal entre efficacité et toxicité reste donc difficile et délicat, d'autant plus que l'intervalle thérapeutique du cabozantinib n'a pas encore été identifié dans le cancer du rein, contrairement à son indication dans le cancer de la thyroïde<sup>150</sup>.

En outre, le cabozantinib est affecté par une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, avec une biodisponibilité orale irrégulière, des interactions médicamenteuses fréquentes chez les patients polymédiqués liés à une importante métabolisation hépatique par les enzymes du CYP 450, une influence du sexe, de l'ethnicité et potentiellement des polymorphismes génétiques affectant les enzymes hépatiques ou encore les transporteurs membranaires.

A la vue de l'ensemble de ces éléments et dans une stratégie de développement de la médecine de précision, l'objectif de nos travaux était de développer et de valider une nouvelle technique bio analytique permettant d'implémenter le suivi thérapeutique pharmacologique du cabozantinib par LC-MS/MS au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de l'hôpital de la Timone (AP-HM, Marseille).

Ce développement de méthode a permis d'identifier 3 transitions de cabozantinib pouvant être utilisées pour le dosage (502-391, 502-323, 502-297), qui ont ensuite été évaluées lors d'une étape de développement ayant permis la sélection de la meilleure des trois (502-323). La technique a ensuite été entièrement validée selon les référentiels en vigueur et répond aux critères usuels de validation bio analytique définies par les guidelines de l'EMA 2012, de l'ICH et répondant à la norme ISO15189.

La robustesse de la méthode a ensuite été testée en situation de vie réelle, en effectuant un suivi thérapeutique du cabozantinib chez 12 patients traités pour un cancer du rein métastatique à cellules claires. Les résultats montrent que la méthode que nous avons développée permet de monitorer les concentrations résiduelles en cabozantinib chez des patients non sélectionnés et fortement polymédiqués.

Les concentrations résiduelles moyennes et médianes ainsi dosées étaient respectivement de 1005 ng/ml et 847 ng/ml. La variabilité interindividuelle mesurée était importante (52%) avec des concentrations résiduelles s'étalant entre 203 et 2100 ng/ml, plaidant pour un suivi thérapeutique de ce médicament de façon à identifier les patients anormalement exposés.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Chromatography B

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jchromb](http://www.elsevier.com/locate/jchromb)

## A simple and rapid liquid chromatography-mass spectrometry method to assay cabozantinib in plasma: Application to therapeutic drug monitoring in patients with renal cell carcinoma

Florent Ferrer<sup>a,b</sup>, Caroline Solas<sup>a,b</sup>, Madeline Giocanti<sup>b</sup>, Bruno Lacarelle<sup>a,b</sup>, Jean-Laurent Deville<sup>c</sup>, Gwenaëlle Gravis<sup>d</sup>, Joseph Ciccolini<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> SMARTc Unit, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Inserm U1068, Aix Marseille Université, Marseille, France

<sup>b</sup> Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, La Timone University Hospital of Marseille, Marseille, France

<sup>c</sup> Medical Oncology Unit La, Timone University Hospital of Marseille, Marseille, France

<sup>d</sup> Medical Oncology Unit, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Therapeutic drug monitoring  
Cabozantinib  
LC-MS/MS  
Human plasma  
Metastatic renal cell carcinoma

### ABSTRACT

Cabozantinib is a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor recently approved in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) leading to frequent severe toxicities requiring empirical dose reduction. Therapeutic drug monitoring (TDM) could help to predict the risk for severe toxicities by quickly detecting overexposed patients followed by prospective adaptive dosing strategy. To achieve this goal, a simple and rapid assay to monitor cabozantinib plasma concentration was developed and validated. After a single precipitation step with 87% recovery, cabozantinib was assayed by liquid chromatography tandem mass spectrometry (electrospray ionization interface) over a 25–5000 ng/ml range covering usual plasma levels in clinical setting. For cabozantinib and cabozantinib 2H4 used as internal standard, quantification was performed using the  $m/z$  502 →  $m/z$  323 and  $m/z$  506 →  $m/z$  323 transitions, respectively. Analytical runtime was 5 min. Both inter-days and intra-day accuracy and precision were < 15%. When tested in routine clinical practice in a subset of mRCC patients treated with standard 60 mg quaque die (QD) dosing, the method proved to be fully adapted and neither analytical interferences nor matrix effect was observed. Results showed that cabozantinib trough levels were highly variable among patients (i.e.,  $973 \pm 501$  ng/ml, CV = 52%), calling for implementing TDM in patients with mRCC to monitor exposure levels and evaluate concentration-response relationship.

### 1. Introduction

Cabozantinib is an oral, multi-targets tyrosine kinase inhibitor targeting VEGFR1-3, AXL, MET, RET, KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB and TIE-2 that has been recently approved for treating metastatic renal clear cell carcinoma (mRCC). In the METEOR pivotal phase 3 trial [1], cabozantinib proved to increase both progression-free and overall survival in second or greater line of treatment as compared with everolimus. In the CABOSUN comparative phase 2 trial, cabozantinib performed better than sunitinib in terms of progression-free survival, thus leading to being approved (60 mg QD dosing) in Europe and the USA as first-line treatment in poor to intermediary prognostic patients with metastatic renal carcinoma [2]. As compared with other multi-targets inhibitors, the safety profile of cabozantinib is in many respects considered as a concern, leading to frequent treatment discontinuation

or empirical dose reduction. In the METEOR study, 60% of dose reduction and 9% of treatment interruption were required in patients in the cabozantinib arm. In the CABOSUN study, up to 68% of grade 3–4 toxicities (i.e., diarrhea, hypertension, fatigue and AST) were reported. Most frequently reported side-effects (all-grade) are hypertension, palmar-plantar erythrodyesthesia syndrome, diarrhea, vomiting, anorexia, fatigue and oral mucositis [3]. Of note, the cabozantinib label provides a dosing algorithm for cutting initial regimen (i.e., 40 mg and 20 mg tablets) in case of intolerable toxicities in mRCC patients. In patients with thyroid cancers treated with 140 mg QD, a therapeutic window comprised between 500 and 1500 ng/ml has been proposed for cabozantinib trough levels to ensure an acceptable efficacy/toxicity balance [4]. Importantly, pharmacokinetics (PK) parameters of cabozantinib may vary from one cancer type to another, explaining the differences in dosing depending on the indication. Notably, patients

\* Corresponding author at: SMARTc Pharmacokinetics, School of Pharmacy, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille 05, France.

E-mail address: [joseph.ciccolini@univ-amu.fr](mailto:joseph.ciccolini@univ-amu.fr) (J. Ciccolini).

<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.121968>

Received 21 August 2019; Received in revised form 31 December 2019; Accepted 2 January 2020

Available online 07 January 2020

1570-0232/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

with renal cell carcinoma exhibited reduced clearance values as compared with other patients and consequently, the approved dosing is 60 mg QD [5]. In addition, cabozantinib is predominantly metabolized in the liver by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), leading to possible large variations in cabozantinib exposure levels because of frequent drug-drug interactions in patients with multiple co-prescribed drugs, hepatic impairment, plus influence of renal impairment and food intake [6]. The scarcity of data regarding exact PK/pharmacodynamics (PD) relationships in patients with renal carcinoma, plus the multiple causes for changes in cabozantinib exposure levels and concerns regarding its safety profile, pave the way for implementing therapeutic drug monitoring (TDM) with this new drug. Several analytical methods have already been published to assay cabozantinib in biological matrix, most of them for investigational purpose such as metabolite identification or animal studies. Despite their performances, these methods do not necessarily meet the requirements for routine application in TDM such as cost-effectiveness, simplicity and time-effectiveness. To this end, here we have developed and validated a simple, rapid and easy-to-use liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method to assay cabozantinib in plasma and monitor exposure levels in patients.

## 2. Material and methods

### 2.1. Chemicals and reagents

Cabozantinib and stable isotopically labelled internal standard (IS) cabozantinib 2H4 were purchased from Alsachim, Illkirch, France. Ultrapure water was obtained from a MilliQ plus purification system, Millipore, France. Acetonitrile, methanol (all UPLC grade) and formic acid were acquired from Thermo Fischer, Dardilly, France. Blank plasma for preparation quality control (QCs) samples, calibration standards and matrix blanks was acquired from the French Etablissement Français du Sang (Marseille, France) and kept frozen at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until use.

### 2.2. Stock solutions, calibration standards and quality control samples

Standard solutions of cabozantinib (1 mg/ml) and IS (1 mg/ml) were prepared in methanol at room temperature and kept frozen at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until used. Working solutions (100, 10 and 1  $\mu\text{g/ml}$ ) were prepared by dilution of the stock solution in methanol.

Calibration standards and QC samples were prepared independently from different stock solutions by adding appropriate volumes of working solutions (10–50  $\mu\text{l}$ ) to blank plasma to reach a final volume of 1000  $\mu\text{l}$  plasma. To get rid of possible operator-dependent biases, QCs and standards, including stock solutions, were prepared by two different technicians on different days.

Nominal concentrations of 25, 100, 200, 500, 1000, 3000 and 5000 ng/ml were used for the 7 calibration levels. So as to cover the calibration curve range of concentrations, QC samples were set at 100, 500 and 3000 ng/ml levels. Of note, here QCs levels were not chosen according to usual guidelines but rather to be better distributed among the range of assayed concentrations of cabozantinib with respect to the calibration curve covering the expected concentrations in patients.

### 2.3. Liquid chromatography tandem mass spectrometry

All LC-MS/MS experiments were performed using an Acquity UPLC-TQD IVD mass spectrometer (Waters France) equipped with MassLynx 4.1. software (Waters, Guyancourt, France) for data analysis. Separation and analysis were performed using an Acquity UPLC BEH C18 column (1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1  $\times$  50 mm Waters, Guyancourt, France) kept at a temperature of  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  whereas sample tray was set at  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Analytical runtime was 5 min. Mobile-phase consisted of MilliQ water and formic acid 0.1% (eluent A) and acetonitrile (eluent B) with a constant flow of 0.25 ml/min. Initial conditions were set at eluent A-eluent B (80:20, v/v).

Gradient starts upon injection to increase B from 20% to 100% in 3 min, then restores the initial conditions (i.e., B decreases from 100% back to 20%) from 3 to 5 min. The mass detector was run in the positive ionization mode with an electrospray ionization interface (ESI) with a source temperature of  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  and a desolvation temperature of  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Flowing of the gas was set at 50 L/h for the cone and 900 L/h for the desolvation. The collision gas flow was fixed at 0.25 ml/min argon at a pressure of  $4.5\text{e}^{-3}$  mbars in the collision cell, and the capillary voltage was maintained at 1 kV. After infusion and fragmentation of cabozantinib, the separation and detection parameter were further optimized to improve the chromatographic resolution as well as the sensitivity of the method. For cabozantinib and IS, quantification was performed using the  $m/z$  502  $\rightarrow$   $m/z$  323 and  $m/z$  506  $\rightarrow$   $m/z$  323 transitions, respectively.

### 2.4. Sample preparation

Fifty  $\mu\text{l}$  of plasma (either blank plasma, patient's sample, standard or QC samples) were mixed with 100  $\mu\text{l}$  of a preparation composed by blank plasma and MilliQ water (90:10, v:v) and 200  $\mu\text{l}$  of a precipitating solution with IS. The precipitating solution was composed by 80  $\mu\text{l}$  of cabozantinib 2H4 stock solution (1000 ng/ml) and 100  $\mu\text{l}$  of acetonitrile. The mix was vortexed during 2 min and centrifuged at 17,000g (Relative Centrifugal Force) during 10 min at  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Supernatant (100  $\mu\text{l}$ ) was collected and further mixed with 300  $\mu\text{l}$  of MilliQ water. Fifteen  $\mu\text{l}$  of the resulting solution were finally injected into the LC-MS/MS system for analysis.

### 2.5. Bioanalytical validation

The validation of this bioanalytical method was performed in agreement with the ISO15189 and ICH guidelines [7]. The following parameters were evaluated: calibration model, accuracy and precision, dilution integrity, selectivity, carry-over, recovery and matrix effect.

#### 2.5.1. Calibration

Quadratic regression was applied to fit de calibration curves. Each calibration level has to be within the  $\pm 15\%$  of the nominal value, except for the lower calibration level (i.e., 25 ng/ml) for which a  $\pm 20\%$  range was accepted. Regression coefficient ( $r$ ) was calculated for each analytical run. Linearity was evaluated on 6 independent calibration curves. Regression coefficient is to be  $> 0.99$  for each analytical run.

#### 2.5.2. Precision and accuracy

Intra-day assay precision and accuracy were determined by analysing 6 replicates of each spiked QC sample (i.e., 100, 500 and 3000 ng/ml) plus the Lower Limit Of Quantification (LLOQ) level (i.e., 25 ng/ml) on a single assay. Inter-day assay precision and accuracy were determined by analysing one QC sample per day at each concentration for 6 different days. Precision was calculated as the coefficient of variation (CV) and accuracy was calculated as the percent deviation from the nominal concentration. At each concentration level, the percent deviation had to be within  $\pm 15\%$  and precision  $\leq 15\%$ . For the LLOQ concentration (25 ng/ml), the percent deviation had to be within  $\pm 20\%$  and the precision  $\leq 20\%$ .

#### 2.5.3. Matrix effect

The matrix factor was evaluated in seven different batches of blank plasma spiked after extraction at 100 ng/ml and 1000 ng/ml and injected in triplicate. The matrix factor was determined by dividing the peak area obtained from the spiked plasma extracts by the peak area obtained from the diluted stock solutions at the same concentrations in MilliQ water. The matrix effect was considered acceptable if the coefficient of variation (CV) across the seven batches was  $\leq 15\%$ .

#### 2.5.4. Instrument carry-over

The instrumentation carry-over was explored by injecting three blank samples after different samples with concentrations in the range of 25–5000 ng/ml. Concentrations of 500, 1000 and 5000 ng/ml were evaluated. The carry-over was calculated as the ratio between the peak area in the blank samples and the peak area of the LLOQ, both for cabozantinib and the IS. It was considered acceptable when the ratio is  $\leq 20\%$ .

#### 2.5.5. Selectivity and specificity

The selectivity of the assay was determined by checking possible endogenous or exogenous interferences, i.e., by analysing eight patients plasma hospitalized in our Institute in different clinical units and treated with different kind of drugs but cabozantinib (e.g., cytotoxics, antifungals, antimalarials, other tyrosine kinase inhibitors, antibiotics, antiretrovirals and digitalis). Peak areas measured at cabozantinib retention time in patients samples were compared with the peak area of cabozantinib LLOQ. Interferences were considered acceptable when  $\leq 20\%$  of the signal of the LLOQ.

#### 2.5.6. Recovery

Recovery after precipitation was evaluated by comparing cabozantinib concentrations after precipitation at the 3 QCs with 3 blank plasma spiked after precipitation with cabozantinib stock solution to generate the corresponding QCs levels (i.e., 100, 500 and 3000 ng/ml final concentrations).

#### 2.5.7. Dilution integrity

The dilution integrity was evaluated by analysing six replicate samples at the concentration of 10 000 ng/ml. These samples were diluted two times (factor 1/2 and 1/4) before assay. The limits of acceptance for bias and precision were  $\pm 15\%$  and  $\leq 15\%$ , respectively.

#### 2.5.8. Stability

Freeze and thaw stability of the analyte in the matrix from freezer storage at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  to room temperature was evaluated. QC samples (low, medium, high) were stored and frozen in the freezer at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  and thereafter thawed at room temperature. After complete thawing, samples are refrozen again in the same conditions. Three cycles were performed and between each cycle, the QC samples were assayed following the procedure described earlier. The stability was considered acceptable if the coefficient of variation (CV) was  $\leq 15\%$ .

### 3. Application for TDM in routine mRCC patients

Five ml blood samples were withdrawn as part of routine drug monitoring in our institute in 12 mRCC patients treated with cabozantinib at standard 60 mg QD dosing. Samples were collected at steady state (i.e., at least 10 days after treatment starts), and withdrawn 24 h after the last daily intake of cabozantinib (i.e., trough levels or C<sub>min</sub>). Plasma was isolated after centrifugation and kept frozen ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) until analysis. Sample preparation and subsequent mass spectrometry analysis was performed as described above.

## 4. Results

#### 4.1. Method validation

The method was validated in accordance with the ISO-1589 and EMEA guidelines and an overview of the validation parameters is provided in Table 1. Cabozantinib and Cabozantinib 2H4 IS were detected and quantified over a total of 5 min analytical run. The retention time for cabozantinib ( $m/z$  502  $\rightarrow$  323) and Cabozantinib 2H4 ( $m/z$  506  $\rightarrow$  323) were 1.78 and 1.79 min respectively. All tested parameters meet their previously predefined criteria as described below.

**Table 1**

Summary of validation data.

Validation parameter	Outcome
Calibration model	Linear regression with all regression coefficients $> 0.99$
Calibration range	25–5000 ng/ml
Intra-day assay accuracy (%)	LLOQ: 11.71 Others*: 3.99
Inter-day assay accuracy (%)	LLOQ: 5.27 Other*: 3.22
Intra-day assay precision (CV)	LLOQ: 4.3 Other*: 5.94
Inter-day assay precision (CV)	LLOQ: 10.21 Other: 5.92
Dilution integrity (accuracy, CV)	Dilution 1/2: $-2.74\%$ , $4.44\%$ Dilution 1/4: $-1.73\%$ , $3.62\%$
Endogenous interferences	Not detected
Instrument carry-over	Not detected
Matrix factor (CV)	Not detected
	For a concentration of 100 ng/ml: – Matrix factor: 69% – Normalized matrix factor: 77%
	For a concentration of 1000 ng/ml: – Matrix factor: 85% – Normalized matrix factor: 91%
Recovery (%)	CV: 9% 86.89%

CV: coefficient of variation; LLOQ: Lower limit of quantification.

\*Mean of others coefficients of variation.

#### 4.2. Linearity and sensitivity

The correlation coefficients ( $r^2$ ) for cabozantinib ( $m/z$  502  $\rightarrow$  323) were for the six replicates respectively 0.9991, 0.9979, 0.9994, 0.9998, 0.9978 and 0.9988 (mean:  $0.9988 \pm 0.0008$ ). Furthermore precision ranging from 1.08% to 10.85% and accuracy ranging from  $-4.94\%$  to 1.57% were achieved across the seven calibration levels (6 replicates). Mean calculated concentrations after 6 replicates did not deviate by more than  $\pm 15\%$  from the expected value for each calibration level and did not deviate by more than  $\pm 20\%$  for the LLOQ.

#### 4.3. Precision and accuracy

All the results concerning assay performance (intra and inter-day) are summarized in Table 2.

#### 4.4. Matrix effect and dilution

The results showed the absence of matrix effect using the developed method (Table 1). Calculating the peak area ratios between spiked

**Table 2**

A and B: Intra-day (A) and inter-day (B) precision and accuracy for cabozantinib ( $n = 6$ ).

A. Intra-day assay	Cabozantinib			
concentrations (ng/ml)	25 (LLOQ)	100	500	3000
Mean (ng/ml)	27,9	103	459	2978
SD (ng/ml)	1,19	6,67	29,0	149
Precision (CV %)	4,3	6,47	6,33	5,01
Accuracy (%)	11,7	3,02	-8,21	-0,74
B. Inter-day assay	Cabozantinib			
concentrations (ng/ml)	25 (LLOQ)	100	500	3000
Mean (ng/ml)	26,3	97	484	2887
SD (ng/ml)	2,69	4,70	39,8	136
Precision (CV %)	10,2	4,83	8,22	4,72
Accuracy (%)	5,27	-2,63	-3,28	-3,76



**Table 3**  
Instrument carry-over data for cabozantinib.

		% Blank/LLOQ
LLOQ area	1342,897	
5000 ng/ml sample area	110996,3	
Blank n°1 area	192,957	14,37
Blank n°2 area	99,91	7,44
Blank n°3 area	90,421	6,73
1000 ng/ml sample area	27207,9	
Blank n°1 area	74,209	5,53
Blank n°2 area	30,465	2,27
Blank n°3 area	45,394	3,38
500 ng/ml sample area	12250,6	
Blank n°1 area	74,44	5,54
Blank n°2 area	58,015	4,32
Blank n°3 area	57,113	4,25
IS area	6624,4	% Blank/IS area
Blank n°1 area	5,634	0,085
Blank n°2 area	0	0
Blank n°3 area	0,468	0,007

**Table 4**  
Linearity and sensitivity data for cabozantinib.

Concentration (ng/ml)	25	100	200	500	1000	3000	5000
Mean (ng/ml)	25,4	100	201	475	1016	3003	4998
SD (ng/ml)	2,75	7,52	17,23	18,9	79,3	106,4	53,9
CV (%)	10,85	7,54	8,55	3,97	7,81	3,54	1,08
Accuracy (%)	1,6	0	0,5	-5	1,6	0,1	-0,04

plasma and corresponding stock solution was 69% (77% when corrected by the IS) for the 100 ng/ml level and 85% (91% when corrected by the IS) for 1000 ng/ml. Furthermore, coefficient of variation was below 10%, suggesting the absence of matrix effect with this method. After 1/2 dilution of a 10 000 ng/ml solution, mean cabozantinib concentration was  $9726 \pm 432$  ng/ml (precision: 4.44%, accuracy: -2.74%). After 1/4 dilution, mean cabozantinib concentration was  $9876 \pm 355$  ng/ml (precision: 3.62%, accuracy: -1.73%).

#### 4.5. Instrument carry-over

No carry over effect was detected for concentrations of 500, 1000, 5000 ng/ml cabozantinib nor for its IS. In addition there was no contamination between the different samples assayed in the range of 25–5000 ng/ml (Table 3).

#### 4.6. Selectivity and specificity

After injection of eight plasma samples from patients treated by a variety of drugs no significant interferences was observed (data not shown). This was later confirmed by analyzing plasma from 12 heavily

treated cancer patients undergoing cabozantinib therapy (see Table 4).

#### 4.7. Recovery

Mean recovery after precipitation was  $86.9 \pm 5.4\%$  for cabozantinib.

#### 4.8. Stability

After three cycles of freezing and thawing, we obtained for each QC samples (low, medium, high), a coefficient of variation < 15% (Table 5).

#### 4.9. Application of the method in routine patient

No analytical interference was observed when assaying routine plasma patients (Figs. 1). Results of cabozantinib trough levels monitoring are displayed in Fig. 2A and B. Mean/median trough concentrations were 1005 ng/ml and 847 ng/ml respectively. Inter-individual variability was 52%, with a 203–2100 ng/ml range among patients.

### 5. Discussion and conclusion

Renal cell carcinoma has been a disease with dismal prognosis until sunitinib, an oral multi-targets tyrosine kinase inhibitor, was approved in 2006. Several other targeted therapies such as pazopanib, sorafenib, everolimus or axitinib have stretched the therapeutic options in kidney cancer over the last decade. Of note, since its first approval PK/PD relationships of sunitinib have been extensively studied and different target exposures (i.e., combined trough levels comprised between 50 and 100 ng/ml or area under curve (AUC) 0–24 h > 1.5 h × mg/L) are now proposed to guide its dosing [8,9]. Cabozantinib is a new multi-target oral tyrosine kinase inhibitor that has been approved by the U.S. FDA after being granted Breakthrough Therapy designation and the European EMA in 2017 for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Little is known regarding PK/PD relationships of cabozantinib in renal carcinoma. Modelling and simulations have suggested that decrease in plasma exposure could shorten progression-free survival (i.e., Hazard Ratio = 1.39 in patients with 66% decrease in C<sub>min</sub> levels) [10], thus suggesting that controlling drug concentrations could be clinically relevant indeed both to anticipate side-effects and to improve efficacy. Several methods to assay cabozantinib using mass spectrometry have been recently published, mostly as part of non-clinical development studies [11–13] with no clinical application in actual patients. Of note, matrix effect in cancer patients can be a much more critical issue than with animal samples, because of the higher inter-individual variability related to disease, age and frequent comorbidities, thus calling for the use of isotopically labelled IS [14]. In human, published analytical methods were mostly developed for metabolite identification in various tissues and thus required multi-step extraction procedures plus sophisticated and costly apparatus such as

**Table 5**  
Freeze stability and freeze-thaw stability of plasma samples.

Freeze and freeze-thaw stability of cabozantinib in plasma						
Freeze - thaw cycles	Low QC (100 ng/mL)	% change	Middle QC (500 ng/mL)	% change	High QC (3000 ng/mL)	% change
0	134,90		612,3		3594,0	
1	133,35	-1,15%	627,0	2,40%	3577,6	-0,46%
2	137,58	1,99%	639,0	4,365%	3588,3	-0,16%
3	135,6	0,54%	645,4	5,409%	3478,7	-3,20%
Mean	135,4	0,42%	631	3,38%	3560	-0,31%
Standard Deviation	1,76	2,22%	14,6	1,38%	54,4	0,21%
C.V (%)	1,3		2,3		1,5	

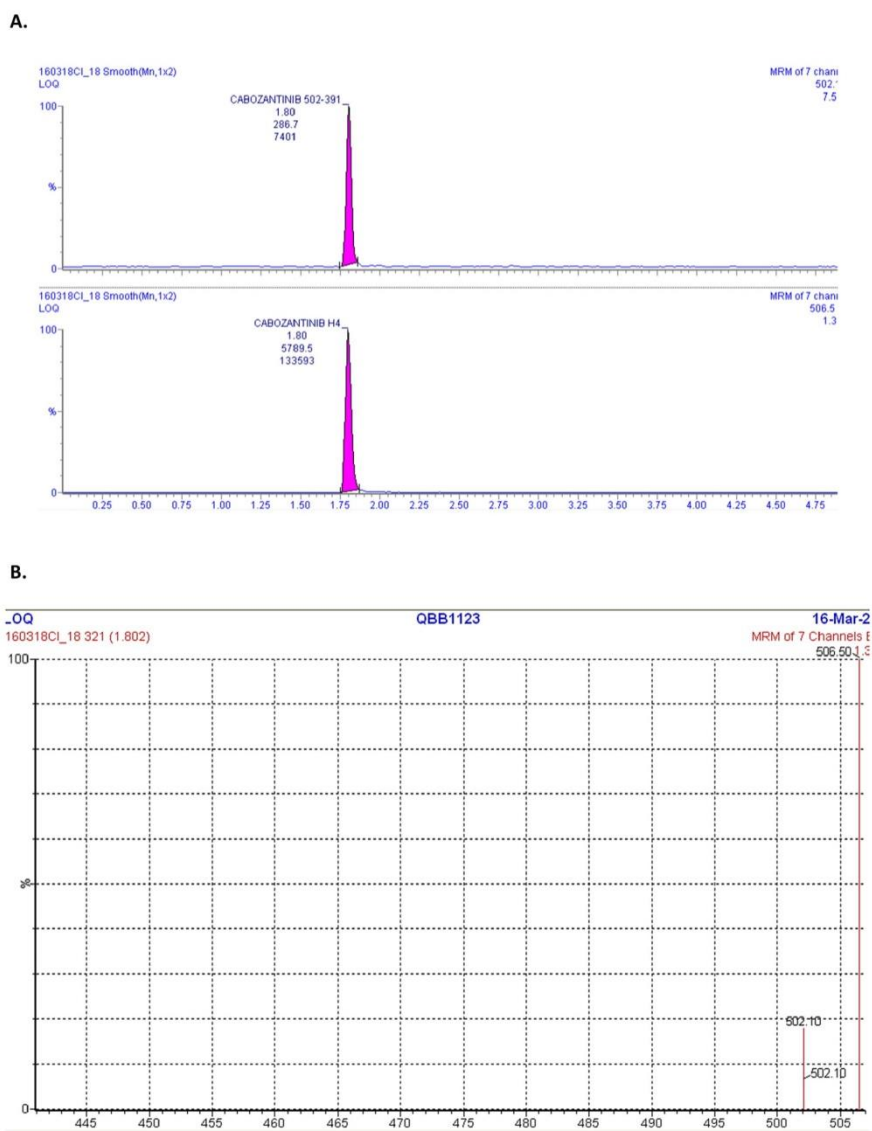


Fig. 1a. MS spectra (A) and MRM chromatogram (B) of plasma LLOQ.

LTQ Orbitrap Discovery mass spectrometer or radio-HPLC which fail to meet the requirements of routine application at bedside [15]. Recently, a multiplex method has been published using standard triple quadrupole mass spectrometer. However, sample preparation required simple but multi-steps liquid-liquid extraction procedure, a large amount of plasma (i.e., 300  $\mu$ l) and cabozantinib was assayed over a concentration range (i.e., 1–100 ng/ml) which is not consistent with usual plasma levels published in the literature and therefore would require diluting patients samples prior analysis as part of TDM application [16]. Despite their excellent respective analytical performances, none of the

aforementioned methods fully meet the requirements in both cost- and time-effectiveness to be implemented as part of routine TDM in clinical setting. Consequently, here we have developed and fully validated a simple and rapid LC-MS/MS method to assay cabozantinib in patients with renal cell carcinoma. The method proved to be accurate and sensitive enough to monitor trough levels in routine patients of our institute from only 50  $\mu$ l of plasma compatible with future micro-sampling, and should be suitable to measure either C<sub>min</sub> or C<sub>max</sub> levels since analytical range covers a 25–5000 ng/ml span. In addition, sample-preparation kept as minimal (i.e., simple precipitation requiring

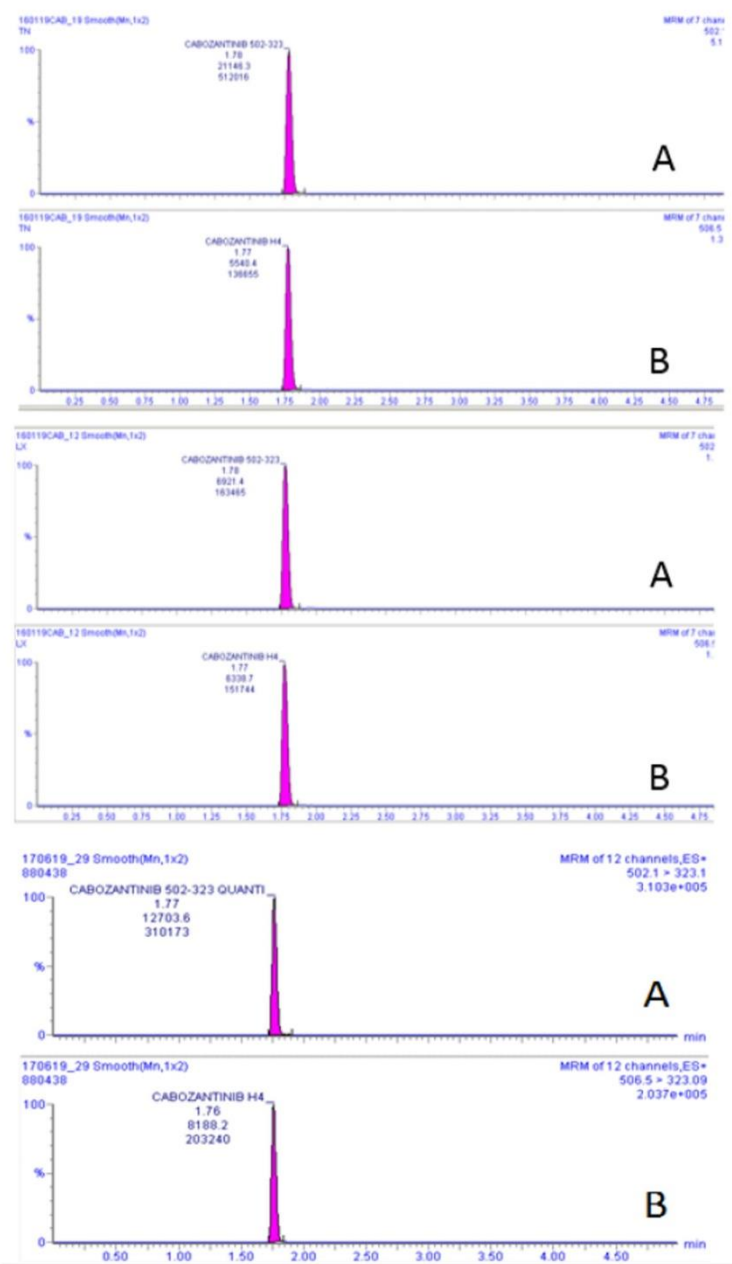


Fig. 1b. Chromatograms of cabozantinib ( $m/z$  502 → 323, (A) and IS (cabozantinib 2H4, (B) from three (top, middle, bottom) representative mRCC patients.

no evaporation neither filtration), plus short analytical runs (i.e., 5 min) made this method highly time-effective, thus meeting the requirements of routine TDM. When applied to monitoring cabozantinib trough levels in real-life patients, no analytical interference or matrix effects likely to

impair the assay were noticed, despite the fact that mRCC patients are all heavily treated and display a wide range of metabolic comorbidities likely to modify plasma composition. A mean  $C_{min}$  of 973 ng/ml was recorded, a value close (-13%) to the average trough levels (i.e.,

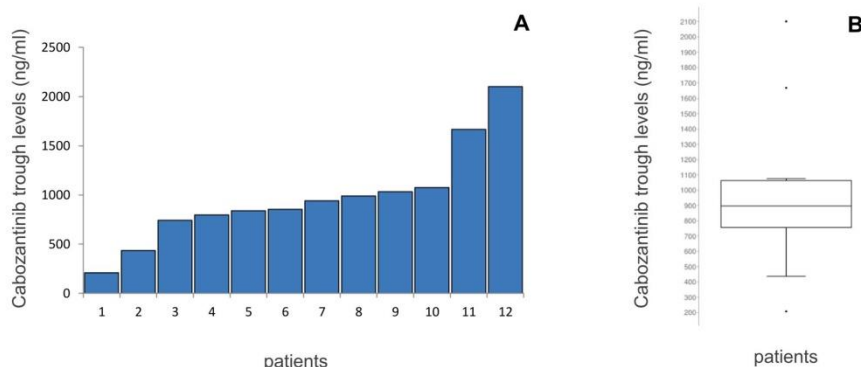


Fig. 2. Plasma trough concentration of cabozantinib in 12 routine mRCC patients treated with standard 60 mg QD dosing (A). A 52% variation among patients (mean:  $973 \pm 501$  ng/ml) was observed among patients (B).

1125 ng/ml) previously reported in renal cell carcinoma patients [10]. Similarly, inter-patient variability on trough levels was high with a CV of 52%, a value fully in line with the 46% variability reported on clearance during registration clinical trials [6]. However beyond this global inter-individual variability, the range of measured concentrations (203 up to 2100 ng/ml, i.e. a 1-to-10 fold change) was surprisingly large. Overall, the inter-patient variability we observed is fully consistent with the incidence of dose reductions or treatment discontinuations reported during clinical trials. Because therapeutic window remains to be identified yet in mRCC patients, it is not possible yet to interpret which patients will be at risk to experience dose-limiting toxicities or lack of efficacy. Although our purpose here was not to correlate drug exposure to clinical outcome because of the very small number of patients in this feasibility study, the PK variability we evidenced is large enough to support the hypothesis that developing TDM with PK/PD modelling for cabozantinib adaptive dosing could be clinically relevant. In the future, early sampling at steady-state and rapid mass spectrometry assay as presented here should help, with a Bayesian-like procedure identifying individual PK parameters and simulating the whole kinetic profile, to customize cabozantinib administration using a dedicated dosing algorithm. Such a strategy should ensure an optimal efficacy/toxicity balance in patients with mRCC.

#### CRedit authorship contribution statement

**Florent Ferrer:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization. **Caroline Solas:** Formal analysis, Writing - review & editing. **Madeline Gicanti:** Validation, Formal analysis. **Bruno Lacarelle:** Writing - review & editing. **Jean-Laurent Deville:** Conceptualization, Investigation. **Gwenaëlle Gravis:** Conceptualization, Investigation. **Joseph Ciccolini:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization, Supervision, Project administration.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### References

- [1] T.K. Choueiri, B. Escudier, T. Powles, N.M. Tannir, P.N. Mainwaring, B.I. Rini, H.J. Hammers, F. Donskov, B.J. Roth, K. Peltola, J.L. Lee, D.Y.C. Heng, M. Schmidinger, N. Agarwal, C.N. Sternberg, D.F. McDermott, D.T. Aftab, C. Hessel, C. Scheffold, G. Schwab, T.E. Hutson, S. Pal, R.J. Motzer, METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 17 (2016) 917–927.
- [2] T.K. Choueiri, C. Hessel, S. Halabi, B. Sanford, M.D. Michaelson, O. Hahn, M. Walsh, T. Olencki, J. Picus, E.J. Small, S. Dakhil, D.R. Feldman, M. Mangeskar, C. Scheffold, D. George, M.J. Morris, Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update, *Eur. J. Cancer* 94 (2018) 115–125.
- [3] B.S. Gerendash, P.A. Creel, Practical management of adverse events associated with cabozantinib treatment in patients with renal-cell carcinoma, *Oncotargets, Ther* 10 (2017) 5053–5064.
- [4] D. Miles, N.L. Jumble, S. Lacy, L. Nguyen, Population pharmacokinetic model of cabozantinib in patients with medullary thyroid carcinoma and its application to an exposure-response analysis, *ClinPharmacokinet* 55 (2016) 93–105.
- [5] S. Lacy, B. Yang, J. Nielsen, D. Miles, L. Nguyen, M. Hutmacher, A population pharmacokinetic model of cabozantinib in healthy volunteers and patients with various cancer types, *Cancer ChemotherPharmacol.* 81 (2018) 1071–1082.
- [6] S.A. Lacy, D.R. Miles, L.T. Nguyen, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib, *ClinPharmacokinet* 56 (2017) 477–491.
- [7] <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-single/article/bioanalytical-method-validation.html>.
- [8] N. Widmer, C. Bardin, E. Chatelut, A. Paci, J. Beijnen, D. LeVêque, G. Veal, A. Astier, Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies, *Eur. J. Cancer* 50 (2014) 2020–2036.
- [9] A. Di Paolo, S. Bracarda, E. Arrigoni, R. Danesi, Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: the pharmacological basis of the alternative 2/1 schedule, *Front. Pharmacol.* 8 (2017) 523.
- [10] H. Singh, M. Brave, J.A. Beaver, J. Cheng, S. Tang, E. Zahalka, T.R. Palmby, R. Venugopal, P. Song, Q. Liu, C. Liu, J. Yu, X.H. Chen, X. Wang, Y. Wang, P.G. Kluetz, S.R. Daniels, E.J. Papadopoulos, R. Sridhara, A.E. McKee, A. Ibrahim, G. Kim, R.U.S. Pazdur, Food and drug administration approval: cabozantinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma, *Clin. Cancer Res.* 23 (2017) 330–335.
- [11] Q. Su, J. Li, X. Ji, J. Li, T. Zhou, W. Lu, L. Li, An LC-MS/MS method for the quantitation of cabozantinib in rat plasma: application to a pharmacokinetic study, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 985 (2015) 119–123.
- [12] L.J. Ren, H.J. Wu, L.H. Sun, X. Xu, L.Y. Mo, L. Zhang, J.Y. Zhang, C.Y. Wu, A sensitive LCMS/MS method for simultaneous determination of cabozantinib and its metabolite cabozantinib N-oxide in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study, *Biomed. Chromatogr.* 32 (2018) e4227.
- [13] X. Wang, S. Wang, F. Lin, Q. Zhang, H. Chen, X. Wang, C. Wen, J. Ma, L. Hu, Pharmacokinetics and tissue distribution model of cabozantinib in rat determined by UPLC-MS/MS, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 983–984 (2015) 125–131.
- [14] P. Panuwet, R.E. Hunter, P.E. D'Souza, X. Chen, S.A. Radford, J.R. Cohen, E. Marder, K. Kartavenka, P. Barry Ryan, D. BoydBarr, Biological matrix effects in quantitative Tandem Mass Spectrometry-based analytical methods: advancing biomonitoring, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 46 (2016) 93–105.
- [15] S. Lacy, B. Hsu, D. Miles, D. Aftab, R. Wang, L. Nguyen, Metabolism and disposition of cabozantinib in healthy male volunteers and pharmacologic characterization of its major metabolites, *Drug Metab. Dispos.* 43 (2015) 1190–1207.
- [16] A.S. Abdelhameed, M.W. Attwa, A.A. Kadi, An LC-MS/MS method for rapid and sensitive high-throughput simultaneous determination of various protein kinase inhibitors in human plasma, *Biomed. Chromatogr.* 31 (2017) e3793.

## Discussion

En raison de sa commercialisation récente (i.e., 2017), peu de données sont actuellement disponibles concernant le profil PK/PD du cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires. Cependant les modélisations et simulations réalisées suggèrent une relation de type dose-exposition-effet, que l'on retrouve dans la majorité des thérapies ciblées orales. L'observance, les poly médications à l'origine des diverses interactions inductrices ou inhibitrices, les polymorphismes génétiques et l'impact des comorbidités affectant les organes émonctoires (foie et rein) chez les patients atteints de cancers sont autant de sources de variabilité interindividuelle pouvant être à l'origine d'une modulation de l'exposition plasmatique et ainsi de la réponse clinique au traitement. Par conséquent, la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique par contrôles des concentrations pourrait se révéler cliniquement pertinent, à la fois pour anticiper les effets secondaires et prédire de l'efficacité du traitement.

Bien que plusieurs méthodes de dosage du cabozantinib aient été publiées dans la littérature scientifique<sup>151-155</sup> et en dépit de leurs performances respectives, aucune de ces techniques analytiques ne répondaient pleinement aux exigences, en termes de coûts ou de temps, qu'impose la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique en pratique clinique de routine.

Par conséquent, nous avons développé et entièrement validé, selon les référentiels en vigueur, une méthode simple et rapide par LC-MS/MS dans le but de monitorer les concentrations plasmatiques résiduelles de cabozantinib chez les patients atteints d'un cancer du rein. Notre nouvelle méthode s'est avérée suffisamment précise et sensible pour surveiller les concentrations résiduelles en cabozantinib en pratique clinique de routine chez des patients issu du service d'oncologie médicale de l'hôpital de la Timone (AP-HM, Marseille) à partir d'une prise d'essais de seulement 50 µl de plasma compatible avec un futur micro-échantillonnage. Cette méthode permet, en outre, de mesurer les niveaux de C<sub>min</sub> ou de C<sub>max</sub> en raison d'une gamme d'étalonnage couvrant une large plage de concentration s'étalant de 25 à 5000 ng/ml.

De plus, la préparation des échantillons par simple précipitation associée à des temps d'analyse très courts (5 minutes par échantillon) ont rendu notre méthode très efficace en termes de temps, répondant ainsi aux exigences d'un suivi thérapeutique en pratique de routine.

Aucune interférence analytique ni aucun effet de matrice susceptible d'altérer le dosage n'ont été constatés en situation réelle d'utilisation, et ce malgré le fait que les patients atteints de cancers soient fortement polymédiqués et présentent un large éventail de comorbidités métaboliques susceptibles de modifier la composition du plasma.

Concernant les limites de nos travaux, la fenêtre thérapeutique du cabozantinib n'étant pas encore identifiée chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique, il ne nous est pas encore possible de prédire quels patients risquent de présenter des toxicités limitantes ou un manque d'efficacité. De plus, bien que notre objectif ici, n'était pas de corréler l'exposition au traitement à la réponse clinique en raison d'un trop petit nombre de patients (n=12), la variabilité pharmacocinétique que nous avons mise en évidence est suffisamment importante pour soutenir l'hypothèse selon laquelle le développement d'une stratégie de STP associée à une modélisation PK/PD pour le dosage adaptatif du cabozantinib en pratique de routine pourrait être cliniquement pertinent. À l'avenir, l'échantillonnage précoce à l'état d'équilibre et le dosage rapide par spectrométrie de masse tel que présenté ici, devraient aider, avec une approche de type bayésienne identifiant les paramètres PK individuels et simulant l'ensemble du profil cinétique, à personnaliser l'administration du cabozantinib en utilisant un algorithme de dosage dédié. Une telle stratégie devrait assurer un équilibre optimal efficacité/toxicité chez les patients atteints de mRCC.

## **PARTIE 4 : CONCLUSION**

Comme nous avons pu le voir et le comprendre précédemment, de nombreux facteurs vont entrer en jeu et influencer dans l'efficacité et l'innocuité relatives d'un traitement médicamenteux. Ces facteurs pourront être inhérents au patient lui-même et/ou aux caractéristiques propres du traitement administré.

En ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de carcinomes rénaux à cellules claires en situation métastatique et traités en seconde ligne par du cabozantinib (Cabometyx®), nous avons pu observer une grande variabilité pharmacocinétique pouvant être responsable de l'apparition intempestive d'effets indésirables sévères ( $\geq$  grade 3) pouvant aboutir à des réductions de posologie empiriques ou encore à des arrêts de traitement perturbant l'efficacité du traitement et présentant une perte de chance pour le patient.

Lors de la mise en application du STP du cabozantinib en pratique clinique de routine au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de l'hôpital de la Timone (AP-HM, France), une variabilité interindividuelle de l'ordre de 52% a été mise en évidence avec des concentrations résiduelles allant de 203 à 2100 ng/ml.

Bien que la fenêtre thérapeutique ne soit pas encore identifiée, ces résultats nous confortent dans l'hypothèse que le développement de techniques de suivi thérapeutique associé à des approches de ciblage posologique se positionne comme une stratégie de choix dans la personnalisation des soins avec les thérapies ciblées orales en oncologie.

Il est donc important de comprendre que le développement et la généralisation en pratique clinique courante de telles stratégies permettrait d'augmenter de façon significative la balance bénéfice / risque des thérapies ciblées orales en oncologie, en minimisant le risque de survenue d'effets indésirables et en améliorant par la même occasion l'efficacité du traitement.

En conclusion, intégrer et généraliser une approche de pharmacométrie innovante en oncologie s'inscrit dans une démarche de développement de la médecine de précision en offrant des outils d'aide à la décision pour les prescripteurs.

## **PARTIE 5 : PERSPECTIVES**

Dans ce projet, le développement et la validation de cette nouvelle technique bio analytique permettant d'implémenter le suivi thérapeutique pharmacologique du cabozantinib en pratique clinique de routine au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de l'hôpital de la Timone (AP-HM, France), permettra, à terme, de déterminer la fenêtre thérapeutique du cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires en situation métastatique afin de mettre en place, ultérieurement, une stratégie d'individualisation des posologies chez les patients traités par cette molécule dans cette indication. Par la suite, et comme vu précédemment, l'échantillonnage précoce à l'état d'équilibre et le dosage en spectrométrie de masse associés une approche de type bayésienne permettront d'identifier les paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient et de simuler l'ensemble du profil cinétique, permettant alors la personnalisation de l'administration du cabozantinib en utilisant un algorithme d'adaptation de posologie dédié. Une telle stratégie devrait assurer un équilibre optimal efficacité/toxicité chez les patients atteints de mRCC. A cet effet, une étude de population de type PK/PD sera conduite dans le cadre d'un observatoire régional actuellement en cours.

Enfin, les résultats récents de l'essai CheckMate-9ER<sup>156</sup> visant à évaluer l'efficacité du Cabometyx® (cabozantinib) en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé non précédemment traité à démontrer une efficacité cliniquement pertinente avec une amélioration significative de la survie sans progression, de la survie globale ainsi que du taux de réponse objective par rapport au Sutent® (sunitinib). Ces résultats traduisent le fait que le cabozantinib se présente aujourd'hui comme une nouvelle option thérapeutique et devrait être amené à s'inscrire comme un acteur incontournable dans la prise en charge du cancer du rein.



## BIBLIOGRAPHIE

1. A.R.Tu.R. Rein.org :: Tumeurs du Rein:: Généralités :: Qu'est-ce que le cancer ?  
[https://www.artur-rein.org/tumeur\\_cancer\\_metastases](https://www.artur-rein.org/tumeur_cancer_metastases).
2. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>.
3. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCNAT2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>.
4. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire.  
[http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018\\_10\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018_10_1.html).
5. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
6. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique - Ref : RAINCMETRO17. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>.
7. A.R.Tu.R. Rein.org :: Tumeurs du Rein :: Epidémiologie - Facteurs de risque.  
[https://www.artur-rein.org/epidemiologie\\_1](https://www.artur-rein.org/epidemiologie_1).
8. Islami, F., Stoklosa, M., Drope, J. & Jemal, A. Global and Regional Patterns of Tobacco Smoking and Tobacco Control Policies. *Eur. Urol. Focus* **1**, 3–16 (2015).
9. Benichou, J., Chow, W. H., McLaughlin, J. K., Mandel, J. S. & Fraumeni, J. F. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am. J. Epidemiol.* **148**, 424–430 (1998).

10. Cumberbatch, M. G., Rota, M., Catto, J. W. F. & La Vecchia, C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur. Urol.* **70**, 458–466 (2016).
11. Kroeger, N. *et al.* Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer* **118**, 1795–1802 (2012).
12. FPG\_010\_LesTumeursRenales\_2012.pdf.
13. Gelfond, J. *et al.* Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial. *Urol. Oncol.* **36**, 340.e1-340.e6 (2018).
14. Hunt, J. D., van der Hel, O. L., McMillan, G. P., Boffetta, P. & Brennan, P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int. J. Cancer* **114**, 101–108 (2005).
15. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 569–578 (2008).
16. Lowrance, W. T. *et al.* Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int.* **105**, 16–20 (2010).
17. Yuan, J. M., Castela, J. E., Gago-Dominguez, M., Ross, R. K. & Yu, M. C. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* **77**, 1508–1513 (1998).
18. Setiawan, V. W., Stram, D. O., Nomura, A. M. Y., Kolonel, L. N. & Henderson, B. E. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* **166**, 932–940 (2007).
19. Weikert, S. *et al.* Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am. J. Epidemiol.* **167**, 438–446 (2008).
20. Correas, J.-M., Joly, D., Chauveau, D., Richard, S. & Hélénon, O. [Renal failure and cystic kidney diseases]. *J. Radiol.* **92**, 308–322 (2011).
21. Richard, S. *et al.* Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg. Rev.* **23**, 1–22; discussion 23-24 (2000).

22. l'Urologie, M. de. TUMEURS DU REIN : Formes héréditaires des cancers du rein et dépistage génétique. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-du-rein-formes-hereditaires-des-cancers-du-rein-et-depistage-genetique> (2018).
23. Ljungberg, B. *et al.* The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **60**, 615–621 (2011).
24. Karami, S. *et al.* Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.* **69**, 858–867 (2012).
25. Méjean, A. & Leuret, T. [Prise en charge of metastatic renal carcinoma]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* **18 Suppl 7**, S298-308 (2008).
26. Albouy, B., Gross Goupil, M., Escudier, B. & Massard, C. [Renal cell carcinoma management and therapies in 2010]. *Bull. Cancer (Paris)* **97**, 17–28 (2010).
27. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E. & Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* **70**, 93–105 (2016).
28. Edeline, J., Vigneau, C., Patard, J.-J. & Rioux-Leclercq, N. [Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy]. *Bull. Cancer (Paris)* **97**, 5–15 (2010).
29. l'Urologie, M. de. Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/voies-moleculaires-de-langiogenese-tumorale-et-nouvelles-approches> (2018).
30. ald\_30\_gm\_cancer\_rein\_web.pdf.
31. Bensalah, K. *et al.* [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on renal cancer]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* **27 Suppl 1**, S27–S51 (2016).
32. l'Urologie, M. de. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-6> (2019).

33. Marconi, L. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur. Urol.* **69**, 660–673 (2016).
34. Webber, C. *et al.* Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *Int. J. Cancer* **135**, 371–378 (2014).
35. Eggener, S. TNM staging for renal cell carcinoma: time for a new method. *Eur. Urol.* **58**, 517–519; discussion 519-521 (2010).
36. Desmots, F. *et al.* Scores morphométriques des tumeurs rénales : intérêt en pratique courante. [/data/revues/22115706/v94i1/S2211570612003256/](#) (2013).
37. Ficarra, V. *et al.* Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* **56**, 786–793 (2009).
38. Kutikov, A. & Uzzo, R. G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol.* **182**, 844–853 (2009).
39. Simmons, M. N., Ching, C. B., Samplaski, M. K., Park, C. H. & Gill, I. S. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J. Urol.* **183**, 1708–1713 (2010).
40. Scosyrev, E., Messing, E. M., Sylvester, R., Campbell, S. & Van Poppel, H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur. Urol.* **65**, 372–377 (2014).
41. Capitanio, U. *et al.* End-Stage Renal Disease After Renal Surgery in Patients with Normal Preoperative Kidney Function: Balancing Surgical Strategy and Individual Disorders at Baseline. *Eur. Urol.* **70**, 558–561 (2016).
42. Capitanio, U. *et al.* Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur. Urol.* **67**, 683–689 (2015).

43. Gratzke, C. *et al.* Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* **104**, 470–475 (2009).
44. Lane, B. R. & Gill, I. S. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J. Urol.* **183**, 473–479 (2010).
45. Muramaki, M., Miyake, H., Sakai, I. & Fujisawa, M. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr. Urol.* **6**, 129–135 (2013).
46. Simmons, M. N., Weight, C. J. & Gill, I. S. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* **73**, 1077–1082 (2009).
47. Leibovich, B. C. *et al.* Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J. Urol.* **171**, 1066–1070 (2004).
48. Patard, J.-J. *et al.* Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur. Urol.* **52**, 148–154 (2007).
49. Capitanio, U. *et al.* Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **60**, 1212–1220 (2011).
50. Haas, N. B. *et al.* Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* **3**, 1249–1252 (2017).
51. Motzer, R. J. *et al.* Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 3916–3923 (2017).
52. Ravaud, A. *et al.* Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2246–2254 (2016).

53. Mickisch, G. H. *et al.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **358**, 966–970 (2001).
54. Flanigan, R. C. *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1655–1659 (2001).
55. Bex, A. *et al.* Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **5**, 164–170 (2019).
56. Méjean, A. *et al.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **379**, 417–427 (2018).
57. Escudier, B. *et al.* Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 125–134 (2007).
58. Motzer, R. J. *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 115–124 (2007).
59. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1277–1290 (2018).
60. Choueiri, T. K. *et al.* Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 591–597 (2017).
61. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714>.
62. Choueiri, T. K. *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 917–927 (2016).
63. Motzer, R. J. *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **369**, 722–731 (2013).

64. Harshman, L. C. & Srinivas, S. The bevacizumab experience in advanced renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther.* **3**, 179–189 (2010).
65. Zanardi, E. *et al.* Clinical experience with temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther. Adv. Urol.* **7**, 152–161 (2015).
66. Hutson, T. E. *et al.* Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**, 72–76 (2017).
67. Résultats de recherche d'essais cliniques - Le registre des essais cliniques. [https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bmots-clefs%5D=&recherche%5Bfamilles-organes%5D=&recherche%5Borganes%5D=48&recherche%5Bpromoteur%5D=&recherche%5Btype-essai%5D=&recherche%5Bregion%5D=&recherche%5Bdepartements%5D=&recherche%5B etablissements%5D=&recherche%5Bspecialites%5D=&form-node-id=67248/?EC\\_keywords=&familleorganique=0&organe=48&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=0&region=0&deptid=0&etablissement=&component=com\\_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced#null](https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bmots-clefs%5D=&recherche%5Bfamilles-organes%5D=&recherche%5Borganes%5D=48&recherche%5Bpromoteur%5D=&recherche%5Btype-essai%5D=&recherche%5Bregion%5D=&recherche%5Bdepartements%5D=&recherche%5B etablissements%5D=&recherche%5Bspecialites%5D=&form-node-id=67248/?EC_keywords=&familleorganique=0&organe=48&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=0&region=0&deptid=0&etablissement=&component=com_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced#null).
68. cabometryx-epar-product-information\_fr.pdf.
69. CT-15738\_CABOMETRYX\_PIC\_INS\_AvisPostObs\_CT15738.pdf.
70. CT-17224\_CABOMETRYX\_PIC\_EI\_Avis3\_CT17224.pdf.
71. Schmidt, E. *et al.* Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target. Oncol.* **13**, 205–216 (2018).
72. Résultats de recherche d'essais cliniques - Le registre des essais cliniques. [https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bmots-clefs%5D=&recherche%5Bfamilles-organes%5D=&recherche%5Borganes%5D=48&recherche%5Bpromoteur%5D=&recherche%5Btype-essai%5D=&recherche%5Bregion%5D=&recherche%5Bdepartements%5D=&recherche%5B etablissements%5D=&recherche%5Bspecialites%5D=&form-node-id=67248/?EC\\_keywords=&familleorganique=0&organe=48&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=0&region=0&deptid=0&etablissement=&component=com\\_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced#null](https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bmots-clefs%5D=&recherche%5Bfamilles-organes%5D=&recherche%5Borganes%5D=48&recherche%5Bpromoteur%5D=&recherche%5Btype-essai%5D=&recherche%5Bregion%5D=&recherche%5Bdepartements%5D=&recherche%5B etablissements%5D=&recherche%5Bspecialites%5D=&form-node-id=67248/?EC_keywords=&familleorganique=0&organe=48&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=0&region=0&deptid=0&etablissement=&component=com_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced#null).

cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bmots-  
clefs%5D=cabozantinib%2C+cabometyx&recherche%5Bfamilles-  
organes%5D=group\_10&recherche%5Borganes%5D=48&recherche%5Bbiomarqueur%5D=&reche  
rche%5Bpromoteur-label%5D=&recherche%5Bpromoteur%5D=&recherche%5Btype-  
essai%5D=&recherche%5Betat-  
essai%5D%5B%5D=2&recherche%5Bregion%5D=&recherche%5Bdepartements%5D=&recherche%  
5Betablissements-  
label%5D=&recherche%5Betablissements%5D=&recherche%5Bspecialites%5D=&form-node-  
id=67248.

73. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux - Ref : APDEMOMED16. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>.
74. Zaibet, S. *et al.* Enjeux et écueils des thérapies ciblées orales en pratique clinique quotidienne : 5 e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. */data/revues/00074551/v105i11/S0007455118302674/* (2018).
75. Widmer, N. *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **50**, 2020–2036 (2014).
76. Decosterd, L. A. *et al.* Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. *Biomark. Med.* **9**, 887–893 (2015).
77. Widmer, N. *et al.* Imatinib plasma levels: correlation with clinical benefit in GIST patients. *Br. J. Cancer* **102**, 1198–1199 (2010).
78. Houk, B. E. *et al.* Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **66**, 357–371 (2010).



79. Faivre, S. *et al.* Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 25–35 (2006).
80. Ishida, Y. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib in the chronic phase of newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 185–193 (2016).
81. Lacy, S. *et al.* Population exposure-response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **81**, 1061–1070 (2018).
82. Sternberg, C. N. *et al.* Pazopanib Exposure Relationship with Clinical Efficacy and Safety in the Adjuvant Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **24**, 3005–3013 (2018).
83. Gougis, P. *et al.* Major pitfalls of protein kinase inhibitors prescription: A review of their clinical pharmacology for daily use. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **141**, 112–124 (2019).
84. Klümpen, H.-J., Samer, C. F., Mathijssen, R. H. J., Schellens, J. H. M. & Gurney, H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* **37**, 251–260 (2011).
85. Beumer, J. H. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. *Clin. Pharmacol. Ther.* **93**, 228–230 (2013).
86. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION. WHO  
[http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/).
87. Yanamandra, U. *et al.* Variation in Adherence Measures to Imatinib Therapy. *J. Glob. Oncol.* **4**, 1–10 (2018).
88. Marin, D. *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 2381–2388 (2010).

89. Murphy, C. C., Bartholomew, L. K., Carpentier, M. Y., Bluethmann, S. M. & Vernon, S. W. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* **134**, 459–478 (2012).
90. Noens, L. *et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* **113**, 5401–5411 (2009).
91. Cardoso, E., Csajka, C., Schneider, M. P. & Widmer, N. Effect of Adherence on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Oral Targeted Anticancer Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **57**, 1–6 (2018).
92. Haque, R. *et al.* Medication adherence, molecular monitoring, and clinical outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia in a large HMO. *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA* **57**, 303-310.e2 (2017).
93. Hornecker, M. *et al.* Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. *Invest. New Drugs* **30**, 1991–2000 (2012).
94. Yu, H. *et al.* Development of a Pharmacokinetic Model to Describe the Complex Pharmacokinetics of Pazopanib in Cancer Patients. *Clin. Pharmacokinet.* **56**, 293–303 (2017).
95. van Leeuwen, R. W. F., van Gelder, T., Mathijssen, R. H. J. & Jansman, F. G. A. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* **15**, e315-326 (2014).
96. Yoo, C. *et al.* Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1554–1559 (2010).
97. Kim, K. *et al.* Nilotinib in patients with GIST who failed imatinib and sunitinib: importance of prior surgery on drug bioavailability. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **68**, 285–291 (2011).

98. Judson, I. *et al.* Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **55**, 379–386 (2005).
99. Arrondeau, J. *et al.* Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest. New Drugs* **30**, 2046–2049 (2012).
100. Makhtar, S. M., Husin, A., Baba, A. A. & Ankathil, R. Genetic variations in influx transporter gene SLC22A1 are associated with clinical responses to imatinib mesylate among Malaysian chronic myeloid leukaemia patients. *J. Genet.* **97**, 835–842 (2018).
101. Chu, Y.-H. *et al.* Association of ABCB1 and FLT3 Polymorphisms with Toxicities and Survival in Asian Patients Receiving Sunitinib for Renal Cell Carcinoma. *PLoS One* **10**, e0134102 (2015).
102. Kremer, J. M., Wilting, J. & Janssen, L. H. Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol. Rev.* **40**, 1–47 (1988).
103. Gambacorti-Passerini, C. *et al.* Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 1641–1650 (2000).
104. Tod, M. *et al.* Functional and clinical evidence of the influence of sorafenib binding to albumin on sorafenib disposition in adult cancer patients. *Pharm. Res.* **28**, 3199–3207 (2011).
105. Huillard, O. *et al.* Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br. J. Cancer* **108**, 1034–1041 (2013).
106. Di Gion, P. *et al.* Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin. Pharmacokinet.* **50**, 551–603 (2011).
107. Zhou, S.-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacokinet.* **48**, 689–723 (2009).
108. Sanchez-Spitman, A. *et al.* Tamoxifen Pharmacogenetics and Metabolism: Results From the Prospective CYPTAM Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **37**, 636–646 (2019).

109. Mürdter, T. E. *et al.* Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* **89**, 708–717 (2011).
110. Ba, H. le *et al.* Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake. *Pharmacogenomics* **21**, 173–179 (2020).
111. Miner, P., Katz, P. O., Chen, Y. & Sostek, M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 2616–2620 (2003).
112. Tan, A. R. *et al.* Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **71**, 1635–1643 (2013).
113. Kletzl, H. *et al.* Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer. Drugs* **26**, 565–572 (2015).
114. Koch, K. M. *et al.* Effects of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Lapatinib in Breast Cancer Patients. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2**, 336–341 (2013).
115. Durmus, S., Hendriks, J. J. M. A. & Schinkel, A. H. Apical ABC transporters and cancer chemotherapeutic drug disposition. *Adv. Cancer Res.* **125**, 1–41 (2015).
116. Pharmacokinetic Drug Interactions of Afatinib With Rifampicin and Ritonavir - PubMed.  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399452-pharmacokinetic-drug-interactions-of-afatinib-with-rifampicin-and-ritonavir/?from\\_single\\_result=Pharmacokinetic+drug+interactions+of+afatinib+with+rifampicin+and+ritonavir](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399452-pharmacokinetic-drug-interactions-of-afatinib-with-rifampicin-and-ritonavir/?from_single_result=Pharmacokinetic+drug+interactions+of+afatinib+with+rifampicin+and+ritonavir).
117. Rowland, A. *et al.* Kinase inhibitor pharmacokinetics: comprehensive summary and roadmap for addressing inter-individual variability in exposure. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **13**, 31–49 (2017).
118. Gougis, P. *et al.* Clinical pharmacology of anti-angiogenic drugs in oncology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **119**, 75–93 (2017).

119. Deeken, J. F. *et al.* Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **76**, 813–819 (2015).
120. Chhun, S. *et al.* Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 226–237 (2009).
121. Mir, O., Poinsignon, V., Arnedos, M., Delalogue, S. & Paci, A. Pharmacokinetic interaction involving fenofibrate and everolimus. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 248–249 (2015).
122. van Erp, N. P. *et al.* Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **67**, 695–703 (2011).
123. Smith, P. *et al.* The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* **24**, 1508–1514 (2004).
124. Ge, J. *et al.* Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J. Mol. Med. Berl. Ger.* **89**, 595–602 (2011).
125. Zevin, S. & Benowitz, N. L. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin. Pharmacokinet.* **36**, 425–438 (1999).
126. Hamilton, M. *et al.* Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **12**, 2166–2171 (2006).
127. Hughes, A. N. *et al.* Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 1220–1226 (2009).
128. van Erp, N. *et al.* Effect of cigarette smoking on imatinib in patients in the soft tissue and bone sarcoma group of the EORTC. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **14**, 8308–8313 (2008).
129. Groenland, S. L., Mathijssen, R. H. J., Beijnen, J. H., Huitema, A. D. R. & Steeghs, N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **75**, 1309–1318 (2019).

130. Steffens, M. *et al.* Dosing to rash?--The role of erlotinib metabolic ratio from patient serum in the search of predictive biomarkers for EGFR inhibitor-mediated skin rash. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **55**, 131–139 (2016).
131. Bouchet, S. *et al.* Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **27**, 690–697 (2013).
132. Verheijen, R. B., Beijnen, J. H., Schellens, J. H. M., Huitema, A. D. R. & Steeghs, N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib: Towards Optimized Dosing. *Clin. Pharmacokinet.* **56**, 987–997 (2017).
133. Cabel, L. *et al.* Drug monitoring of sunitinib in patients with advanced solid tumors: a monocentric observational French study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **32**, 98–107 (2018).
134. Boudou-Rouquette, P. *et al.* Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *The Oncologist* **17**, 1204–1212 (2012).
135. Rousset, M. *et al.* Trough dabrafenib plasma concentrations can predict occurrence of adverse events requiring dose reduction in metastatic melanoma. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **472**, 26–29 (2017).
136. Kim, K. *et al.* Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia. *PLoS One* **14**, e0226552 (2019).
137. Perucca, E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin. Pharmacokinet.* **38**, 191–204 (2000).
138. Eap, C. B. *et al.* Oral administration of a low dose of midazolam (75 microg) as an in vivo probe for CYP3A activity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **60**, 237–246 (2004).
139. Li, J. *et al.* CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 1714–1723 (2006).
140. Relling, M. V. *et al.* Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J. Natl. Cancer Inst.* **91**, 2001–2008 (1999).

141. McLeod, H. L. *et al.* Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 3227–3233 (2010).
142. Boisdron-Celle, M. *et al.* A multicenter phase II study of personalized FOLFIRI-cetuximab for safe dose intensification. *Semin. Oncol.* **44**, 24–33 (2017).
143. Amstutz, U. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* **103**, 210–216 (2018).
144. van Erp, N. P. *et al.* Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 4406–4412 (2009).
145. George, S. *et al.* Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **23**, 3180–3187 (2012).
146. Sabanathan, D. *et al.* Dose individualization of sunitinib in metastatic renal cell cancer: toxicity-adjusted dose or therapeutic drug monitoring. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **80**, 385–393 (2017).
147. Tiseo, M. *et al.* Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst. Neth.* **83**, 265–271 (2014).
148. Brahmer, J. R. *et al.* Dosing to rash: a phase II trial of the first-line erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3503). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **50**, 302–308 (2014).
149. Mita, A. C. *et al.* Erlotinib ‘dosing-to-rash’: a phase II inpatient dose escalation and pharmacologic study of erlotinib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* **105**, 938–944 (2011).

150. Miles, D., Jumbe, N. L., Lacy, S. & Nguyen, L. Population Pharmacokinetic Model of Cabozantinib in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma and Its Application to an Exposure-Response Analysis. *Clin. Pharmacokinet.* **55**, 93–105 (2016).
151. Su, Q. *et al.* An LC-MS/MS method for the quantitation of cabozantinib in rat plasma: application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* **985**, 119–123 (2015).
152. Ren, L.-J. *et al.* A sensitive LC-MS/MS method for simultaneous determination of cabozantinib and its metabolite cabozantinib N-oxide in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr. BMC* **32**, e4227 (2018).
153. pubmeddev & al, W. X., *et.* Pharmacokinetics and tissue distribution model of cabozantinib in rat determined by UPLC-MS/MS. - PubMed - NCBI.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetics+and+tissue+distribution+model+of+cabozantinib+in+rat+determined+by+UPLC-MS%2FMS>.
154. Lacy, S. *et al.* Metabolism and Disposition of Cabozantinib in Healthy Male Volunteers and Pharmacologic Characterization of Its Major Metabolites. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **43**, 1190–1207 (2015).
155. Abdelhameed, A. S., Attwa, M. W. & Kadi, A. A. An LC-MS/MS method for rapid and sensitive high-throughput simultaneous determination of various protein kinase inhibitors in human plasma. *Biomed. Chromatogr. BMC* **31**, (2017).
156. Ipsen annonce des résultats préliminaires positifs de l'étude pivotale de phase III CheckMate-9ER évaluant CABOMETYX® (cabozantinib) en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé non précédemment traité. *Ipsen (Français)*  
<https://www.ipсен.com/fr/press-releases/ipсен-annonce-des-resultats-preliminaires-positifs-de-letude-pivotale-de-phase-iii-checkmate-9er-evaluant-cabometryx-cabozantinib-en-combinaison-avec-opdivo-nivolumab-chez-des/>.



## SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*