



HAL
open science

Interactions médicamenteuses entre aprépitant et chimiothérapies anticancéreuses substrats du cytochrome p3A4 : analyse de signaux de disproportionnalité extraits de la base mondiale de pharmacovigilance

Marianne Cumin

► **To cite this version:**

Marianne Cumin. Interactions médicamenteuses entre aprépitant et chimiothérapies anticancéreuses substrats du cytochrome p3A4 : analyse de signaux de disproportionnalité extraits de la base mondiale de pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03631389

HAL Id: dumas-03631389

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03631389>

Submitted on 21 Apr 2022

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE APREPITANT ET CHIMIOETHERAPIES
ANTICANCÉREUSES SUBSTRATS DU CYTOCHROME P3A4 : ANALYSE DE SIGNAUX DE
DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Marianne CUMIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 21/04/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Christophe Ribuot

Membres :

Madame le Docteur Marion Lepelley (directrice de thèse)

Monsieur le Docteur Bruno Revol (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Nicolas Albin

Monsieur le Professeur Nicolas Simon

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen et Directrice des Etudes - **Mme Christine DEMEILLIERS**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE | TELEPHONE | HDR |
|--------------------|--------------------|-------------|---|---|-----|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx | 04 76 63 74 73 | oui |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | 04 76 76 54 96 | oui |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | 04 76 04 10 10 / 04 76 04 10 02 | |
| CDD | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | 04 56 52 00 92 | |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 | 04 76 63 58 20 / 06 75 55 35 01 | |
| PU-PH | BEDOUCH | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | 04 76 76 54 97 | oui |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 | 04 76 63 71 08 | |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - | | |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 12 | |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 11 / 06 17 35 77 65 | |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | IAB – CRI INSERM U823 | | |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR E3 CEA | 04 38 78 56 01 / 04 76 63 74 73 / 06 37 51 20 74 | |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 | 04 76 63 74 75 | |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS | 04 57 42 87 41 | oui |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 | 06 32 39 37 65 | oui |
| Professeur Emérite | CALOP | JEAN | | | |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | 04 76 63 74 72 / 06 88 16 54 43 | |
| MCU-PH | CHANOINE | SEBASTIEN | CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309 | 04 76 76 54 97 (CHU) / 04 76 54 94 66 (IAB) | |
| AHU | CHEVALIER | SIMON | TIMC IMAG | | |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 01 | |
| MCU-PH | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52 99 | |
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx | 04 76 63 74 39 | oui |
| Professeur Emérite | DANEL | VINCENT | - | 06 74 88 07 26 | |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 17 | |
| MCF Emérite | DELETRAZ-DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON | 06 80 23 45 34 | |
| MCF | DEMEILLERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | 04 76 63 71 38 | oui |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 | 04 76 76 72 01 | oui |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | 06 15 11 79 97 | |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------|---------------|--|-----------------------------------|-----|
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | 04 57 42 85 19 | oui |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | HP2 – INSERM U1042 | | oui |
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 | 04 76 76 71 66 | oui |
| PRCE | FITE | ANDREE | - | 06 33 79 01 95 | |
| MCU-PH | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | 04 76 76 54 90 | |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - | 04 76 63 53 19 | |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAELE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | 04 76 76 56 04 | oui |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 01 | oui |
| MCF Emérite | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 74 58 / 06 33 12 90 73 | |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 | 04 76 63 75 63 / 06 33 48 97 10 | oui |
| Professeure Emérite | GRILLOT | RENEE | - | 06 62 11 37 04 | |
| MCF Emérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 05 | |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52 97 | |
| CDD | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | 04 76 76 78 86 | |
| MCF | HININGER-FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 | 06 30 36 62 56 / 04 76 63 57 36 | oui |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | 04 76 04 10 10 | |
| MCF | KOTZKI | SYLVAIN | HP2 – UMR S1042 | 04 76 63 75 18 | |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 75 17 | oui |
| AHU | LEENHARDT | JULIEN | INSERM – U1039 | | |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | 04 76 63 74 39 | oui |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | 04 56 52 00 95 | oui |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - | | |
| MCF | MELO DI LIMA | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 | | |
| AHU | MINOVES | MELANIE | HP2 – INSERM U1042 | | |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 | 04 76 51 44 90 | oui |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 | 04 76 76 54 87 | |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR 5553 CNRS | 04 76 63 54 41 | oui |
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 21 | oui |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52 97 | |
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR 5063 CNRS | 07 86 11 77 53 /04 76 63 53 13 | oui |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52 95 | oui |
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 53 04 | oui |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS | 04 76 76 79 54 | |
| PU | RACHIDI | WALID | LCIB – UMR E3 CEA | 04 38 78 50 11 | oui |
| MCF | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR 5063 CNRS | 06 85 92 00 79 | oui |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 | 06 71 11 49 20 | oui |

| | | | | | |
|------------------------|---------------|------------|-------------------------|----------------|-----|
| PAST | RIEU | ISABELLE | - | - | |
| Professeure Emérite | ROUSSEL | ANNE-MARIE | - | 04 76 63 71 31 | |
| PU-PH | SEVE | MICHEL | LBFA – INSERM U1055 | 04 76 63 71 72 | oui |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52.94 | |
| MCF | SPANNO | MONIQUE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | 04 57 42 85 64 | |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | 04 57 42 86 60 | |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR 5063 CNRS | 04 76 63 52 94 | |
| MCF | WARTHER | DAVID | DPM | 04 76 63 53 00 | |
| Professeur Emérite | WOUESSIDJEWEE | DENIS | - | - | oui |
| | | | | | |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMIMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Je tiens à remercier le professeur Christophe Ribuot de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez croire à mon profond respect et à ma gratitude.

Un immense merci à mes directeurs de thèse, les docteurs Marion Lepelley et Bruno Revol, d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet que je tenais à explorer. Vous avez été d'une disponibilité sans faille et de très bon conseil en plus de garder votre bonne humeur en toute circonstance. Je vous adresse ma plus sincère reconnaissance.

Je remercie le docteur Nicolas Albin de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je garde un excellent souvenir de mon semestre à l'URCC de la clinique Mutualiste, et j'ai particulièrement apprécié l'étroite collaboration entre les pharmaciens et les oncologues. C'est à l'IDH que mon travail de thèse a été initié lorsque j'ai réalisé cette présentation sur les antiémétiques, à la demande de votre équipe.

Au professeur Nicolas Simon, merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de l'intérêt que vous y porterez.

Aux équipes qui m'ont accueillie en stage

Je tiens à remercier l'équipe de la pharmacie d'Aix-les-bains, pour leur bienveillance durant mon premier semestre ; le service de pneumologie où j'ai passé un excellent stage ; toute l'équipe du SSR cardio pour leur gentillesse ; et les pharmaciens de la PUI du CHU de Grenoble pour leur accueil. Je remercie tout particulièrement l'équipe des badass de la Mut pour les bons moments passés ensemble. Je remercie enfin l'équipe d'Annecy pour ce semestre de pitbulls.

A mes amis

A Axelle qui me supporte depuis la 6^{ème}. A mon gang de Majorque : Pauline, Laure, Hasna, Lara, Aude, Mancerolle, Juliette, Cindy, Olivia et Sabrina. A Claire, Bérengère, Marina, Clem, Alex et tous mes amis de promo, pour ces belles années de pharmacie passées ensemble.

A celles et ceux que j'ai rencontrés pendant mon internat : avant tout, Capucine, ma plus fidèle coloc et moufleuse d'escalade. A Anaëlle, Laura, Marion, Carolina... Et tous ceux avec qui j'ai partagé des bons moments. A Lénaïc, mon acolyte d'Aix. A mes chères co-internes d'Annecy, Joëlle et Chloé. A Laura, que je retrouve partout où je vais : à la fac, puis au CHU, à la Mut et enfin à Annecy. A Diane qui a été témoin de l'écriture de cette thèse du début à la

fin. Et à mes belles co-internes grenobloises/lyonnaises/calédoniennes que j'ai rencontrées et recroisées pendant ces 4 années.

Je remercie mes précieux amis de l'Orchestre des Campus (je parle bien entendu du groupe très fermé de Massargues) pour les moments inoubliables passés ensemble ces dernières années ; vivement que la musique reprenne avec vous tous. Et enfin, je remercie la team des caquelons, avec qui les sorties en montagne ont une saveur particulière.

A ma famille

A maman et papa, j'espère vous avoir rendus fiers. Merci pour votre confiance, pour l'ambiance chaleureuse qu'on retrouve toujours à la maison, et pour tout ce que vous m'avez appris et apporté depuis le début. A Flore, ma jumelle avec qui j'ai tout partagé. Même si la distance nous sépare, tu restes le macaque de ma vie. Et à Alexandre, avec qui notre complicité n'a d'égal que les répliques de films au travers desquelles nous communiquons.

A mes nombreux oncles, tantes, cousines et cousins, et à Vati, pour toute votre affection.

Enfin, à toi Olivier. Merci de prendre soin de moi sans relâche depuis plus de deux ans maintenant. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés, et je suis heureuse de l'avenir qui nous attend ensemble.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 5 |
| TABLE DES MATIERES | 7 |
| LISTE DES FIGURES..... | 8 |
| LISTE DES TABLEAUX | 8 |
| LISTE DES ANNEXES | 8 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 9 |
| INTRODUCTION | 10 |
| I. Aprépitant et chimiothérapies | 13 |
| 1. Aprépitant | 13 |
| 2. Données d'interactions existantes entre aprépitant et médicaments non anti-cancéreux | 13 |
| 3. Données d'interactions existantes entre aprépitant et chimiothérapies anticancéreuses | 16 |
| 4. Ifosfamide | 18 |
| i. Indications, mécanisme d'action et posologie | 18 |
| ii. Métabolisme | 19 |
| iii. Neurotoxicité et encéphalopathie | 20 |
| II. Pharmacovigilance | 21 |
| 1. Définition et organisation | 21 |
| 2. Bases de données | 21 |
| 3. Outils de détection | 23 |
| 4. La détection des interactions médicamenteuses | 25 |
| CONTEXTE ET OBJECTIFS | 27 |
| ARTICLE..... | 28 |
| Abstract..... | 28 |
| Abbreviation | 29 |
| I. Introduction | 30 |
| II. Methods | 33 |
| III Results | 34 |
| IV. Discussion | 38 |
| DISCUSSION | 42 |
| CONCLUSION | 45 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 46 |
| SERMENT DE GALIEN | 53 |
| ANNEXE | 54 |
| RÉSUMÉ | 59 |

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Métabolisme de l'ifosfamide d'après Séjourné et al.

Figure 2. Calcul de l'IC, du PRR et du ROR d'après Bihan et al.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Potentiel émétisant des chimiothérapies anticancéreuses, en l'absence de traitement antiémétique.

Tableau 2. Recommandations de traitements antiémétiques selon les référentiels.

Tableau 3. Résultats de la revue systématique de la littérature portant sur les interactions médicamenteuses chimiothérapies-aprèpitant d'après Dushenkov *et al.*

Tableau 4. Résumé des interactions des chimiothérapies avec l'aprépitant d'après la méta-analyse de Patel *et al.*

Tableau 5. Selected chemotherapies and metabolic pathways.

Tableau 6. Selected dose-dependent ADR and corresponding SMQ (narrow) if applicable.

Tableau 7. Disproportionality analysis of ADR reports.

LISTE DES ANNEXES

Annexe I. Caractéristiques des patients issus des extractions de Vigibase®.

LISTE DES ABREVIATIONS

2- et 3-DCE-IFO : 2- et 3-déchloroéthyl-ifosfamide
4-OH-IFO : 4-hydroxy-ifosfamide
AC : Adriamycine® (doxorubicine) cyclophosphamide
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASCO : American Society of Clinical Oncology
AUC : area under curve
BNPV : base nationale de pharmacovigilance
CAA : chloroacétaldéhyde
CEA : chloroéthylamine
CYP3A4 : cytochrome P 3A4
DCE-CPA : déchloroéthyl-cyclophosphamide
DXM : dexaméthasone
ESMO : European Society of Medical Oncology
FDA : Food and Drug Administration
HLGT : high level group terms
HLT : high level term
IC : information component
LLT : low level term
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NK1 : neurokinines de type 1
NVCi : nausées et vomissements chimio-induits
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PT : preferred term
RCP : résumé des caractéristiques du produit
ROR : reporting odds ratio
SMQ : standard MedDRA queries
SOC : system organ class

INTRODUCTION

Les nausées et vomissements font partie des effets indésirables les plus redoutés chez les patients traités par chimiothérapie anticancéreuse (1).

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) ont des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients (activités quotidiennes, professionnelles, vie sociale) (2). Ils peuvent également être à l'origine de troubles métaboliques graves (anorexie, carences nutritionnelles, désordres hydro-électrolytiques) (3). Il existe un écart important entre la perception des NVCI par les patients, comparée à celle des soignants, pouvant être préjudiciable dans l'optimisation des thérapeutiques antiémétiques (2).

La susceptibilité aux NVCI est étroitement liée à des facteurs de risque individuels, parmi lesquels on retrouve un âge inférieur à 50 ans et le sexe féminin. Les patients ayant des antécédents de mal des transports ou de nausées gravidiques, les sujets anxieux ou qui pensent être à haut risque de NVCI, ou encore les patients ayant subi des nausées et des vomissements au cours d'une précédente cure de chimiothérapie sont également à plus haut risque (4,5).

Les facteurs de risque liés au traitement, tels que la dose de chimiothérapie administrée et le potentiel émétisant intrinsèque de chaque chimiothérapie anticancéreuse, occupent également une place prépondérante (6).

La conférence de consensus de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) et de l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) (7) ainsi que les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (8) classent les molécules cytotoxiques en 4 niveaux : hautement, moyennement, faiblement, et très faiblement émétisantes (tableau 1). La chimiothérapie ayant le niveau émétisant le plus élevé d'une association de cytotoxiques définit le niveau émétisant global de cette association.

Tableau 1. Potentiel émétisant des chimiothérapies anticancéreuses, en l'absence de traitement antiémétique.

| Hautement (Incidence > 90%) | Moyennement (Incidence 30-90%) | Faiblement (Incidence 10-30%) | Très faiblement (Incidence < 10%) |
|--|--|--|---|
| Chimiothérapies intraveineuses | | | |
| Cisplatine Cyclophosphamide > 1500 mg/m ² Carmustine Dacarbazine | Oxaliplatine Cytarabine > 1000 mg/m ² Carboplatine Ifosfamide Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² Azacitidine Alemtuzumab Doxorubicine Daunorubicine Epirubicine Idarubicine Irinotécan Bendamustine Clofarabine | Paclitaxel Docétaxel Mitoxantrone Topotécan Etoposide Pémetrexed Méthotrexate Doxorubicine HCL liposomale Temsirolimus Mitomycine Gemcitabine Cytarabine < 1000 mg/m ² 5-Fluorouracile Bortezomib Cétuximab Trastuzumab Panitumumab | Bléomycine Busulfan Cladribine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bévacizumab |
| Chimiothérapies orales | | | |
| Hexaméthylmelamine Procarbazine | Cyclophosphamide Témozolomide Vinorelbine Imatinib | Capécitabine Tégafur-Uracile Etoposide Sunitinib Fludarabine Évérolimus Lapatinib Lénalidomide Thalidomide | Chlorambucile Hydroxyurée Melphalan Méthotrexate 6-Thioguanine Gefitinib Sorafénib Erlotinib |

Au cours des dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine des thérapeutiques antiémétiques, avec l'apparition de nouvelles classes médicamenteuses et la mise à jour régulière des recommandations de prise en charge.

La prophylaxie antiémétique associée aux chimiothérapies utilise plusieurs classes thérapeutiques : les antagonistes des récepteurs de la neurokinine de type 1 (anti-NK1) comme l'aprépitant ou le nétupitant ; les antagonistes des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine (anti-5HT₃) ou sétrons ; les corticoïdes ; mais aussi certaines benzodiazépines, des

antagonistes dopaminergiques, ou encore des antihistaminiques. Les recommandations de traitements antiémétiques selon le niveau émétisant des protocoles de chimiothérapies sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Recommandations de traitements antiémétiques selon les référentiels.

| Référentiels | NVCI aigus | NVCI retardés |
|---|---|---|
| Cisplatine, AC, et autres agents hautement émétisants | | |
| ASCO ; MASCC/ESMO ; NCCN | Anti-5HT3 + aprépitant + DXM +/- olanzapine | Aprépitant + DXM +/- olanzapine |
| Agents modérément émétisants sauf carboplatine ≥ 4 AUC | | |
| ASCO ; MASCC/ESMO | Anti-5HT3 + DXM | +/- DXM |
| NCCN | Anti-5HT3 +/- aprépitant + DXM +/- olanzapine | DXM ou Anti-5HT3 Aprépitant +/- DXM Olanzapine |
| Carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min | | |
| ASCO ; MASCC/ESMO | Anti-5HT3 + aprépitant + DXM | +/- Aprépitant |
| NCCN | Idem protocoles hautement émétisants | |
| Agents faiblement émétisants | | |
| ASCO | DXM ou Anti-5HT3 | Pas de prophylaxie recommandée en routine |
| MASCC/ESMO | DXM ou Anti-5HT3 ou Métoclopramide | |
| NCCN | DXM ou Anti-5HT3 ou Métoclopramide ou Prochlorpérazine | |
| Agents très faiblement émétisants | | |
| ASCO ; MASCC ; NCCN | Pas de prophylaxie recommandée en routine | |

Adapté de la MASCC, de l'ESMO, de l'ASCO et du NCCN (1,7,9,10). **AC** : doxorubicine (Adriamycine®) + cyclophosphamide ; **ASCO** : American Society of Clinical Oncology ; **DXM** : dexaméthasone.

I. Aprépitant et chimiothérapies

1. Aprépitant

L'aprépitant est un antiémétique de la famille des anti-NK1. Il agit en ciblant les récepteurs centraux impliqués dans la genèse des NVCI retardés, activés par la substance P. L'aprépitant, commercialisé depuis 2003, représente une avancée importante dans le contrôle des NVCI.

Plusieurs études de phase III ont montré que l'aprépitant, en association aux corticoïdes et aux anti-5HT3, améliorait le contrôle des NVCI aigus et retardés sous chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes, avec un bénéfice maintenu lors des cycles ultérieurs de chimiothérapie (11–14).

L'aprépitant est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. La posologie recommandée est de 125 mg par voie orale une heure avant la première administration de chimiothérapie, puis 80 mg par voie orale le matin des jours 2 et 3 (15).

L'aprépitant est métabolisé par le foie. Les données *in vitro* sur des hépatocytes humains montrent que l'aprépitant est principalement métabolisé par le cytochrome P 3A4 (CYP3A4), et dans une moindre mesure par les cytochromes 1A2 et 2C19, en métabolites faiblement actifs. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'aprépitant est inhibiteur modéré du CYP3A4, et inducteur faible du CYP3A4 et CYP2C9.

Différents médicaments métabolisés par les CYP3A4 ou 2C9, et fréquemment utilisés chez les patients suivis en oncologie, ont fait l'objet d'études pharmacocinétiques en association avec l'aprépitant.

2. Données d'interactions existantes entre aprépitant et médicaments non anti-cancéreux

Midazolam et tolbutamide

L'effet inducteur de l'aprépitant a été exploré par Shadle *et al.* en 2004 dans une étude pharmacocinétique portant sur le midazolam et le tolbutamide, qui sont respectivement substrats des CYP3A4 et CYP2C9. Les patients de l'étude ont reçu du midazolam par voie

intraveineuse et du tolbutamide par voie orale associés avec l'aprépitant ou un placebo. Dans le groupe aprépitant, l'aire sous la courbe (AUC) du midazolam était significativement augmentée de 25 % au jour 4, et significativement réduite de 19 % au jour 8 ; au jour 15, l'AUC n'était plus significativement différente entre les deux groupes. L'AUC du tolbutamide était significativement diminuée de 23 % au jour 4, de 28 % au jour 8, et de 15 % au jour 15. Ces résultats vont dans le sens d'un effet inhibiteur du CYP3A4 survenant immédiatement après la prise d'aprépitant, et d'un effet inducteur modéré de l'aprépitant sur les CYP3A4 et 2C9, qui est maximal autour du jour 8 (soit 5 jours après la fin de la cure d'aprépitant) (16). En 2011, Stoch *et al.* ont étudié l'effet de l'association de la dexaméthasone, qui est un inducteur connu du CYP3A4 (17,18), avec l'aprépitant, sur la pharmacocinétique du midazolam. Leurs résultats n'ont pas montré d'addition des effets inducteurs de l'aprépitant et de la dexaméthasone lorsqu'ils sont associés (19).

Warfarine

Depré *et al.* se sont intéressés en 2005 à l'effet de l'aprépitant sur la warfarine, qui est un mélange racémique d'énantiomères R et S. L'énantiomère S est le principal responsable de l'activité pharmacologique de la warfarine. Il est presque exclusivement métabolisé par le CYP2C9, tandis que l'énantiomère R est substrat des CYP3A4 et 1A2 (20). Chez des patients en bonne santé et stables sous warfarine au long cours, de l'aprépitant a été administré selon le schéma recommandé de la cure de 3 jours. Au jour 3, aucune modification des AUC des énantiomères R et S n'a été retrouvée. Au 5^{ème} jour après la fin de la cure d'aprépitant, la concentration plasmatique de l'énantiomère S était significativement réduite de 34 %, et une baisse de 14 % de l'INR a été mesurée (21). D'autres cas rapportés de diminution de l'INR suite à l'administration d'aprépitant (22) viennent appuyer l'hypothèse d'un effet inducteur du CYP2C9 cliniquement significatif de l'aprépitant.

Oxycodone

En 2014, Fujiwara *et al.* ont étudié l'effet de l'aprépitant sur l'oxycodone orale à libération contrôlée dans un essai ouvert en deux périodes. La principale voie de métabolisation de l'oxycodone est la transformation via le CYP3A4 en noroxycodone inactive ; une voie mineure conduit à la formation d'oxymorphone active via le CYP2D6. Dans cette étude, les comprimés d'oxycodone étaient administrés aux patients un jour avant leur chimiothérapie,

puis le jour de la chimiothérapie en association avec l'aprépitant. Après administration d'aprépitant, une augmentation significative de 25 % de l'AUC de l'oxycodone a été observée, ainsi qu'une diminution de 14 % l'AUC de la noroxycodone accompagnée d'une augmentation de 34 % de l'AUC de l'oxymorphone, suggérant un passage à la voie alternative du CYP2D6 causé par l'inhibition du CYP3A4. Cependant, les auteurs n'ont pas observé de hausse de l'incidence des effets indésirables de l'oxycodone après administration d'aprépitant (23).

Corticoïdes

Les corticoïdes font partie de la plupart des protocoles antiémétiques utilisés en prévention des NVCI. La dexaméthasone et la méthylprednisolone sont métabolisées par le CYP3A4, et leur association à l'aprépitant est à l'origine de modifications pharmacocinétiques cliniquement significatives, du fait de l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant. Dans une étude de phase IIb, l'ajout de l'aprépitant à un protocole antiémétique standard (20 mg de dexaméthasone *per os* au jour 1 puis 8 mg de dexaméthasone aux jours 2 à 5, et 32 mg d'ondansétron IV au jour 1) a multiplié l'AUC de la dexaméthasone par 2,2 en 24 heures. Des résultats similaires ont été observés après avoir baissé les doses de dexaméthasone (12 mg au jour 1 et 4 mg aux jours 2 à 5). L'aprépitant a également multiplié significativement l'AUC de la méthylprednisolone IV par 1,3 au jour 1 et celle de la méthylprednisolone orale par 2,5 au jour 3 (24). Par conséquent, il est recommandé que la posologie de dexaméthasone orale soit réduite de 50 % en association avec l'aprépitant ; elle doit également être réduite de 50 % pour la méthylprednisolone orale, et de 25 % pour la méthylprednisolone IV.

Contraceptifs oraux

Dans un essai clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées du jour 1 au jour 21, avec de l'aprépitant à la posologie habituelle recommandée, administré les jours 8, 9 et 10, associé à de l'ondansétron et de la dexaméthasone. Dans cette étude, une baisse d'environ 60 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et de noréthindrone a été mesurée du jour 9 au jour 21 (15). Lorsque l'aprépitant a été administré à la posologie de 100 mg par jour pendant 14 jours avec 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone, les AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été réduites de 43 % et 9 % respectivement (25). L'effet inducteur

de l'aprépitant sur le CYP3A4 est donc suffisamment important pour compromettre l'efficacité des contraceptifs oraux.

3. Données d'interactions existantes entre aprépitant et chimiothérapies anti-cancéreuses

Les modifications pharmacocinétiques observées laissent supposer que l'aprépitant pourrait également modifier la pharmacocinétique des chimiothérapies substrats du CYP3A4, ceci pouvant potentialiser leur toxicité ou diminuer leur efficacité. Les interactions entre l'aprépitant et les chimiothérapies substrats du CYP3A4 ont fait l'objet de multiples études depuis la commercialisation de l'aprépitant. La littérature disponible a été analysée et synthétisée par l'équipe de Dushenkov (26) dans une revue systématique en 2016 (tableau 3), puis par l'équipe de Patel (27) dans une revue systématique de la littérature en 2017 (tableau 4).

Tableau 3. Résultats de la revue systématique de la littérature portant sur les interactions médicamenteuses chimiothérapies-aprépitant d'après Dushenkov *et al.*

| Chimiothérapie | Niveau de preuve | Résultats |
|---|---|---|
| Cabazitaxel | Etude pharmacocinétique | Les administrations répétées d'aprépitant n'ont pas affecté la clairance du cabazitaxel |
| Cyclophosphamide | Etudes pharmacocinétiques | - Pas d'effet sur l'AUC des métabolites actifs - Diminution AUC du DCE-CPA neurotoxique - Diminution de l'autoinduction du cyclophosphamide |
| Docétaxel | Etudes pharmacocinétiques | Pas d'effet sur la pharmacocinétique du docétaxel ; mais large variabilité interindividuelle |
| Crizotinib Doxorubicine Etoposide Paclitaxel Vinblastine Vincristine | Interaction théorique (RCP, Micromedex) | Une modification de l'exposition à la chimio est possible |
| Erlotinib | Cas rapportés | Taux d'erlotinib doublé après administration d'aprépitant |
| Ifosfamide | Cas rapportés | Coadministration ifosfamide-aprépitant associée à des neurotoxicités parfois fatales |
| | Etudes rétrospectives | Pas de neurotoxicité statistiquement significative détectée si coadministration avec l'aprépitant |
| Vinorelbine | Etude pharmacocinétique | Pas d'effet sur la pharmacocinétique de la vinorelbine |

DCE-CPA : déchloroéthyl-cyclophosphamide (métabolite toxique du cyclophosphamide)

Tableau 4. Résumé des interactions entre chimiothérapies et aprépitant d’après la revue systématique de Patel *et al.*

| Chimiothérapies évaluées avec l’aprépitant | |
|--|---|
| Interaction cliniquement significative | Bosutinib PO Cabazitaxel IV Cyclophosphamide IV |
| Interaction possiblement significative | Erlotinib (voie non précisée) Ifosfamide IV Pazopanib PO Thiotepa IV |
| Interaction possiblement non significative | Melphalan IV |
| Interaction non significative | Dinaciclib IV Docétaxel IV Vinorelbine IV |

IV : intraveineux ; **PO** : *per os*.

Parmi les médicaments étudiés, l’ifosfamide fait particulièrement l’objet d’interrogations, notamment du fait de la complexité de son métabolisme et de la gravité de ses effets indésirables, qui pourraient être potentialisés par l’aprépitant.

4. Ifosfamide

i. Indications, mécanisme d’action et posologie

L’ifosfamide est un agent alkylant de la famille des moutardes à l’azote. Il est utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancers : sarcomes, lymphomes, leucémies. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité Holoxan[®], sous la forme de poudre pour solution injectable.

L’ifosfamide agit par alkylation de l’ADN, entraînant la formation de liaisons croisées ADN-ADN avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication, conduisant à la mort cellulaire (28).

La posologie recommandée d’ifosfamide est fonction de l’indication, du protocole utilisé, et de l’état du patient. Les doses moyennes administrées sont de 1,5 à 3 g/m²/jour par cycles de 3 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines, en association à d’autres cytotoxiques. La dose

totale recherchée est de 5 à 10 g/m²/cycle. Dans le cas d'une perfusion continue de 24 heures, la posologie recommandée varie de 5 à 8 g/m²/jour maximum toutes les 3 à 4 semaines. En perfusions répétées sur 5 jours, la dose maximale tolérée est de 3,2 g/m²/jour (29).

Le profil de toxicité de l'ifosfamide est important avec notamment une urotoxicité, une hématotoxicité et une neurotoxicité.

ii. Métabolisme

L'ifosfamide est une prodrogue, qui nécessite une métabolisation hépatique par hydroxylation pour être active, sous la forme du 4-hydroxy-ifosfamide (4-OH-IFO) (figure 1). Celui-ci se décompose spontanément en moutarde isophosphoramide responsable de l'activité anticancéreuse, avec élimination d'acroléine, un métabolite urotoxique (30). La moutarde isophosphoramide peut produire d'autres métabolites, dont le chloroéthylamine (CEA), qui aurait un rôle dans la neurotoxicité (31,32). Une autre voie métabolique de l'ifosfamide consiste en une déchloroéthylation, conduisant à la formation de deux métabolites inactifs, les 2- et 3-déchloroéthyl-ifosfamide (2- et 3-DCE-IFO), et d'un métabolite neurotoxique, le chloroacétaldéhyde (CAA). L'hydroxylation et la déchloroéthylation sont catalysées principalement par le CYP3A4 (31). Lors d'administrations répétées, l'ifosfamide induit son propre métabolisme hépatique, avec une augmentation de la production de métabolites 4-OH-IFO (30,32).

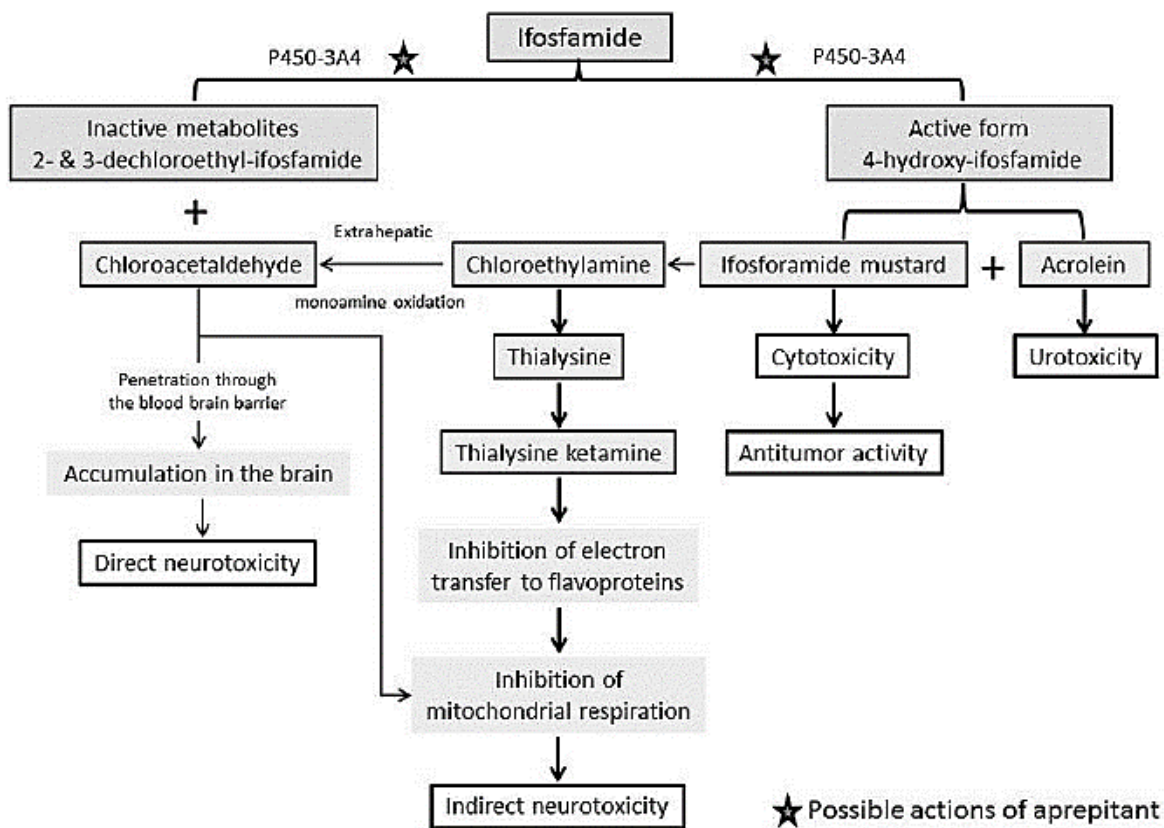


Figure 1. Métabolisme de l’ifosfamide et sites d’action possibles de l’aprépitant d’après Séjourné *et al.* (33)

iii. Neurotoxicité et encéphalopathie

Une neurotoxicité peut survenir chez 10 à 30 % des patients après une perfusion intraveineuse d’ifosfamide. Les formes cliniques de cette toxicité pour le système nerveux central sont larges, allant d’une somnolence et confusion légères à une encéphalopathie et un coma grave. L’incidence réelle de l’encéphalopathie grave est inconnue (34).

L’étiologie de l’encéphalopathie induite par l’ifosfamide est à ce jour mal connue. L’hypothèse la plus répandue met en cause le CAA, qui traverse la barrière hémato-encéphalique et peut induire une neurotoxicité directe, mais également une déplétion en glutathion du système nerveux central ainsi qu’une inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale résultant en un métabolisme altéré des acides gras (28,35). Le CEA est également suspecté pour sa neurotoxicité indirecte, soit en subissant une oxydation conduisant à la formation de CAA, soit en se conjuguant à une cystéine pour former une thialysine puis un dérivé thialysine kétamine qui, comme le CAA, inhiberait la chaîne respiratoire mitochondriale et agirait directement sur le système nerveux central (36).

Plusieurs facteurs de risque d'encéphalopathie ont été identifiés. Parmi eux, on retrouve une hypoalbuminémie, un taux de créatinine sérique élevé, la présence d'une tumeur abdominale ou pelvienne, une cure préalable par cisplatine, ou encore une affection préexistante du SNC. Bien que l'hypokaliémie et l'hyponatrémie soient associées à l'encéphalopathie, leur rôle potentiel en tant que facteurs de risque n'est pas connu (37–39).

II. PHARMACOVIGILANCE

1. Définition et organisation

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Cette surveillance est réalisée via la notification spontanée d'effets indésirables émanant des professionnels de santé, des industriels, et des patients ou associations de patients. Le recueil et l'évaluation de ces données permet d'établir des profils de sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché.

En France, le système de pharmacovigilance comprend deux échelons : un échelon national, l'ANSM ; et un échelon régional avec les 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Ces centres sont les premiers interlocuteurs des déclarants d'effet indésirable.

2. Bases de données

Les cas d'effets indésirables notifiés sont analysés et enregistrés dans des bases de données nationales, comme la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV) gérée par l'ANSM en France. Le contenu de ces bases de données est ensuite transmis à des bases de données internationales, comme la base de données européenne EudraVigilance gérée par l'Agence européenne du médicament (EMA), celle de la *Food and drug administration* (FDA) ou encore la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase®, gérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les laboratoires pharmaceutiques possèdent également leur propre base de données.

La base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase® a été développée en 1968 par l'Uppsala Monitoring Centre, qui en assure la maintenance pour le compte de l'OMS. Grâce à la collaboration de plus de 130 pays depuis sa création, Vigibase® est actuellement la plus

large base de données de pharmacovigilance au monde. Elle recense à ce jour plus de 24 millions de notifications spontanées d'effets indésirables, aussi appelés ICSR (*Individual Case Safety Reports*). Les notifications contiennent des informations telles que le statut du déclarant (usager ou professionnel de santé), les caractéristiques du patient (âge, sexe, antécédents médicaux), la description clinique de l'événement, sa gravité et son évolution, l'exposition aux médicaments suspects ou concomitants avec les dates, les posologies et les indications. Ces différents champs sont enregistrés selon un codage universel : le codage MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) pour les termes médicaux (effet indésirable, antécédent...) et la classification ATC pour les médicaments. Le dictionnaire MedDRA est un vocabulaire structuré hiérarchique, qui comprend des termes relatifs aux maladies, aux symptômes, aux résultats qualitatifs des examens cliniques et biologiques, et aux circonstances sociales. Il est organisé en 5 niveaux : les termes de bas niveau ou *low level terms* (LLT), les termes préférentiels ou *preferred terms* (PT), les termes de haut niveau ou *high level terms* (HLT), les groupes de termes de haut niveau ou *high level group terms* (HLGT), le tout réparti dans 26 *system organ classes* (SOC) (40).

Plus les termes sont de haut niveau, plus ils peuvent inclure des concepts médicaux vastes, et donc moins la précision des analyses est fine. Pour s'affranchir de cette limite, et pour standardiser la recherche de cas dans une base de données utilisant le codage MedDRA, un groupe d'experts a créé les *Standard MedDRA Queries* (SMQ) ou requêtes MedDRA normalisées. Il s'agit de regroupements de PT représentatifs de signes, symptômes, examens ou diagnostics pouvant correspondre à une situation médicale définie ou un domaine thérapeutique d'intérêt. La plupart des SMQ comprennent deux niveaux : les SMQ *narrow* ou étroits qui ne comprennent que des termes vraisemblablement reliés à l'événement d'intérêt (par exemple, le PT « neutropénie fébrile » est en soi un indicateur d'une leucopénie hématopoïétique) ; et les SMQ *broad* ou larges, qui, en plus des termes du SMQ *narrow*, incluent des termes possiblement reliés à l'événement d'intérêt, mais pour lesquels il existe une incertitude (par exemple, une méningite tuberculeuse peut être un symptôme de leucopénie hématopoïétique, mais peut également être due à d'autres causes). L'utilisation du SMQ *narrow* permet d'augmenter la spécificité de la recherche, tandis que l'utilisation du SMQ *broad* permet d'augmenter la sensibilité, au prix d'une perte de spécificité (41).

3. Outils de détection

La mise en évidence de signaux de sécurité est l'un des principaux objectifs de l'activité de pharmacovigilance. L'OMS définit un signal comme « l'information rapportée sur une relation causale possible entre un événement indésirable et un médicament, la relation étant auparavant inconnue ou incomplètement documentée » (42). Un signal peut être généré précocement par une étude de disproportionnalité, basée sur le contraste entre le nombre de notifications observées et attendues, pour toute combinaison donnée de médicament et d'événement indésirable (43).

Il n'existe à ce jour pas de consensus quant à la méthode statistique à utiliser pour détecter un signal de pharmacovigilance à l'aide d'une base de données. Plusieurs méthodes statistiques quantitatives existent, selon deux grandes approches : bayésiennes (comprenant l'*information component* [IC] et la *multi-item gamma Poisson Shrinker* [MGPS]) ; et fréquentistes (qui regroupent les études cas-non cas, avec notamment le calcul du *reporting odds ratio* [ROR]).

Toutes ces approches se basent sur un tableau de contingence à double entrée décrivant le nombre de notifications dans la base de données selon la notification de l'EI d'intérêt (44,45).

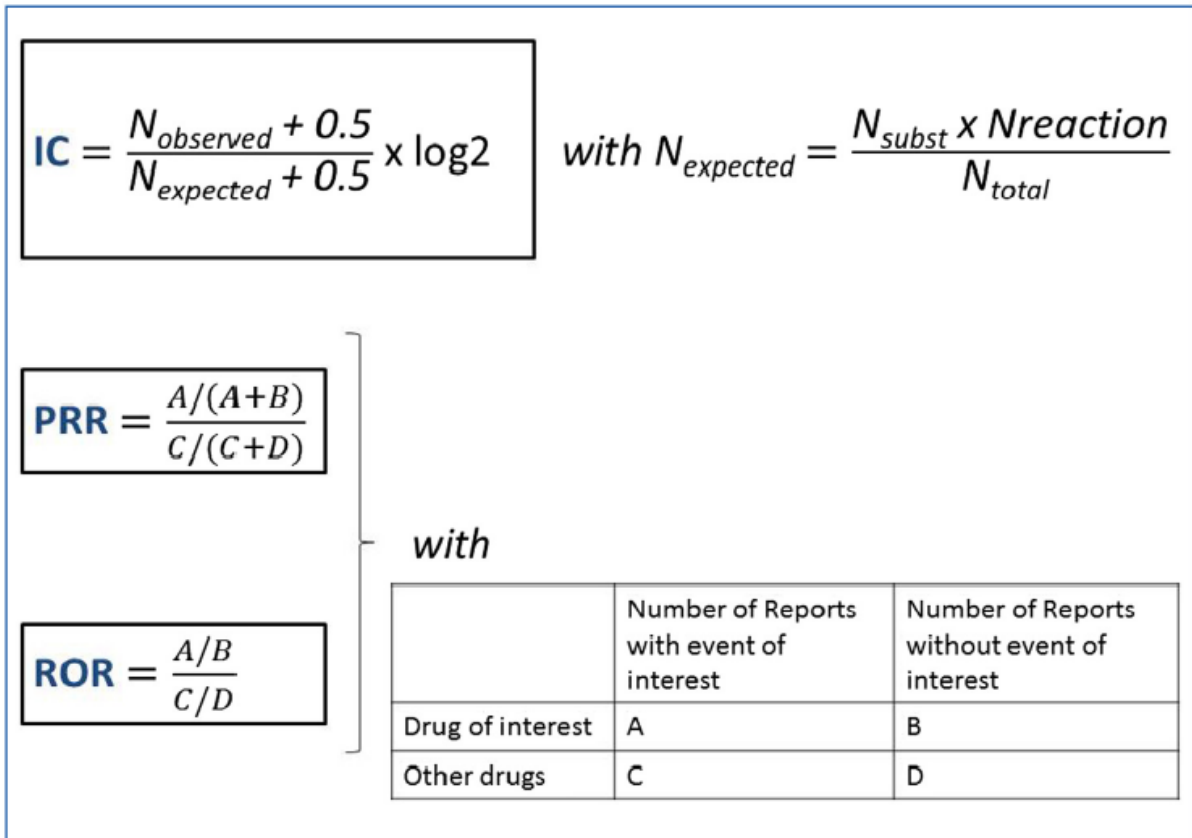


Figure 2. Modalités de calcul de l'IC, du PRR et du ROR d'après Bihan *et al.* **PRR** : proportional reporting ratio ; **N_{expected}** : nombre de notifications attendues pour la combinaison médicament-effet indésirable ; **N_{observed}** : nombre actuel de notifications pour la combinaison médicament-effet indésirable ; **N_{subst}** : nombre de notifications pour le médicament ; **N_{reaction}** : nombre de notifications pour l'effet indésirable, indépendamment du médicament.

Etudes cas-non cas : le ROR

D'après le tableau de contingence utilisé pour ce type d'étude, les notifications de l'événement indésirable d'intérêt sont appelées les « cas », et les autres notifications sont les « non-cas ». En l'absence de signal, la distribution des cas et des non-cas est indépendante de l'exposition au médicament d'intérêt. Un signal de disproportionnalité est mis en évidence lorsque cette distribution statistique est déséquilibrée, c'est-à-dire que les cas déclarés sont statistiquement plus nombreux avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments. Cette disproportionnalité est démontrée par le calcul du ROR, dont le principe repose sur celui des études cas-témoins avec le calcul des « odds ratio ». Le ROR est le résultat du rapport de cotes de notification entre les groupes exposés ou non au

médicament d'intérêt, et vaut donc $(A/B)/(C/D)$, simplifié par AD/BC . Il mesure la force de la disproportionnalité du signal : si le ROR vaut 1, il n'y a pas de différence de notification de l'effet indésirable avec ou sans le médicament d'intérêt. Si le ROR est supérieur à 1, il y a plus de cas notifiés avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments, à condition que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du ROR soit supérieure à 1. On peut alors dire que l'effet indésirable d'intérêt est « ROR » fois plus notifié avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments (45).

Le ROR présente comme avantage de pouvoir être ajusté sur des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, le pays de notification, via un modèle de régression logistique multivarié.

Dans une étude comparant les différentes mesures de disproportionnalité sur des associations médicament-effet indésirable à l'aide de la base de données de la FDA, Chen *et al.* ont conclu que le ROR présentait la meilleure sensibilité pour la détection précoce d'un signal, suivi par le PRR puis l'IC, bien que les méthodes bayésiennes soient considérées comme plus robustes que les méthodes fréquentistes quand le nombre de cas est faible (46).

4. La détection des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont habituellement étudiées avant la mise sur le marché des médicaments, à l'aide d'essais cliniques classiques recherchant de possibles variations pharmacocinétiques. Malgré les importants moyens actuels (logiciels, modélisation...), les interactions entre les médicaments commercialisés peuvent encore dans certains cas rester inconnues ou insuffisamment caractérisées. Ce constat ne s'applique pas seulement aux nouvelles molécules, mais également à des médicaments plus anciens utilisés dans de nouvelles combinaisons (47).

Les essais cliniques sont généralement peu adaptés à la détection des interactions médicamenteuses, à l'exception de celles qui sont attendues sur la base d'études précliniques et pharmacocinétiques préalables. Les critères d'exclusion comme la prise de médicaments concomitants réduisent encore cette capacité de détection clinique des interactions. Ainsi, certaines interactions ne peuvent être détectées qu'après la mise sur le marché des médicaments.

En post-commercialisation, les interactions médicamenteuses peuvent faire l'objet de signalements de pharmacovigilance ou de cas rapportés. Cependant, les interactions en tant que telles sont rarement signalées, et lorsqu'elles le sont, il manque régulièrement des données pharmacocinétiques pour les documenter. Les notifications spontanées d'effets indésirables peuvent toutefois être une source importante d'informations sur de possibles réactions résultant d'interactions, notamment en raison de la présence de médicaments « concomitants » dans les déclarations. Plusieurs auteurs ayant analysé des notifications spontanées ont détecté des effets indésirables médicamenteux liés à une interaction, comme par exemple des menstruations retardées sous itraconazole et contraceptifs oraux (48) ; des rhabdomyolyses sous statines et azithromycine (49) ; ou encore des hyperglycémies sous pravastatine et paroxétine (50).

La recherche d'interaction médicamenteuse à partir d'une base de données de pharmacovigilance se base sur les conséquences cliniques de cette interaction : les modifications des paramètres pharmacocinétiques peuvent conduire à une baisse ou une augmentation de l'efficacité ou de la toxicité, se traduisant par des variations du nombre de signalements d'EI. D'après Thakrar *et al.*, un signal d'interaction médicamenteuse est mis en évidence lorsque le risque d'effet indésirable lié à l'exposition à un médicament varie avec l'exposition à un autre médicament (51).

A l'aide de la base de données de la FDA, Thakrar *et al.* ont étudié en 2007 deux modèles de détection des signaux d'interactions médicamenteuses : un modèle multiplicatif, qui suppose que le risque associé à un médicament se multiplie avec le risque d'un autre ; et un modèle additif, qui suppose que le risque associé à un médicament s'ajoute à celui d'un autre, si ces deux médicaments interagissent. Leurs résultats ont montré une meilleure sensibilité du modèle additif pour détecter des interactions. Le modèle additif présentait de plus un fort potentiel de détection précoce des signaux par rapport au modèle multiplicatif.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Les différentes études menées sur l'aprépitant et les chimiothérapies montrent qu'un grand nombre de données d'interactions sont soit contradictoires, soit incertaines, soit manquantes. Nous avons voulu étudier des données de vie réelle à partir de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase® pour rechercher des conséquences cliniques de ces interactions potentielles entre l'aprépitant et les chimiothérapies anticancéreuses.

ARTICLE: Drug interactions between aprepitant and chemotherapies metabolized by CYP3A4: a disproportionality analysis from the WHO pharmacovigilance database

Abstract

Introduction: Aprepitant, widely used for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, exerts modest inhibitory and inductive effect on CYP3A4. Since several cytotoxic chemotherapies are CYP3A4 substrates, the question of the potential consequences of the drug-drug interactions (DDI) between aprepitant and these CYP3A4 substrates is a concern for health care professionals. We aimed to study real-life data on the consequences of this association, using a pharmacovigilance database.

Methods: The WHO pharmacovigilance database was used to compare the proportion of adverse drug reactions (ADR) with twelve chemotherapeutic agents that are CYP3A4 substrates, alone and in combination with aprepitant, using the reporting odds ratio (ROR) with relevant 95% confident interval (95% CI). For each chemotherapy, a representative dose-dependent ADR was selected according to the preferred terms (PT) or the standardized MedDRA Queries (SMQ) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). The additive model was applied to detect drug-drug interactions.

Results: We extracted 82,167 cases of ADR from Vigibase®. Concomitant exposure to ifosfamide and aprepitant was associated with a higher reporting of encephalopathy (no. of cases = 110; ROR = 300.3; 95% CI = 233.7-385.8). Concomitant exposure to trabectedin and aprepitant was associated with a higher reporting of rhabdomyolysis (no. of cases = 7; ROR = 121.9; 95% CI = 53.7-276.9). No DDI disproportionality signal was observed when aprepitant was associated with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, irinotecan, taxanes and vinca-alcaloids, according to the additive model.

Conclusion: This study highlights the need for further investigation, especially pharmacokinetic studies, of the aprepitant-ifosfamide interaction; and to investigate the aprepitant-trabectedine interaction to confirm or not the detected signal.

ABBREVIATIONS

2- and 3-DCE-IFO: 2- and 3-dechloroethyl-ifosfamide

4-OH-CPA : 4-hydroxy-cyclophosphamide

4-OH-IFO : 4-hydroxy-ifosfamide

ADR: adverse drug reaction

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting

CIPN: chemotherapy-induced peripheral neuropathy

CPA: cyclophosphamide

DCE-CPA: dechloroethyl-cyclophosphamide

DDI: drug-drug interaction

GMR: geometric mean ratio

IFO: ifosfamide

IIE: Ifosfamide induced encephalopathy

IC95: 95% confidence interval

ICSR: individual case safety report

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT: preferred term

ROR: reporting odds ratio

SMQ: standard MedDRA queries

WHO: World Health Organization

I. INTRODUCTION

Aprepitant is an oral neurokinin-1 antagonist recommended for prophylaxis of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapies, together with a 5-HT₃ antagonist and dexamethasone (7,8). Since CINV are frequently reported as the most distressing adverse-effects of chemotherapy (7), aprepitant has dramatically improved the management of CINV over the past 15 years (52).

The recommended dosage of aprepitant is 125 mg orally one hour prior to chemotherapy on day 1 and 80 mg orally on day 2 and day 3 in the morning (15).

Aprepitant is a moderate inhibitor of CYP3A4 and a weak inducer of CYP3A4 and CYP2C9. Enzymatic inhibition occurs during chemotherapy treatment, while induction is maximal 3 to 5 days after the cure, and declines slowly over 15 days (15,16,53). Several cytotoxic agents are known to be substrates of CYP3A4, including cyclophosphamide, ifosfamide, docetaxel, cabazitaxel, paclitaxel, vinca-alcaloids, etoposide, irinotecan, and doxorubicin. Several studies have investigated drug-drug interactions (DDI) of aprepitant because of the potential consequences on the efficacy or toxicity of chemotherapeutic agents that are CYP3A4 substrates. Here, we give an overview of the literature available about aprepitant-chemotherapies DDI.

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide (CPA) is a prodrug converted in active 4-OH-cyclophosphamide (4-OH-CPA) mainly by CYP2B6, and to a minor extent by CYP3A4 and CYP2C9. CPA can also undergo N-dechloroethylation cleavage to inactive and toxic metabolites, including chloroacetaldehyde and dechloroethyl-cyclophosphamide (DCE-CPA). CYP3A4 plays a role in this N-dechloroethylation (54).

Three pharmacokinetic studies investigated the effect of coadministration of aprepitant with CPA. In a small case-control study, Bubalo *et al.* found a lack of statistically significant differences in the areas under the curve (AUCs) of CPA and its metabolites with and without aprepitant (54). In a double-blinded crossover study, Walko *et al.* reported a greater exposure of CPA in the aprepitant group compared to the placebo group, but the AUC of 4-OH-CPA remained statistically unchanged. The AUC of DCE-CPA metabolite was significantly

lower with aprepitant (55). In a third randomized double-blinded placebo-controlled study, the rate of CPA autoinduction was significantly reduced with aprepitant (23%, $p = 0.04$), but the total reduction in exposure to 4-OH-CPA was only 5%. There was also a large interindividual and intraindividual variability in clearance of CPA (56).

These results do not show an increased toxicity of CPA in combination with aprepitant. In a large prospective, double-blind, international study evaluating the safety and efficacy of aprepitant in breast cancer patient receiving doxorubicin and CPA (AC) chemotherapy, adverse drug reactions (ADR) were similar in treatment groups with and without aprepitant (57). Another trial in a homogeneous group of Chinese breast cancer patients also treated by AC unexpectedly found lower incidences of neutropenia grade ≥ 3 ($p = 0.0042$), and delay in the subsequent chemotherapy cycle ($p = 0.0048$) in the aprepitant group (58).

Ifosfamide

Ifosfamide (IFO) has a structural formula similar to that of CPA. IFO is a prodrug converted by CYP3A4 in both active (4-hydroxy-ifosfamide [4-OH-IFO]) and neurotoxic metabolites (2- and 3-dechloroethyl-ifosfamide [2- and 3-DCE-IFO] and chloroacetaldehyde [CAA]). (59).

The interaction between aprepitant and IFO is complex and controversial. Several case reports have suspected the IFO-induced encephalopathy (IIE) to be due to aprepitant/fosaprepitant (33,60–63), but only one showed pharmacokinetic data (63). According to the systematic review by Patel *et al.* (27), the interaction between aprepitant and IFO was a probable cause of neurotoxicity only in the case report showing pharmacokinetic data (64). The authors reported an increase from baseline of 66.7% in 2-DCE-IFO level and 37.3% in 3-DCE-IFO level two hours after infusion of IFO following aprepitant. 4-OH-IFO level was also 28.1% higher at hour 2, and 27.7% higher at hour 3, which could be explained by a faster metabolic clearance caused by CYP3A4 induction. These data, however, are contradictory with the enzyme induction time, which has been shown to occur 3 to 5 days after the end of the aprepitant cure.

Five case reports concluded that there was a causal relationship based on a temporal association between IFO administration and addition of aprepitant to the antiemetic regimen in rapidly deteriorating patient (33,60,61). One case report assessed the relationship using the Naranjo adverse-drug reaction probability scale, and the drug

interaction received a score of 2, indicating a possible relationship between aprepitant and the patient's neurotoxic symptoms (62).

Several retrospective studies have evaluated the occurrence of IIE with and without aprepitant/fosaprepitant in patients with various types of sarcomas. Howell *et al.* found a trend in the occurrence of neurotoxicity in patients receiving aprepitant, but the results were not statistically significant (65). In the other studies, the authors concluded that there was no statistically significant association between aprepitant/fosaprepitant and IIE (66–68).

To date, there is only one prospective study assessing the pharmacokinetics of IFO and the occurrence of ADR with and without aprepitant. In this prospective, randomized, open-label study, Xiong *et al.* found no difference in the AUCs of IFO alone and IFO plus aprepitant. There was also no difference in the rate of ADR in the two populations, but the neurotoxicity was not evaluated since no neurotoxicity was detected in both groups of the study (69).

Vinca-alcaloids

Vinca-alcaloids are CYP3A4 substrates and it is recommended to be careful when they are associated with CYP3A4 inhibitors/inducers (70,71). Aprepitant could indeed decrease their metabolism and increase their toxicity by raising exposure to active molecules.

The effect of aprepitant on vinorelbine was investigated in a pharmacokinetic study. The authors found no statistically significant difference in the vinorelbine plasma AUC on day 1 as on day 8, with and without aprepitant, suggesting no clinically relevant inhibiting or inductive effect of the 3-day aprepitant regimen combined with dexamethasone and ondansetron (25,72).

No pharmacokinetic study has been conducted on DDI between vincristine and aprepitant. However, a retrospective study investigating peripheral neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving vincristine with and without aprepitant/fosaprepitant found an increased risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in the group who received aprepitant/fosaprepitant compared to the group without ($p = 0.036$) (73). A prior research also found that aprepitant was a risk factor of early-onset CIPN in patients receiving vincristine (74). These results suggest that the interaction between aprepitant and vincristine could be clinically significant.

Docetaxel

Hepatic CYP3A4 activity is the strongest predictor of docetaxel clearance. Patients with low CYP3A4 activity experience lower docetaxel clearance and greater toxicity, such as longer and/or more severe neutropenia and other ADR (75–78). However, three pharmacokinetic studies found a lack of difference in the AUCs of docetaxel alone and docetaxel with aprepitant (75,79,80), and also no difference in clinically significant AE and neutropenia between the two populations (75).

Cabazitaxel

Like other taxanes, cabazitaxel is mainly metabolized by CYP3A4 (80-90 %) in inactive metabolites (81). The impact of aprepitant on cabazitaxel has been evaluated in a phase I, multicenter, open-label study (82). The geometric mean ratio (GMR) for AUC normalized to dose with/without aprepitant was 1.02 (90% CI: 0.84-1.25), which is consistent with comparable data for docetaxel.

Considering the potential consequences of the interaction between aprepitant and several chemotherapies, and given the contradictory results of the studies, we aimed to study real-life data on the consequences of this association, using a pharmacovigilance database. The objective of this study was to assess whether the combination of each chemotherapy of interest with aprepitant was associated with an increased risk of notification of ADR compared to chemotherapy alone, using disproportionality analysis.

II. METHODS

In order to investigate the potential safety issues of the association between aprepitant and chemotherapies, we performed a disproportionality analysis (case/non-case study) using the World Health Organization's (WHO) pharmacovigilance database. Since 1968, more than 24 million individual case safety reports (ICSR) have been submitted by 131 countries, making Vigibase® the largest database of its kind in the world. Reports are declared by health professionals, pharmaceutical companies or patients. They usually contain reporter information, patient characteristics (age, gender, medical history), a clinical description of

the ADR, its seriousness and evolution, drug exposures with dates, dosages and indications. ADR coding uses the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA).

We selected the anticancer chemotherapies metabolized by CYP3A4 or CYP2C9 to define the drugs of interest for our study. Drugs were excluded from the analysis if they had a low emetogenic potential and were not likely to be used with aprepitant. This mainly concerned oral tyrosine kinase inhibitors.

For each chemotherapy regimen, we identified the dose-dependent ADR with the strongest disproportionality signal in Vigibase®. ADR such as “psychological trauma”, “extravasation” or “lymphoma recurrent” were not considered to be dose-dependent.

To optimize the sensitivity of our analysis, we identified in Vigibase® the standard MedDRA queries (SMQ) corresponding to the selected ADR if applicable, according to the high-level terms of MedDRA. We used the SMQ (narrow) to maintain a correct specificity (41). If the selected ADR were not included in SMQ, we used the corresponding preferred term (PT).

For each chemotherapy, we performed a disproportionality analysis. Therefore, we calculated the reporting odds ratio (ROR) of ADR involving the drug alone, aprepitant alone, and drug + aprepitant, reported as suspected or as concomitant drug, if the number of reports was 3 or more. A signal was considered significant if the lower limit of the 95% CI was greater than 2 (83). We used the additive interaction model described by Thakrar *et al.* (51) to detect signals of DDI: if a ROR for coexposure was higher than the sum of the RORs of each drug separately, the result supported a potential DDI.

III. RESULTS

A total of 12 chemotherapies were selected for our analysis: cabazitaxel, cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, etoposide, ifosfamide, irinotecan, paclitaxel, trabectedin, vinblastine, vincristine and vinorelbine. Table 5 displays their metabolic pathways. We extracted 82,167 reports from Vigibase®. Patient characteristics are summarized in Annex 1. The selected dose-dependent ADR are reported in table 6.

Table 5. Selected chemotherapies and metabolic pathways.

| DRUG | METABOLIC PATHWAY | | | | |
|------------------|-------------------|--------|--------|--------|---------|
| | CYP3A4 | CYP2C9 | CYP2C8 | CYP2B6 | CYP2C19 |
| CABAZITAXEL | I | | | | |
| CYCLOPHOSPHAMIDE | I | I | | P | I |
| DOCETAXEL | I | | | | |
| DOXORUBICIN | I | | | | |
| ETOPOSIDE | I | | | | |
| IFOSFAMIDE | P | | | P | |
| IRINOTECAN | I | | | | |
| PACLITAXEL | I | | I | | |
| TRABECTEDIN | I | | | | |
| VINBLASTINE | I | | | | |
| VINCRISTINE | I | | | | |
| VINORELBINE | I | | | | |

I: inactive metabolite; P: prodrug

  Major pathways   Minor pathways

Table 6. Selected dose-dependent ADR and corresponding SMQ (narrow) if applicable.

| DRUG | DOSE-DEPENDENT ADR (PT) | CORRESPONDING SMQ (NARROW) |
|------------------|-----------------------------|--|
| CABAZITAXEL | Febrile neutropenia | Haematopoietic leukopenia |
| CYCLOPHOSPHAMIDE | Cystitis haemorrhagic | NA |
| DOCETAXEL | Myelosuppression | Haematopoietic leukopenia |
| DOXORUBICIN | Cardiotoxicity | NA |
| ETOPOSIDE | Febrile bone marrow aplasia | Haematopoietic leukopenia |
| IFOSFAMIDE | Encephalopathy | Non-infectious encephalopathy/delirium |
| IRINOTECAN | Myelosuppression | Haematopoietic leukopenia |
| PACLITAXEL | Myelosuppression | Haematopoietic leukopenia |
| TRABECTEDIN | Rhabdomyolysis | Rhabdomyolysis/myopathy |
| VINBLASTINE | Febrile neutropenia | Haematopoietic leukopenia |
| VINCRISTINE | Neuropathy peripheral | Peripheral neuropathy |
| VINORELBINE | Neutropenic sepsis | Haematopoietic leukopenia |

NA: not applicable.

Individually, every chemotherapy was associated with a disproportionality signal of the selected ADR (table 7). Aprepitant alone was associated with increased reporting of haematopoietic leukopenia (ROR = 8.9; 95% CI = 8.5-9.5); cystitis haemorrhagic (ROR = 8.1; 95% CI = 4.2-15.5); cardiotoxicity (ROR = 7.4; 95% CI = 3.8-14.2); encephalopathy (ROR = 6.1; 95% CI = 5.2-7.1); and peripheral neuropathy (ROR = 3.5; 95% CI = 3.1-4.0). Concomitant exposure to ifosfamide and aprepitant was involved in 110 reports of encephalopathy, with a corresponding ROR of 300.3 (95% CI = 233.7-385.8), which supports the hypothesis of a DDI between ifosfamide and aprepitant. Concomitant exposure to trabectedin and aprepitant was involved in 7 reports of rhabdomyolysis, with a corresponding ROR of 121.9 (95% CI = 53.7-276.9), which also supports the hypothesis of a DDI between trabectedin and aprepitant. No DDI disproportionality signal was associated with the use of cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, irinotecan, taxanes and vinca-alcaloids according to the additive model.

Table 7. Disproportionality analysis of ADR reports.

| CHEMOTHERAPY | DOSE DEPENDENT ADR | ROR CHEMO (95% CI) | ROR APREPITANT (95% CI) | ROR COEXPOSURE (95% CI) |
|-------------------------|--|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| CABAZITAXEL | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 39.0 (20.9-30.9) | 8.9 (8.5-9.5) | 72.6 (25.2-209.3) |
| CYCLOPHOSPHAMIDE | Cystitis haemorrhagic (PT) | 93.2 (86.2-100.8) | 8.1 (4.2-15.5) | 20.6 (9.2-46.0) |
| DOCETAXEL | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 13.6 (13.4-13.8) | 8.9 (8.5-9.5) | 12.4 (10.8-14.1) |
| DOXORUBICIN | Cardiotoxicity (PT) | 49.2 (44.8-54.1) | 7.4 (3.8-14.2) | 12.7 (4.1-39.4) |
| ETOPOSIDE | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 16.5 (16.2-16.9) | 8.9 (8.5-9.5) | 14.2 (11.6-17.3) |
| IFOSFAMIDE | Non-infectious encephalopathy/delirium (SMQ narrow) | 26.4 (24.8-28.0) | 6.1 (5.2-7.1) | 300.3 (233.7-385.8) |
| IRINOTECAN | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 11.6 (11.3-11.9) | 8.9 (8.5-9.5) | 12.1 (9.8-14.8) |
| PACLITAXEL | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 9.7 (9.5-9.8) | 8.9 (8.5-9.5) | 6.6 (5.4-8.1) |
| TRABECTEDIN | Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ narrow) | 40.8 (34.7-48.1) | 0.9 (0.6-1.4) | 121.9 (53.7-276.9) |
| VINBLASTINE | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 12.9 (12.2-13.7) | 8.9 (8.5-9.5) | 20.1 (12.6-32.1) |
| VINCRISTINE | Peripheral neuropathy (SMQ narrow) | 7.8 (7.5-8.1) | 3.5 (3.1-4.0) | 13.2 (9.3-18.6) |
| VINORELBINE | Hematopoietic leukopenia (SMQ narrow) | 17.7 (17.0-18.3) | 8.9 (8.5-9.5) | 5.7 (3.7-8.7) |

IV. DISCUSSION

In this study, concomitant exposure to aprepitant and IFO or trabectedin was associated with an increased reporting risk of ADR, respectively encephalopathy and rhabdomyolysis. Concerning CPA, vinorelbine, paclitaxel and doxorubicin, concomitant exposure with aprepitant was associated with a lower reporting risk of ADR. The disproportionality signals of ADR were not significantly different for cabazitaxel, docetaxel, etoposide, vinblastine and vincristine associated or not with aprepitant.

Ifosfamide

The difference in disproportionality signal of encephalopathy observed between IFO alone and IFO + aprepitant is particularly significant. This result feeds the debate on the role of aprepitant in the occurrence of IIE. While case reports attributed IIE to an aprepitant-IFO interaction (33,60–62), a large part of the literature found no clinically relevant interaction (65–69,84,85). In their prospective study, Xiong *et al.* found no detectable effect of aprepitant on the pharmacokinetic of ifosfamide (69). However, ifosfamide plasma concentrations were only measured up to 15 hours after the start of infusion. This does not allow to assess the inductive effect of aprepitant, which is supposed to be maximal 3 to 5 days after the cure. The originality of our research relies in its use of the global pharmacovigilance database, allowing the investigation of a large number of cases compared to the prospective and retrospective studies carried out to date. The clinical aprepitant-IFO interaction has already been investigated in studies using pharmacovigilance databases. Hillaire-Buys *et al.* found no statistically significant interaction between the use of aprepitant and the occurrence of IIE in their multicentric case-control study assessing the association between the exposure of ifosfamide EG[®] and Holoxan[®] and the occurrence of IIE (86). However, this conclusion was based on only 7 patients known to have received aprepitant. In a large study using the US Food and Drug Administration AE Reporting System and the Japanese Adverse Drug Event Report, Shimada *et al.* found a lift value of 4.52 for the combination of aprepitant and encephalopathy in patients treated by IFO, which means a strong positive correlation between the two parameters (87). Similarly to Shimada *et al.*, our results support a clinical interaction between aprepitant and ifosfamide. Nevertheless, a large prospective study or a pharmacoepidemiologic study would be necessary to further elucidate the role of aprepitant in the occurrence of IIE.

Trabectedin

We found that coexposure of trabectedin and aprepitant was associated with an increased risk of notification of rhabdomyolysis, which could possibly be the consequence of CYP3A4 inhibition by aprepitant. Occurrence of rhabdomyolysis is a rare adverse reaction of trabectedin. To our knowledge, the interaction between trabectedin and aprepitant has not yet been investigated. Trabectedin is primarily metabolized by CYP3A4, and inducers or inhibitors of this enzyme could alter the clearance of trabectedin. Trabectedin DDIs were investigated only in two phase 1/2a studies that confirmed trends toward increased and decreased trabectedin exposures when administered with ketoconazole and rifampicin, respectively. However, no safety signals were observed (88). Our study suggests that DDI between aprepitant and trabectedin could be clinically significant. Considering the limited number of interaction studies carried out, further investigations are necessary to confirm this result.

Cyclophosphamide, doxorubicin, paclitaxel and vinorelbine

We found lower RORs of cystitis haemorrhagic, cardiotoxicity and leukopenia with respectively CPA, doxorubicin, vinorelbine and paclitaxel when they were associated with aprepitant. These results should not be interpreted as disproportionality signals. Antonazzo *et al.* pointed out that analysis of spontaneous reporting systems are conventionally planned to highlight novel statistically significant positive associations (89). Careful consideration of potential biases inherent in disproportionality analysis (see below) is required before claiming that aprepitant has a protective effect. Inverse causality (i.e., a statistically significant negative disproportionality) cannot be inferred from disproportionality since there are no reports that a drug causes no adverse events (90).

The absence of DDI signals in our study is consistent with the pharmacokinetic results obtained for CPA (54–56) and vinorelbine (72), and also with the clinical results obtained for CPA and doxorubicin (57,58). Moreover, no decreased efficiency or increased toxicity associated with the concurrent use of CPA and aprepitant was reported in the literature (26). Haemorrhagic cystitis is caused by acrolein, a toxic metabolite resulting of the degradation of 4-OH-CPA, which results from the activation of CPA, mainly by CYP2B6 (91). CYP3A4 and CYP2C9 play a minor role on 4-hydroxylation of CPA and thus on formation of acrolein, which could explain the minor impact of CYP3A4 inducers or inhibitors and CYP2C9 inducers on CPA urotoxicity. To date, there is no publication about the effect of aprepitant on the pharmacokinetics of

paclitaxel. Paclitaxel is primarily metabolized by CYP2C8, and to a minor extent by CYP3A4 (77,92), which can explain the minor impact of aprepitant on its metabolism.

Vincristine

In our study, the increased reporting risk of peripheral neuropathy with vincristine and aprepitant was not statistically significant. Our result differs from those of Edwards *et al.* (73) and Okada *et al.* (74), who found an increased risk of CIPN with the concomitant use of vincristine and aprepitant in their retrospective studies. A pharmacokinetic study would be needed to assess whether the combination of aprepitant with vincristine can effectively affect the AUC of vincristine.

Vinblastine

DDI between vinblastine and aprepitant have not been investigated yet. As vinblastine belongs to the same therapeutic class as vincristine and vinorelbine, and given the similarity of their metabolisms, the lack of increased notifications of leukopenia supports the results obtained with the other two vinca alkaloids, for which no significant increase in ADR reports was observed.

Taxanes

Concerning taxanes, our findings agree with the previous pharmacokinetic studies conducted (75,79,80,82), in which there were no pharmacokinetic modification when cabazitaxel and docetaxel were associated to aprepitant, suggesting no DDI.

Etoposide and irinotecan

To date, potential interaction of aprepitant with etoposide and irinotecan remains a theoretical issue, since no data have been published about these DDI. Our results suggest that DDI between aprepitant and etoposide or irinotecan are not clinically significant.

Aprepitant

In this study, exposure to aprepitant alone was associated with disproportionality signals for leukopenia, cardiotoxicity, encephalopathy, cystitis haemorrhagic and peripheral neuropathy. These results should be interpreted with caution. Even if febrile neutropenia and cardiac disorders are rare known ADR of aprepitant (15), aprepitant is always associated with

chemotherapies and has no indication alone. As a result, ADRs could be caused by the chemotherapies, if aprepitant was declared as concomitant drug.

Limitations

Our study presents some limitations. First, our work may suffer from the biases inherent to spontaneous reporting systems, such as under-notifications because of the voluntary nature of ICSR, and selective declarations influenced by media coverage. The missing detailed patient data in Vigibase® is also a limitation to evaluate potential drug interaction signals: detailed information regarding time relationships between the administration of medications and reactions would be necessary to better identify potential DDIs. Non-exhaustive declarations make it difficult to interpret our results: supportive therapies, including aprepitant, may have been omitted from some chemotherapy toxicity declarations. Finally, disproportionality analysis cannot be used to firmly infer causality (90), and must be confirmed by case-control or cohort studies.

Another limit was the choice of the dose-dependent ADR of each chemotherapy. Extrapolating interaction data to a single ADR may lead to erroneous conclusions. This explains why we used the SMQ when possible. The SMQ consists of groupings of MedDRA terms ordinarily at the PT level that relates to a defined medical condition of area of interest. This allows overcoming differences in ADR coding depending on the reporter of each ICSR.

A competition bias should also be mentioned. Most of the selected chemotherapies are usually used in association, and it is therefore difficult to assess to which drug the ADR can be attributed. This observation mainly concerned leukopenia, which are common ADR of most chemotherapies. The choice of specific ADR, when possible, allowed to overcome this bias.

In conclusion, according to our results, association of aprepitant with taxanes, vinca-alcaloids, etoposide, irinotecan and doxorubicin appears to be safe. There is an increased reporting risk of encephalopathy and rhabdomyolysis with respectively ifosfamide and trabectedin; these signals should be confirmed by pharmacoepidemiologic studies.

DISCUSSION

Perspectives, avantages et limites des études de disproportionnalité

Les notifications spontanées d'effets indésirables ont pris leur importance dans la pharmacovigilance depuis le scandale du thalidomide dans les années 60 (93). Leur nombre est en constante augmentation dans la plupart des pays, et celle-ci devrait se poursuivre avec le développement des déclarations par les patients (94). Les bases de données de notifications spontanées sont de plus en plus conséquentes, et l'essor de la publication d'études de disproportionnalité dans des revues cliniques spécialisées contribue à promouvoir la culture de la pharmacovigilance et la sensibilisation au rôle des études de disproportionnalité dans l'évaluation bénéfique/risque des médicaments (90).

Les études de disproportionnalité ont pour avantage de permettre l'étude d'effets indésirables rares, avec seulement quelques notifications de l'effet indésirable d'intérêt pour réaliser l'analyse. D'autre part, il s'agit de données en « vie réelle » contrairement aux essais cliniques qui excluent généralement les personnes d'âges extrêmes, les femmes enceintes, ou les patients ayant des comorbidités (45). Le fait de détecter de nouveaux signaux de manière précoce permet de justifier la réalisation d'études confirmatoires. Il faut cependant garder à l'esprit que ces dernières peuvent s'avérer négatives ; par exemple, le signal de pancréatites aiguës sous incrétinomimétiques détecté par Elashoff *et al.* et Raschi *et al.* (95,96) dans la base de la FDA, ainsi que par Faillie *et al.* (97) dans la BNPV, n'a pas été confirmé par une étude de cohorte (98).

Raschi *et al.* ont récemment rappelé aux utilisateurs de bases de données de pharmacovigilance que les analyses de disproportionnalité ne permettent pas de statuer sur la causalité d'un signal (90). Le caractère volontaire des déclarations rend improbable le fait que chaque effet indésirable soit déclaré : ainsi, seulement 5 à 10 % des effets indésirables seraient réellement notifiés (99). Ces études ne permettent donc pas de calculer d'incidence, d'autant plus que le dénominateur de population exposée est inconnu. Ces sous-notifications limitent également la sensibilité des études réalisées.

Parmi les biais relatifs aux études de disproportionnalité, on peut citer le biais d'information : les données manquantes sont fréquentes dans les bases de pharmacovigilance et peuvent de ce fait limiter la réalisation d'analyses complémentaires (45). Ainsi, dans les notifications

extraites pour notre étude, le sexe et l'âge peuvent être manquants dans 0 à 46 % des cas selon le médicament analysé. Cette imprécision limite également l'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. Le recours à une base de données dans laquelle les cas sont mieux documentés, comme la BNPV, permettrait de s'affranchir en partie de ce type de biais. La pertinence scientifique et clinique d'une étude pharmaco-épidémiologique est en effet directement reliée à la qualité des déclarations (44).

Ifosfamide : la nécessité de poursuivre les recherches

Dans notre étude, les résultats obtenus pour l'ifosfamide soulèvent une nouvelle fois la question du rôle de l'aprépitant dans la survenue des encéphalopathies.

Le mécanisme supposé est celui d'une induction enzymatique du CYP3A4 par l'aprépitant, conduisant à une augmentation de la métabolisation de l'ifosfamide en métabolites neurotoxiques, notamment le CAA.

Cependant, ce modèle d'interaction pourrait être plus complexe, et plusieurs facteurs doivent être pris en compte. Brüggemann *et al.* ont montré que la dexaméthasone, qui est inductrice du CYP3A4, multipliait par 1,5 le pic de concentration du CAA, et par 1,3 son AUC (100) ; or la dexaméthasone fait partie de la plupart des protocoles antiémétiques associés aux chimiothérapies. Stoch *et al.* ont par ailleurs montré, en utilisant le midazolam comme substrat, qu'il n'y avait pas d'addition des effets inducteurs de l'aprépitant et de la dexaméthasone (19). On sait également que l'ifosfamide induit son propre métabolisme durant les 24 premières heures (32), ce qui complique l'interprétation des résultats pharmacocinétiques. De plus, il n'existe pas de preuve que le CYP3A4 est la seule enzyme responsable du métabolisme de l'ifosfamide *in vivo*. Les études *in vitro* mettent en évidence de multiples microenzymes hépatiques contribuant au métabolisme de l'ifosfamide (32). A cela s'ajoute que le mécanisme de survenue de l'encéphalopathie induite par l'ifosfamide n'est à ce jour que partiellement connu.

L'ifosfamide étant une prodrogue inactive nécessitant une hydroxylation catalysée par le CYP3A4 pour être active, on peut s'interroger sur les conséquences de l'administration d'aprépitant sur l'efficacité du traitement par ifosfamide au même titre que la toxicité. Les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 pourraient potentiellement modifier la capacité de

production de métabolites actifs. Toutefois, cette question de l'efficacité n'a, à ce jour, pas été documentée ou décrite dans la littérature (67), et une base de données de pharmacovigilance n'est pas l'outil adéquat pour effectuer ce type de recherche (les déclarations spontanées ciblant plutôt des données de toxicité que des données d'efficacité).

Le signal de disproportionnalité mis en évidence par notre étude, dans une population plus large et hétérogène que celles des études rétrospectives ou pharmacocinétiques déjà menées, souligne la nécessité de poursuivre les investigations pour élucider le rôle de l'aprépitant dans la survenue des encéphalopathies.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Marianne CUMIN

TITRE : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE APREPITANT ET CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES SUBSTRATS DU CYTOCHROME P3A4 : ANALYSE DE SIGNAUX DE DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE

CONCLUSION :

Cette étude de disproportionnalité, réalisée à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance, a mis en évidence deux risques rapportés statistiquement accrus en cas d'association avec l'aprépitant : celui d'encéphalopathie sous ifosfamide et celui de rhabdomyolyse sous trabectédine. Si le rôle de l'interaction aprépitant-ifosfamide dans la survenue d'encéphalopathies a fait l'objet de nombreuses études et controverses, celui de l'interaction aprépitant-trabectédine dans la survenue de rhabdomyolyses n'est en revanche pas décrit dans la littérature médicale. Les biais inhérents à notre étude de pharmacovigilance imposent de rester prudents quant à l'interprétation des résultats, et ne permettent pas de conclure formellement à l'imputabilité de l'aprépitant dans la majoration des effets indésirables. Cependant, nos résultats soulignent la nécessité de poursuivre les recherches concernant l'interaction aprépitant-ifosfamide, par la réalisation d'études pharmacocinétiques robustes afin d'éclaircir le mécanisme de survenue des encéphalopathies ; et d'investiguer l'interaction aprépitant-trabectédine, pour confirmer ou non le signal de disproportionnalité retrouvé, par des études pharmaco-épidémiologiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN




Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



BIBLIOGRAPHIE

1. Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer*. janv 2017;25(1):333-40.
2. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2006;24(27):4472-8.
3. Yuan D-M, Li Q, Zhang Q, Xiao X-W, Yao Y-W, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Neurokinin-1 Receptor Antagonists for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(4):1661-75.
4. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2009;96(10):951-60.
5. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 5 janv 2014;722:192-6.
6. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 5 juin 2008;358(23):2482-94.
7. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. sept 2016;27:v119-33.
8. Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mai 2009;7(5):572-95.
9. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2017;35(28):3240-61.
10. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juill 2017;15(7):883-93.
11. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 15 juin 2003;97(12):3090-8.
12. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: A Review of its Use in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs*. 2004;64(7):777-94.
13. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 20 avr 2005;23(12):2822-30.

14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 15 nov 2003;21(22):4112-9.
15. APREPITANT ACCORD 125 mg/80 mg gél - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/aprepitant_accord_125_mg_80_mg_gel-200653.html
16. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of Potential Inductive Effects of Aprepitant on Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(3):215-23.
17. McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, Gillenwater HH, Hamilton G, Ritchie J, et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2000;68(4):356-66.
18. Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG, Heuman DM, Wrighton SA, Guzelian PS. Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. *Studies in rats and patients. J Clin Invest.* févr 1989;83(2):688-97.
19. Stoch SA, Gargano C, Valentine J, Braun MP, Murphy MG, Fedgchin M, et al. Double-blind crossover study to assess potential differences in cytochrome P450 3A4 activity in healthy subjects receiving ondansetron plus dexamethasone, with and without aprepitant. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2011;67(6):1313-21.
20. Harder S, Thürmann P. Clinically Important Drug Interactions with Anticoagulants: An Update. *Clin Pharmacokinet.* juin 1996;30(6):416-44.
21. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2005;61(5-6):341-6.
22. Ohno Y, Yamada M, Yamaguchi R, Hisaka A, Suzuki H. Persistent drug interaction between aprepitant and warfarin in patients receiving anticancer chemotherapy. *Int J Clin Pharm.* déc 2014;36(6):1134-7.
23. Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N, Kiyota N, Shimada T, Imamura Y, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients. *PloS One.* 2014;9(8):e104215.
24. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2003;74(1):17-24.
25. Apro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2010;21(12):2316-23.
26. Dushenkov A, Kalabalik J, Carbone A, Jungsuwadee P. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2017;23(4):296-308.
27. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2017;83(10):2148-62.

28. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide Encephalopathy. *Clin Oncol.* mars 2007;19(2):108-14.
29. HOLOXAN 2000 mg pdre p us parentér - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/holoxan_2000_mg_pdre_p_us_parenter-8268.html
30. Sladek NE. Metabolism of oxazaphosphorines. *Pharmacol Ther.* janv 1988;37(3):301-55.
31. Nicolao P, Giometto B. Neurological Toxicity of Ifosfamide. *Oncology.* 2003;65(2):11-6.
32. Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, van Putten JWG, Groen HJM, Jansen RLH, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ifosfamide and its Metabolites: *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(1):41-62.
33. Séjourné A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andrejak M, et al. Two cases of fatal encephalopathy related to Ifosfamide: an adverse role of aprepitant? *Case Rep Oncol.* sept 2014;7(3):669-72.
34. McVay JI, Wood AM. Suspected Ifosfamide-Induced Neurotoxicity. *Pharmacotherapy.* déc 1999;19(12):1450-5.
35. Küpfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 3 juin 1996;50(4):249-52.
36. Department of Medical Oncology, and 2Guy's Drug Research Unit, Guy's Hospital, London, UK, Highley M, Momercy G, Sawyers D, Bruijn E, Prenen H, et al. The Neurotoxicity and Pharmacokinetics of Oral Ifosfamide. *J Anal Oncol.* 12 févr 2015;4(1):13-23.
37. David KA, Picus J. Evaluating Risk Factors for the Development of Ifosfamide Encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* juin 2005;28(3):277-80.
38. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of Ifosfamide/Mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* juill 1986;22(7):815-9.
39. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol.* août 1990;8(8):1399-401.
40. Brown EG. Using MedDRA: Implications for Risk Management. *Drug Saf.* 2004;27(8):591-602.
41. Géniaux H, Assaf D, Miremont-Salamé G, Raspaud B, Gouverneur A, Robinson P, et al. Performance of the Standardised MedDRA® Queries for Case Retrieval in the French Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* juill 2014;37(7):537-42.
42. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2002;11(1):3-10.
43. Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality Analysis for Pharmacovigilance Signal Detection in Small Databases or Subsets: Recommendations for Limiting False-Positive Associations. *Drug Saf.* mai 2020;43(5):479-87.
44. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapies.* nov 2020;75(6):591-8.

45. Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies*. mai 2018;73(3):247-55.
46. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Lin X, Buncher CR, Patel NC. Comparison of Sensitivity and Timing of Early Signal Detection of Four Frequently Used Signal Detection Methods: An Empirical Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Pharm Med*. nov 2008;22(6):359-65.
47. Hult S, Sartori D, Bergvall T, Hedfors Vidlin S, Grundmark B, Ellenius J, et al. A Feasibility Study of Drug-Drug Interaction Signal Detection in Regular Pharmacovigilance. *Drug Saf*. août 2020;43(8):775-85.
48. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br J Clin Pharmacol*. juin 1999;47(6):689-93.
49. Strandell J, Bate A, Hägg S, Edwards IR. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2009;68(3):427-34.
50. Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, Fernald GH, Krishnan G, Castro V, et al. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2011;90(1):133-42.
51. Thakrar BT, Grundschober SB, Doessegger L. Detecting signals of drug?drug interactions in a spontaneous reports database. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2007;64(4):489-95.
52. Aapro M, Carides A, Rapoport BL, Schmoll H-J, Zhang L, Warr D. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *The Oncologist*. avr 2015;20(4):450-8.
53. Majumdar A. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther*. août 2003;74(2):150-6.
54. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. avr 2012;52(4):586-94.
55. Walko CM, Combest AJ, Spasojevic I, Yu AYC, Bhushan S, Hull JH, et al. The effect of aprepitant and race on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. mai 2012;69(5):1189-96.
56. de Jonge ME, Huitema ADR, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol*. oct 2005;56(4):370-8.
57. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2005;23(12):2822-30.
58. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS, Ho WM, Chan SL, Lau W, et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2009;113(3):529-35.

59. Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/mesna. A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs*. sept 1991;42(3):428-67.
60. Shindorf ML, Manahan KJ, Geisler JP. The interaction of ifosfamide and aprepitant in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013;6:34-5.
61. Kataria PS, Kendre PP, Patel AA. Ifosfamide-induced Encephalopathy Precipitated by Aprepitant: A Rarely Manifested Side Effect of Drug Interaction. *J Pharmacol Pharmacother*. mars 2017;8(1):38-40.
62. Jarkowski A. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 déc 2008;65(23):2229-31.
63. Durand J-P, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2007;18(4):808-9.
64. Horn JR, Hansten PD, Chan L-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. avr 2007;41(4):674-80.
65. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. sept 2008;14(3):157-62.
66. Modi JN, Cimino SK. Incidence of ifosfamide induced encephalopathy in patients receiving concomitant fosaprepitant. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 8 nov 2020;1078155220971794.
67. Michael K. K. Wong MD. The Risk of Neurotoxicity with Concomitant Use of Aprepitant and Ifosfamide. 8 juin 2011 [cité 20 déc 2020]; Disponible sur: <http://jhonline.com/jhop-issue-archive/2011-issues/june-vol-1-no-2/14265-top-14265>
68. Hansen Ho null, Yuen C. Aprepitant-associated ifosfamide neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2010;16(2):137-8.
69. Xiong J, Zhao G, Yang S, Chen J. Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetic Impact of Aprepitant in Sarcoma Patients Receiving Ifosfamide and Doxorubicin Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. févr 2019;36(2):355-64.
70. NAVELBINE 10 mg/ml sol inj en flacon - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/navelbine_10_mg_ml_sol_inj_en_flacon-11530.html
71. ONCOVIN 1 mg sol inj - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/oncovin_1_mg_sol_inj-12276.html
72. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. févr 2007;59(3):407-12.
73. Edwards JK, Bossaer JB, Lewis PO, Sant A. Peripheral neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving vincristine with and without aprepitant/fosaprepitant. *J Oncol Pharm Pract*. juin 2020;26(4):809-13.

74. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, et al. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J Clin Med Res.* août 2014;6(4):252-60.
75. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2005;55(6):609-16.
76. Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R, Baker LH. The Effect of an Individual's Cytochrome CYP3A4 Activity on Docetaxel Clearance. :5.
77. Yamamoto T, Natio M, Hara S, Kudo T, Miwa Y. The effect of aprepitant and dexamethasone combination on paclitaxel-induced hypersensitivity reaction. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(6):833-6.
78. Engels FK, Ten Tije AJ, Baker SD, Lee CKK, Loos WJ, Vulto AG, et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2004;75(5):448-54.
79. Kaneta T, Fujita K-I, Akiyama Y, Kawara K, Sunakawa Y, Kawachi A, et al. No pharmacokinetic alteration of docetaxel following coadministration of aprepitant 3 h before docetaxel infusion. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2014;74(3):539-47.
80. Guo L, Peng H, Cai H-L, Tang D, Hu H, Wang F, et al. Effect of aprepitant administration on CINV caused by cisplatin multi-day chemotherapy and pharmacokinetics of docetaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):727-34.
81. JEVTANA 60 mg sol diluer/solvant p perf - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/jevtana_60_mg_sol_diluer_solvant_p_perf-106375.html
82. Sarantopoulos J, Mita AC, Wade JL, Morris JC, Rixe O, Mita MM, et al. Phase I study of cabazitaxel plus cisplatin in patients with advanced solid tumors: study to evaluate the impact of cytochrome P450 3A inhibitors (aprepitant, ketoconazole) or inducers (rifampin) on the pharmacokinetics of cabazitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* déc 2014;74(6):1113-24.
83. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of Statistical Signal Detection Methods Within and Across Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf.* juin 2015;38(6):577-87.
84. Szabatura AH, Cirrone F, Harris C, McDonnell AM, Feng Y, Voit D, et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2015;21(3):188-93.
85. Stern N, Sakji I, Defachelles A-S, Lervat C, Ryckewaert T, Marliot G, et al. Incidence et facteurs de risque de l'encéphalopathie à l'ifosfamide chez les patients suivis pour un sarcome. *Bull Cancer (Paris).* mars 2017;104(3):208-12.
86. Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, Azzouz B, Babin M, Bellet F, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. *Therapies.* sept 2020;75(5):471-80.
87. Shimada K, Hasegawa S, Nakao S, Mukai R, Matsumoto K, Tanaka M, et al. Adverse event profiles of ifosfamide-induced encephalopathy analyzed using the Food and Drug Administration Adverse

- Event Reporting System and the Japanese Adverse Drug Event Report databases. *Cancer Chemother Pharmacol.* nov 2019;84(5):1097-105.
88. Machiels J-P, Staddon A, Herremans C, Keung C, Bernard A, Phelps C, et al. Impact of cytochrome P450 3A4 inducer and inhibitor on the pharmacokinetics of trabectedin in patients with advanced malignancies: open-label, multicenter studies. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2014;74(4):729-37.
 89. Antonazzo IC, Poluzzi E, Forcesi E, Salvo F, Pariente A, Marchesini G, et al. Signal of potentially protective drug–drug interactions from spontaneous reporting systems: proceed with caution. *Acta Diabetol.* janv 2020;57(1):115-6.
 90. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Pariente A, De Ponti F, Marchesini G, et al. Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* juin 2018;28(6):533-42.
 91. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet.* 2005;30.
 92. Mukai Y, Senda A, Toda T, Hayakawa T, Eliasson E, Rane A, et al. Drug–drug Interaction between Losartan and Paclitaxel in Human Liver Microsomes with Different CYP2C8 Genotypes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* juin 2015;116(6):493-8.
 93. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2013;947:575-86.
 94. Pariente A, Didaiier M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2010;19(11):1166-71.
 95. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* juill 2011;141(1):150-6.
 96. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol.* août 2013;50(4):569-77.
 97. The French Pharmacovigilance Centers Network, Faillie J-L, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche M-L, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol [Internet].* 19 déc 2013 [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-013-0544-0>
 98. Faillie J-L, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 24 avr 2014;348:g2780.
 99. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2 oct 2002;288(13):1588.
 100. Brüggemann SK, Pfäffle S, Peters SO, Wagner T. Influence of Short-Term Use of Dexamethasone on the Pharmacokinetics of Ifosfamide in Patients. *Drug Metab Dispos.* oct 2007;35(10):1721-4.

SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

ANNEXE

Annexe I : Caractéristiques des patients issus des extractions de Vigibase®

TABLE I. Characteristics of ICSR extracted with chemotherapy alone

| CHEMO (AE) | Cabazitaxel (leukopenia) N = 1,584 | Cyclophosphamide (Cystitis haemorrhagic) N = 995 | Docetaxel (neukopenia) N = 26,176 | Doxorubicin (cardiotoxicity) N = 525 | Etoposide (leukopenia) N = 12,659 | Ifosfamide (encephalopathy) N = 1,143 |
|-------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Gender | | | | | | |
| Female (%) | 42 (3) | 355 (36) | 17,870 (68) | 242 (46) | 4,444 (35) | 604 (53) |
| Male (%) | 1,509 (95) | 339 (34) | 7,061 (27) | 157 (30) | 7,328 (58) | 469 (41) |
| Unknown (%) | 33 (2) | 301 (30) | 1,245 (5) | 126 (24) | 887 (7) | 70 (6) |
| Age | | | | | | |
| ≤ 17 years (%) | 0 (0) | 165 (17) | 24 (0) | 75 (14) | 1,275 (10) | 260 (23) |
| 18 - 44 years (%) | 10 (1) | 186 (19) | 3,895 (15) | 71 (14) | 1,966 (16) | 178 (16) |
| 45 - 64 years (%) | 256 (16) | 180 (18) | 12,697 (49) | 95 (18) | 3,921 (31) | 339 (30) |
| 65 - 74 years (%) | 629 (40) | 77 (8) | 4,788 (18) | 34 (6) | 2,457 (19) | 160 (14) |
| ≥ 75 years (%) | 400 (25) | 34 (3) | 1,263 (5) | 11 (2) | 858 (7) | 25 (2) |
| Unknown (%) | 289 (18) | 353 (35) | 3,509 (13) | 239 (46) | 2,182 (17) | 181 (16) |
| Origin of report | | | | | | |
| Africa (%) | 1 (0) | 11 (1) | 307 (1) | 6 (1) | 56 (0) | 6 (1) |
| Asia (%) | 908 (57) | 217 (22) | 15586 (60) | 86 (16) | 6142 (49) | 81 (7) |
| Europe (%) | 577 (36) | 281 (28) | 6949 (27) | 164 (31) | 2686 (21) | 721 (63) |
| North America (%) | 94 (6) | 445 (45) | 2984 (11) | 245 (47) | 3442 (27) | 306 (27) |
| Oceania (%) | 1 (0) | 33 (3) | 193 (1) | 15 (3) | 157 (1) | 15 (1) |
| South America (%) | 3 (0) | 8 (1) | 157 (1) | 9 (2) | 176 (1) | 14 (1) |

| CHEMO (AE) | Irinotecan (leukopenia) N = 8,708 | Paclitaxel (leukopenia) N = 19,669 | Trabectedin (rhabdomyolysis) N = 155 | Vinblastine (leukopenia) N = 1,376 | Vincristine (Peripheral neuropathy) N = 2,649 | Vinorelbine (leukopenia) N = 3,827 |
|-------------------------|---|--|--|--|--|--|
| Gender | | | | | | |
| Female (%) | 3,365 (39) | 13,072 (66) | 76 (49) | 463 (34) | 4,821 (40) | 2,156 (56) |
| Male (%) | 4,810 (55) | 5,721 (29) | 73 (47) | 789 (57) | 6,001 (49) | 1,474 (39) |
| Unknown (%) | 533 (6) | 876 (4) | 6 (4) | 124 (9) | 1,344 (11) | 197 (5) |
| Age | | | | | | |
| ≤ 17 years (%) | 133 (2) | 47 (0) | 1 (1) | 89 (6) | 1,976 (16) | 38 (1) |
| 18 - 44 years (%) | 456 (5) | 1,901 (10) | 32 (21) | 333 (24) | 1,683 (14) | 280 (7) |
| 45 - 64 years (%) | 3,274 (38) | 8,329 (42) | 57 (37) | 290 (21) | 2,821 (23) | 1,581 (41) |
| 65 - 74 years (%) | 2,553 (29) | 4,323 (22) | 28 (18) | 234 (17) | 1,807 (15) | 972 (25) |
| ≥ 75 years (%) | 875 (10) | 1,390 (7) | 8 (5) | 108 (8) | 948 (8) | 327 (9) |
| Unknown (%) | 1,417 (16) | 3,679 (19) | 29 (19) | 322 (23) | 2,931 (24) | 629 (16) |
| Origin of report | | | | | | |
| Africa (%) | 25 (0) | 104 (1) | 0 (0) | 22 (2) | 17 (1) | 23 (1) |
| Asia (%) | 4794 (55) | 10146 (52) | 32 (21) | 481 (35) | 728 (27) | 1360 (36) |
| Europe (%) | 2288 (26) | 4684 (24) | 96 (62) | 360 (26) | 830 (31) | 1749 (46) |
| North America (%) | 1435 (16) | 4325 (22) | 26 (17) | 449 (33) | 967 (37) | 613 (16) |
| Oceania (%) | 29 (0) | 94 (0) | 0 (0) | 20 (1) | 73 (3) | 27 (1) |
| South America (%) | 137 (2) | 316 (2) | 1 (1) | 44 (3) | 34 (1) | 55 (1) |

TABLE II. Characteristics of ICSR extracted with aprepitant alone

| APREPITANT (AE) | Aprepitant (cardiotoxicity) N = 9 | Aprepitant (cystitis haemorrhagic) N = 9 | Aprepitant (encephalopathy) N = 165 | Aprepitant (leukopenia) N = 1457 | Aprepitant (Peripheral neuropathy) N = 222 | Aprepitant (rhabdomyolysis) N = 17 |
|--------------------------|--|---|--|---|---|---|
| Gender | | | | | | |
| Female (%) | 6 (67) | 3 (33) | 92 (56) | 878 (60) | 119 (54) | 8 (47) |
| Male (%) | 3 (33) | 6 (67) | 68 (41) | 559 (38) | 99 (45) | 9 (53) |
| Unknown (%) | 0 (0) | (0) | 5 (3) | 20 (1) | 4 (2) | (0) |
| Age | (0) | 3 (33) | 21 (13) | 36 (2) | 3 (1) | (0) |
| ≤ 17 years (%) | | | | | | |
| 18 - 44 years (%) | 1 (11) | 2 (22) | 30 (18) | 224 (15) | 39 (18) | 5 (29) |
| 45 - 64 years (%) | 7 (78) | 2 (22) | 58 (35) | 612 (42) | 106 (48) | 8 (47) |
| 65 - 74 years (%) | 1 (11) | (0) | 37 (22) | 334 (23) | 48 (22) | 3 (18) |
| ≥ 75 years (%) | 0 (0) | 2 (22) | 7 (4) | 114 (8) | 4 (2) | 1 (6) |
| Unknown (%) | 0 (0) | (0) | 12 (7) | 137 (9) | 22 (10) | 0 (0) |
| Origin of report | | | | | | |
| Africa (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Asia (%) | 2 (22) | 2 (22) | 29 (18) | 884 (61) | 129 (58) | 5 (29) |
| Europe (%) | 6 (67) | 6 (67) | 116 (70) | 469 (32) | 80 (36) | 11 (65) |
| North America (%) | 1 (11) | 1 (11) | 18 (11) | 87 (6) | 11 (5) | 1 (6) |
| Oceania (%) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1) | 5 (0) | 1 (0) | 0 (0) |
| South America (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (1) | 1 (0) | 0 (0) |

TABLE III. Characteristics of ICSR extracted with coexposure aprepitant-chemotherapy

| CHEMO + APREPITANT (AE) | Cabazitaxel + aprepitant (leukopenia) N = 8 | Cyclophosphamide + aprepitant (Cystitis haemorrhagic) N = 6 | Docetaxel + aprepitant (leukopenia) N = 271 | Doxorubicin + aprepitant (cardiotoxicity) N = 3 | Etoposide + aprepitant (leukopenia) N = 118 | Ifosfamide + aprepitant (encephalopathy) N = 110 |
|-------------------------|--|---|--|--|--|---|
| Gender | | | | | | |
| Female (%) | 0 (0) | 1 (17) | 213 (79) | 2 (67) | 40 (34) | 65 (59) |
| Male (%) | 8 (100) | 5 (83) | 58 (21) | 1 (33) | 76 (64) | 43 (39) |
| Unknown (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2) | 2 (2) |
| Age | | | | | | |
| ≤ 17 years (%) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (9) | 19 (17) |
| 18 - 44 years (%) | 0 (0) | 0 (0) | 49 (18) | 1 (33) | 25 (21) | 24 (22) |
| 45 - 64 years (%) | 1 (13) | 2 (33) | 145 (54) | 2 (67) | 35 (30) | 39 (35) |
| 65 - 74 years (%) | 5 (63) | 1 (17) | 53 (20) | 0 (0) | 20 (17) | 19 (17) |
| ≥ 75 years (%) | 2 (25) | 0 (0) | 5 (2) | 0 (0) | 4 (3) | 3 (3) |
| Unknown (%) | 0 (0) | 2 (33) | 19 (7) | 0 (0) | 23 (19) | 6 (5) |
| Origin of report | | | | | | |
| Africa (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Asia (%) | 0 (0) | 1 (17) | 139 (51) | 1 (33) | 60 (51) | 7 (6) |
| Europe (%) | 8 (100) | 4 (67) | 121 (45) | 2 (67) | 44 (37) | 96 (88) |
| North America (%) | 0 (0) | 1 (17) | 10 (4) | 0 (0) | 11 (9) | 6 (5) |
| Oceania (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| South America (%) | 0 (0) | 0 (0) | à (0) | 0 (0) | 3 (3) | 0 (0) |

| CHEMO + APREPITANT (AE) | Irinotecan + aprepitant (leukopenia) N = 110 | Paclitaxel + aprepitant (leukopenia) N = 107 | Trabectedin + aprepitant (rhabdomyolysis) N = 7 | Vinblastine + aprepitant (leukopenia) N = 24 | Vincristine + aprepitant (peripheral neuropathy) N = 35 | Vinorelbine + aprepitant (leukopenia) N = 23 |
|--------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| Gender | | | | | | |
| Female (%) | 47 (43) | 71 (66) | 3 (43) | 10 (42) | 59 (50) | 8 (35) |
| Male (%) | 60 (55) | 36 (34) | 4 (57) | 14 (58) | 57 (48) | 15 (65) |
| Unknown (%) | 3 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2) | 0 (0) |
| Age | | | | | | |
| ≤ 17 years (%) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 14 (12) | 0 (0) |
| 18 - 44 years (%) | 4 (4) | 14 (13) | 4 (57) | 3 (13) | 28 (24) | 1 (4) |
| 45 - 64 years (%) | 52 (47) | 48 (45) | 3 (43) | 9 (38) | 28 (24) | 11 (48) |
| 65 - 74 years (%) | 36 (33) | 25 (23) | 0 (0) | 5 (21) | 24 (20) | 10 (43) |
| ≥ 75 years (%) | 9 (8) | 13 (12) | 0 (0) | 5 (21) | 15 (13) | 0 (0) |
| Unknown (%) | 8 (7) | 7 (7) | 0 (0) | 2 (8) | 9 (8) | 1 (4) |
| Origin of report | | | | | | |
| Africa (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Asia (%) | 85 (77) | 71 (66) | 1 (14) | 19 (79) | 26 (74) | 5 (22) |
| Europe (%) | 19 (17) | 28 (26) | 6 (86) | 3 (13) | 8 (23) | 17 (74) |
| North America (%) | 5 (5) | 8 (7) | 0 (0) | 2 (8) | 1 (3) | 0 (0) |
| Oceania (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| South America (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4) |

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE APREPITANT ET CHIMIOETHERAPIES
ANTICANCEREUSES SUBSTRATS DU CYTOCHROME P3A4 : ANALYSE DE SIGNAUX DE
DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE**

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION

L'aprépitant, utilisé en prévention des nausées et vomissements chimio-induits, est un inhibiteur modéré et inducteur du CYP3A4. Plusieurs chimiothérapies étant métabolisées par ce cytochrome, la question des conséquences potentielles des interactions entre aprépitant et ces médicaments substrats se pose. L'objectif de cette étude est de mesurer si l'association de l'aprépitant à certaines chimiothérapies anticancéreuses peut être à l'origine d'une majoration des signaux de disproportionnalité d'effets indésirables dose-dépendants, à partir d'une base de données de pharmacovigilance.

MATERIEL ET METHODES

L'étude a été réalisée à partir de Vigibase®, la base mondiale de pharmacovigilance gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Douze chimiothérapies anticancéreuses substrats du CYP3A4 ont été analysées. Pour chacune, un effet indésirable dose-dépendant représentatif a été sélectionné à l'aide des termes préférentiels (PT) ou des questions normalisées (SMQ) du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Le *reporting odds ratio* (ROR) avec son intervalle de confiance à 95 % a été utilisé pour l'analyse, et le modèle additif a été appliqué pour détecter les interactions médicamenteuses.

RESULTATS

82 167 notifications ont été extraites de Vigibase®. Les signaux de disproportionnalité mesurés n'étaient pas significativement différents avec ou sans aprépitant pour les taxanes, l'étoposide, l'irinotécan, la doxorubicine et les vinca-alcaloïdes. Deux risques rapportés étaient statistiquement accrus en cas d'association avec l'aprépitant : celui d'encéphalopathie sous ifosfamide et celui de rhabdomyolyse sous trabectedine.

CONCLUSION

Cette étude souligne la nécessité de poursuivre les essais, notamment pharmacocinétiques, sur l'interaction aprépitant-ifosfamide ; et d'investiguer l'interaction aprépitant-trabectedine pour confirmer ou non le signal retrouvé.

MOTS CLÉS : interactions médicamenteuses, pharmacovigilance, chimiothérapies anticancéreuses

FILIÈRE : Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche