

# Toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases en cancérologie

## *Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors in oncology*

**Dominique Béchade, Cécile Herran, Camille Chakiba, Marie Desjardin, Yves Bécouarn, Marianne Fonck**  
Institut Bergonié, Département d'oncologie médicale, groupe digestif, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France

e-mail : <d.bechade@bordeaux.unicaen-cancer.fr>

### Résumé

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) constituent un traitement ciblé des cancers. Les TKI sont à l'origine d'une incidence variable d'effets secondaires hépatiques (5 à 25 %), qui peuvent se compliquer d'une atteinte hépatique sévère chez une minorité de patients si le traitement est poursuivi malgré une toxicité souvent non diagnostiquée. Ce risque justifie une prise en charge attentive des patients pour maintenir les bénéfices du traitement. Cette revue fait la synthèse des mécanismes variés de l'hépatotoxicité idiosyncrasique, la formation des métabolites réactifs et l'évolution vers la toxicité. Ces phénomènes dépendent des caractéristiques propres de chaque TKI et des facteurs de risque des patients, en particulier des particularités génétiques. Grâce à la meilleure compréhension des mécanismes conduisant à l'hépatotoxicité, plusieurs stratégies sont adoptées pour prévenir ou traiter cet effet secondaire des TKI. Des recommandations concernant la surveillance de la biologie hépatique sont proposées et adaptées à chaque TKI.

■ **Mots clés** : hépatotoxicité, inhibiteurs des tyrosines kinases, métabolites réactifs, recommandations de surveillance

### Abstract

*Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are used for the targeted treatment of solid cancers. TKIs produce a variable incidence of liver adverse events (5-25 %), which can lead to severe liver injury in a minority of patients if treatment is maintained despite ongoing injury. This risk requires careful patient management to maintain treatment benefit without harm. This review highlights the various mechanisms of idiosyncratic hepatotoxicity, the formation of reactive metabolites and how this leads to toxicity. These critical events depend on drug-specific characteristics of each TKI and on patient risk factors, especially genetic ones. With improved understanding of the mechanisms leading to hepatotoxicity, several strategies have been adopted to prevent or treat this side effect. Recommendations on liver function liver test monitoring have been proposed according to each TKI.*

■ **Key words**: hepatotoxicity, tyrosine kinase inhibitors, reactive metabolites, monitoring recommendations

### Introduction

L'utilisation des inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) a considérablement augmenté depuis une quinzaine

d'années, soit en monothérapie soit en association avec la chimiothérapie dans le traitement de tumeurs solides ou en hématologie, avec un bénéfice en termes de taux de réponse, de survie

## **HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive**

Tirés à part : D. Béchade

Pour citer cet article : Béchade D, Herran C, Chakiba C, Desjardin M, Bécouarn Y, Fonck M. Toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases en cancérologie. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 416-425. doi : 10.1684/hpg.2018.1607

doi: 10.1684/hpg.2018.1607

sans progression et de survie globale [1]. Le premier TKI approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) a été l'inhibiteur de c-KIT imatinib en 2001. Tous les TKI ont un métabolisme hépatique [1]. Le risque d'hépatotoxicité des TKI, précisé dans deux méta-analyses [2, 3], est favorisé par d'éventuelles hépatopathies chroniques sous-jacentes et par les interactions médicamenteuses chez des patients par ailleurs souvent multi-traités.

“ **Tous les inhibiteurs des tyrosines kinases ont un métabolisme hépatique. L'hépatotoxicité est favorisée par d'éventuelles hépatopathies sous-jacentes et par les interactions médicamenteuses** ”

Le risque d'hépatotoxicité de tout grade est variable selon les TKI, variant de 11 % avec le gefitinib (anti-EGFR) à plus de 50 % avec le pazopanib (anti-VEGFR, -PDGFR $\beta$  et c-KIT) [2]. La fréquence des toxicités de grade 3 ou plus varie de 1 % à 12 % [2]. La méta-analyse de Teo *et al.*, rassemblant 12 essais publiés, a montré un risque multiplié par 4 de développer une hépatotoxicité sévère chez les patients recevant un TKI par rapport au groupe placebo [2]. La méta-analyse de Iacovelli *et al.* s'est intéressée à l'incidence et au risque d'hépatotoxicité des TKI anti-VEGF : la toxicité hépatique apparaissait relativement commune, survenant chez 23 % à 40 % avec ces TKI, mais avec seulement 5 % de toxicité sévère [3]. Lors des études précliniques, la sévérité de l'hépatotoxicité a parfois justifié l'arrêt de certains essais [4]. Des décès toxiques par insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés, en particulier avec le crizotinib, l'imatinib, le lapatinib, le pazopanib, le ponatinib, le regorafenib et le sunitinib. En dehors de ce contexte de sévérité, la toxicité hépatique se manifeste par un syndrome de cytolysse de grade 1-2 dans 25 % à 35 % des cas ou de grade 3-4 dans 2 % des cas, associé à une augmentation du taux de bilirubine totale [1]. Les prescripteurs doivent donc être sensibilisés à ce risque pour lequel des recommandations ont été proposées en fonction des molécules utilisées.

“ **L'hépatotoxicité survient dans 23 % à 40 % des cas, avec 5 % de toxicité sévère** ”

## Métabolisme des inhibiteurs des tyrosines kinases

Les cibles des TKI sont schématiquement spécifiques : récepteur du VEGF (sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib), de l'EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) ou de HER2 (lapatinib), ALK (crizotinib), BRAF (vemurafenib) ou MEK (dabrafenib).

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont très variables selon le type de TKI. Cette variabilité n'est pas seulement déterminée par l'hétérogénéité génétique des cibles décrites ci-dessus, déterminant la sensibilité tumorale, mais aussi par les caractéristiques des patients (âge, sexe, consommation de tabac et/ou d'alcool, fonctions rénale et hépatique, maladies associées) et par les traitements concomitants [2].

“ **La pharmacocinétique des inhibiteurs des tyrosines kinases est très variable d'une molécule à l'autre : elle dépend de leurs cibles spécifiques, des comorbidités et des traitements concomitants** ”

Le patrimoine pharmacogénétique propre de chaque patient est également déterminant [2] : en effet, la majorité de ces nouvelles thérapies ciblées est avant tout métabolisée par le cytochrome P450 (CYP450), dont l'activité présente une très importante variabilité inter-individuelle. L'effet-dose du TKI est important, une posologie supérieure à 100 mg/jour d'un TKI métabolisé par les enzymes du CYP450 exposant en soi à une toxicité hépatique d'origine médicamenteuse [5].

“ **La majorité des inhibiteurs des tyrosines kinases est surtout métabolisée par le cytochrome P450 dont la variabilité inter-individuelle est très importante** ”

D'autres enzymes interviennent, comme par exemple le cytochrome P3A4 (CYP3A4) [1]. Les interactions médicamenteuses sont déterminantes lors de l'administration de ces thérapies ciblées orales et la pharmacocinétique des TKI peut être significativement altérée par la co-administration de modulateurs potentiels de CYP3A4 ou d'autres drogues affectant d'autres cytochromes. Le pazopanib, par exemple, est un faible inhibiteur de CYP3A4, de CYP2C8 et de CYP2D6. L'association du pazopanib à des médicaments potentiellement hépatotoxiques et métabolisés par ces enzymes augmente significativement le risque d'atteinte hépatique sévère. C'est notamment le cas de l'association avec la simvastatine [6]. Seuls le sorafenib et le regorafenib ont un métabolisme médié par l'Uridine-Diphosphate Glucuronosyl-Transférase 1A (UGT1A) [7]. La pharmacocinétique du sorafenib serait par ailleurs influencée par les polymorphismes de l'UGT1A9 [7] : le sorafenib inhiberait l'UGT1A1 mais serait métabolisé par l'UGT1A9. L'accent a été récemment mis sur le rôle des transporteurs des TKI au cours de leur absorption intestinale, avec pour conséquence potentielle de grandes variations pharmacocinétiques, notamment en cas d'alimentation grasse ou

**Tableau 1. Cibles et métabolisme des principaux inhibiteurs des tyrosines kinases (d'après [1, 13]).**

TKI	Cible(s)	Métabolisme	Inhibiteur d'UGT1A
Imatinib	BCR-ABL, c-KIT	Foie : CYP3A4	Non
Nilotinib	BCR-ABL	Foie	Non
Dasatinib	BCR-ABL	Foie	Non
Gefitinib	EGFR	Foie : CYP3A4, CYP2D6	Oui
Erlotinib	EGFR	Foie : CYP3A4, CYP1A2	Oui
Lapatinib	HER2/EGFR	Foie : CYP3A4, CYP3A5 ± CYP2C19, CYP2C8	Non
Sorafenib	VEGFR/PDGFR/SCFR	Foie : CYP3A4 Glucuroconjugaison : UGT1A9	Non
Regorafenib	VEGF/PDGFR-b/FGFR1/RAF-1	Foie : CYP3A4 Glucuroconjugaison : UGT1A9	Oui
Sunitinib	VEGFR/PDGFR/SCFR	Foie	Non
Pazopanib	VEGFR/PDGFR/SCFR	Foie : CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8	Oui
Afatinib	EGFR	Foie	Oui
Axitinib	VEGF	Foie : CYP3A4/5 ± CYP1A2, CYP2C19 Glucuroconjugaison : UGT1A1	Non
Cabozantinib	VEGF	Foie : CYP3A4	Non
Crizotinib	ALK	Foie : CYP2A4, CYP3A5	Oui
Dabrafenib	MEK	Foie : CYP2C8, CYP3A4	Non
Trametinib	MEK	Foie ± glucuroconjugaison	Non
Vandetanib	VEGF	Foie : CYP3A4	Non
Vemurafenib	BRAF	Foie : CYP3A4	Non

d'utilisation concomitante de médicaments diminuant l'acidité gastrique [8]. Le *tableau 1* résume les principales cibles des TKI et leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

“ **La pharmacocinétique des inhibiteurs des tyrosines kinases peut être altérée par la co-administration de modulateurs de certains cytochromes** ”

## Mécanismes de l'hépatotoxicité

### Hépatotoxicité idiosyncrasique directe par la formation de métabolites réactifs

La transformation hépatique des TKI aboutit à la constitution de métabolites réactifs [9]. Les métabolites réactifs regroupent des conjugués instables, des espèces réactives à l'oxygène et d'autres radicaux libres, ainsi que des

métabolites électrophiles tels que des époxydes et des quinones spécifiques de certains TKI, comme nous le verrons plus loin. Les métabolites réactifs conduisent à des altérations de l'ADN, à une rupture du transport intra-hépatique des acides biliaires hépatiques, à des dysfonctions mitochondriales et à la formation de protéines pro-apoptotiques conduisant à la mort cellulaire. La destruction cellulaire peut être aggravée par l'importance du stress oxydatif et par la déplétion d'antioxydants endogènes. Il existe une corrélation entre la quantité de métabolites réactifs produits et le risque de réaction idiosyncrasique [9], cette charge de métabolites réactifs constituant un signal amplifiant la réponse toxique. Des niveaux anormalement élevés de métabolites réactifs peuvent être dus à la présence de grandes quantités d'enzymes activant la drogue vers les métabolites réactifs ou à des activités anormalement basses des enzymes qui détoxifient les métabolites réactifs. Les activités de ces enzymes sont sous l'influence de

polymorphismes génétiques, comme le CYP2D6, ou sous l'influence d'interactions médicamenteuses.

“ **La transformation hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases aboutit à la constitution de métabolites réactifs dont la quantité est corrélée au risque de réaction idiosyncrasique** ”

Les métabolites réactifs ont été caractérisés pour certains TKI :

- Le métabolisme de l'erlotinib est médié par les enzymes du CYP3A4 dans le foie et l'intestin et par les enzymes du CYP1A1/2 dans les poumons, à l'origine de la formation de composés époxydes réactifs et de quinone-imines [8]. Outre l'hépatotoxicité, cette bioactivation explique la survenue de pneumopathies interstitielles, de maladies dermatologiques sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson ou des nécroses épidermiques toxiques.
- La bioactivation du gefitinib, médiée par les enzymes du CYP450, génère des quinone-imines réactives et des composés époxydes. Par le biais des enzymes du CYP3A4 et du CYP1A1, la distribution du gefitinib dans les tissus hépatiques et pulmonaires explique les toxicités associées [10].
- Le dasatinib est bioactivé par les enzymes du CYP3A4 pour former des quinone-imines et des intermédiaires réactifs méthoquinoniques, expliquant la formation d'adduits protéiniques dans le foie possiblement secondairement reconnus comme protéines étrangères [1].
- Le métabolisme du lapatinib est médié par les enzymes du CYP450, du CYP3A4 et du CYP3A5 pour former des composés électrophiles quinone-imines réactifs. Ces derniers conduisent à la formation de métabolites phénoliques désalkylés expliquant l'hépatotoxicité ; parallèlement, les enzymes du CYP3A5 peuvent être inactivées par le lapatinib [11] ; l'étude de Chan *et al.* [11] confirme la forte charge des métabolites réactifs du lapatinib et le risque de toxicité hépatique sévère quand le CYP3A4 est la voie métabolique principale. Ce phénomène a également été constaté lors de l'association du lapatinib à la dexaméthasone qui, comme nous le verrons plus loin, induit les enzymes du CYP3A4 [12]. La posologie recommandée du lapatinib étant relativement importante, de l'ordre de 1 250 mg/jour, l'association de la toxicité effet-dose signalée plus haut et de ces phénomènes expose à une hépatotoxicité sévère [9].

### **L'hypothèse des haptènes et l'implication des polymorphismes génétiques**

Parallèlement aux effets directs des métabolites réactifs décrits ci-dessus, ces derniers peuvent se lier à des

protéines endogènes intrahépatiques pour former des néoantigènes ou haptènes [13]. Les haptènes sont reconnues par des cellules présentatrices d'antigènes dans le foie et l'hépatotoxicité immuno-induite, impliquant les cellules T CD4-positives, dépend des polymorphismes HLA du patient [2].

“ **Les métabolites réactifs peuvent se lier à des protéines endogènes intrahépatiques pour former des haptènes possiblement responsables d'une hépatotoxicité immuno-induite** ”

Ce mécanisme a été bien étudié avec le lapatinib et le pazopanib [13] : l'hépatotoxicité sévère du lapatinib a un lien robuste établi avec les allèles du groupe *HLA-DRB1\*07:01/DQA1\*02:01* [14]. Une détermination du groupage HLA n'est cependant pas recommandée en routine lors de l'utilisation du lapatinib au cours des cancers du sein métastatiques mais le recueil d'échantillons de DNA devrait devenir un standard dans les essais cliniques [14]. Une association avec des polymorphismes du gène HFE de l'hémochromatose génétique a été identifiée pour expliquer certaines augmentations des aminotransférases au cours du traitement des carcinomes rénaux par le pazopanib [13]. L'identification d'une maladie de Gilbert non connue peut être utile au cours des traitements par les TKI. Le lapatinib, l'erlotinib, le nilotinib, le pazopanib, le sorafenib et le regorafenib peuvent inhiber l'isoforme 1A1 de l'UGT (UGT1A1), à l'origine d'une élévation modérée et isolée du taux de bilirubine libre sans conséquence clinique [13]. En revanche, une élévation concomitante des aminotransférases et de la bilirubine totale au cours de ces traitements impose la détermination génétique du génotype *UGT1A1\*28/\*28*, des hépatotoxicités sévères ayant notamment été décrites avec le lapatinib [14].

“ **La recherche d'une maladie de Gilbert peut être utile en cas d'élévation concomitante des aminotransférases et de la bilirubine totale au cours du traitement par certains inhibiteurs des tyrosines kinases** ”

### **Caractéristiques de l'hépatotoxicité des inhibiteurs des tyrosines kinases**

Sous traitement par TKI, la manifestation biologique devant alerter d'une atteinte hépatique induite par le médicament (« *Drug Induced Liver Injury* » ou *DILI* de la littérature anglophone) est l'augmentation concomitante

des aminotransférases et de la bilirubine totale [2]. Le délai de survenue de l'hépatotoxicité est très variable, avec un délai moyen de 7 semaines, variant entre 1 et 72 semaines [7]. Ce délai est très dépendant du type de TKI : classiquement très précoce avec le regorafenib, en moyenne pendant les 2 premiers cycles de traitement [15], le délai de survenue peut être plus long, notamment avec l'imatinib, le pazopanib [16] et le sunitinib [2]. La médiane de survenue est de 7 semaines avec le lapatinib [14] et peut survenir dans les 18 semaines suivant l'initiation du traitement avec le pazopanib [16]. L'hépatotoxicité peut malgré tout survenir longtemps après le début du traitement [2].

“ L'hépatotoxicité survient dans des délais variables selon les inhibiteurs des tyrosines kinases ”

Les anomalies de la biologie hépatique semblent finalement peu fréquentes, la plupart du temps transitoires et résolutive sans nécessité d'arrêter le traitement. Beaucoup d'atteintes hépatiques passent donc inaperçues et sont dans la plupart des cas réversibles [13]. Le délai de normalisation de la biologie hépatique est en moyenne de 6 semaines, avec des écarts de 1 à 44 semaines [2].

“ La plupart des atteintes hépatiques passent inaperçues et sont réversibles ”

Certains cas peuvent néanmoins évoluer vers une atteinte hépatique sévère et létale, quand le traitement est poursuivi malgré une atteinte hépatique manifeste et quand le diagnostic est trop tardif. La règle de Hy [17], associant une augmentation à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale ( $> 3 \times N$ ) des aminotransférases à une augmentation de la bilirubine totale à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ( $> 2 \times N$ ), en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autre cause expliquant ces anomalies biologiques hépatiques, définit la gravité de l'atteinte hépatique médicamenteuse (risque de mortalité de 10 %) et est utilisée pour décider de la poursuite, de la réduction de posologie ou de l'arrêt du TKI (tableau 2). Les observations d'atteintes hépatiques sévères ont été recensées par la FDA et par l'Agence de l'Union Européenne [18], justifiant une information précise donnée aux patients concernant à la fois le risque d'insuffisance hépatique sévère et aussi le risque de décès avec l'imatinib, l'erlotinib, le lapatinib, le nilotinib, le sunitinib et le pazopanib. Le rythme de la surveillance de la biologie hépatique est défini en conséquence (tableau 2). Dans la prise en charge de malades cancéreux, l'âge avancé,

les comorbidités et les traitements concomitants favorisent l'évolution vers ces formes symptomatiques ou graves. La sarcopénie a récemment été individualisée comme un facteur de risque de toxicité aiguë aux TKI, notamment avec le sorafenib et le sunitinib [19].

“ Quand le traitement est poursuivi malgré une atteinte hépatique manifeste, l'évolution peut se faire vers une hépatotoxicité sévère ”

Les données anatomopathologiques les plus solides résultent de l'atteinte liée à l'imatinib compte tenu de l'ancienneté de son utilisation. La nécrose hépatocellulaire représente la lésion la plus fréquemment induite par les TKI [2]. D'autres lésions hépatiques sont également associées, comme des lésions cholestatiques ou une infiltration lymphocytaire.

“ La nécrose hépatocellulaire est la lésion anatomopathologique la plus fréquemment observée ”

## Recommandations pour la pratique

### En prévention

Une biologie hépatique initiale est préconisée avant l'instauration d'un traitement par TKI (figure 1). Toute anomalie justifie la recherche d'une éventuelle hépatopathie sous-jacente, notamment d'origine toxique, alcoolique, virale B ou C ou hémochromatosique. Des recommandations du dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) viennent d'être éditées par l'ANSM lors de l'instauration de traitement par les TKI anti-BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib) en raison du risque de réactivation du VHB à l'origine d'insuffisance hépatique aiguë ou d'hépatite fulminante ayant déjà conduit à une transplantation hépatique ou au décès [20].

“ Un dépistage du VHB est recommandé lors de l'instauration d'un inhibiteur des tyrosines kinases anti-BCR-ABL ”

Le tableau 2 propose des recommandations de monitoring de la biologie hépatique et de la prise en charge secondaire en fonction des TKI [21]. Ce rythme de surveillance repose aussi sur le délai d'apparition moyen des effets secondaires hépatiques : pour le regorafenib, dont la toxicité est classiquement précoce, un dosage des aminotransférases

**Tableau 2. Recommandations de monitoring de la biologie hépatique (d'après [8, 21]).**

Inhibiteurs des tyrosines kinases	Recommandations de surveillance biologique hépatique
Imatinib*	Biologie hépatique à l'initiation du traitement et une fois par mois ou si indication clinique. Arrêt ou réduction de posologie selon la sévérité
Erlotinib*	Biologie hépatique initiale et « périodique ». Arrêt si bilirubine totale > 3xN et/ou transaminases > 5xN
Lapatinib*	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 à 6 semaines. Arrêt et pas de reprise de traitement si anomalies significatives de la biologie hépatique
Nilotinib*	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 semaines. Arrêt du traitement si anomalies biologiques de grade 3. Reprise à posologie réduite si retour au grade 1
Sunitinib*	Biologie hépatique initiale puis à chaque cycle. Arrêt du traitement si anomalies biologiques de grade 3 ou 4. Pas de reprise si récurrence ou si signes ou symptômes d'insuffisance hépatique
Pazopanib*	Biologie hépatique initiale puis au moins toutes les 4 semaines pendant les 4 premiers mois de traitement. Le traitement peut être poursuivi si cytolysse isolée entre 3xN et 8xN nécessitant un contrôle hebdomadaire. Arrêt si élévation isolée des transaminases > 8xN. Arrêt si critères de la règle de Hy [32]
Axitinib	Biologie hépatique initiale et « périodique »
Bosutinib	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Réduction ou arrêt selon l'importance des anomalies. Arrêt si critères de la règle de Hy [32]
Crizotinib	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 semaines ou plus fréquemment si anomalies de grade 2 à 4. Réduction ou arrêt selon l'importance des anomalies. Arrêt si critères de la règle de Hy [32]
Gefitinib	Biologie hépatique initiale et « périodique ». Arrêt selon l'importance des anomalies
Ponatinib	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 semaines ou si indication clinique. Arrêt si critères de la règle de Hy [32]
Regorafenib	Biologie hépatique initiale puis au moins toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement. Puis surveillance mensuelle ou plus fréquente si indication clinique. Surveillance hebdomadaire si apparition secondaire d'anomalies de la biologie hépatique jusqu'à une diminution < 3xN ou un retour à la normalité
Vemurafenib	Biologie hépatique initiale puis toutes les 4 semaines ou si indication clinique. Réduction de dose, interruption ou arrêt en fonction de l'importance des anomalies biologiques

\* TKI considérés comme les plus à risque d'hépatotoxicité sévère par la FDA [21]. « Périodique » est ainsi mentionné en raison de l'absence de précision sur le rythme de surveillance biologique.

et de la bilirubine totale doit être réalisé à l'initiation du traitement puis au moins toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement [15].

**“ Le rythme de surveillance de la biologie hépatique repose sur le délai moyen de survenue de l'hépatotoxicité selon chaque inhibiteur des tyrosines kinases ”**

### En curatif

En dehors de l'arrêt du traitement rendu indispensable devant des toxicités hépatiques sévères, différentes stratégies ont été proposées pour contrecarrer l'hépatotoxicité (figure 2). Elles sont à évaluer au cas par cas en sachant que même si la récurrence de la toxicité

hépatique a pu être évitée dans certains cas, l'impact sur la survie n'a jamais été évalué [9].

### • Modification de posologie ou de rythme d'administration

La réintroduction du TKI à une posologie plus faible ou à un rythme différent pourrait permettre de prévenir la récurrence d'une toxicité hépatique. L'utilisation du gefitinib un jour sur deux ou tous les 5 jours [22] a permis d'éviter la rechute d'une toxicité hépatique. Ce sous-dosage expose potentiellement à un impact sur la réponse thérapeutique et sur la survie. Seki *et al.* [22] argumentent que cette réduction de l'hépatotoxicité du gefitinib obtenue par une administration tous les 5 jours repose sur l'observation, dans l'essai IDEAL I, que la  $C_{max}$  et

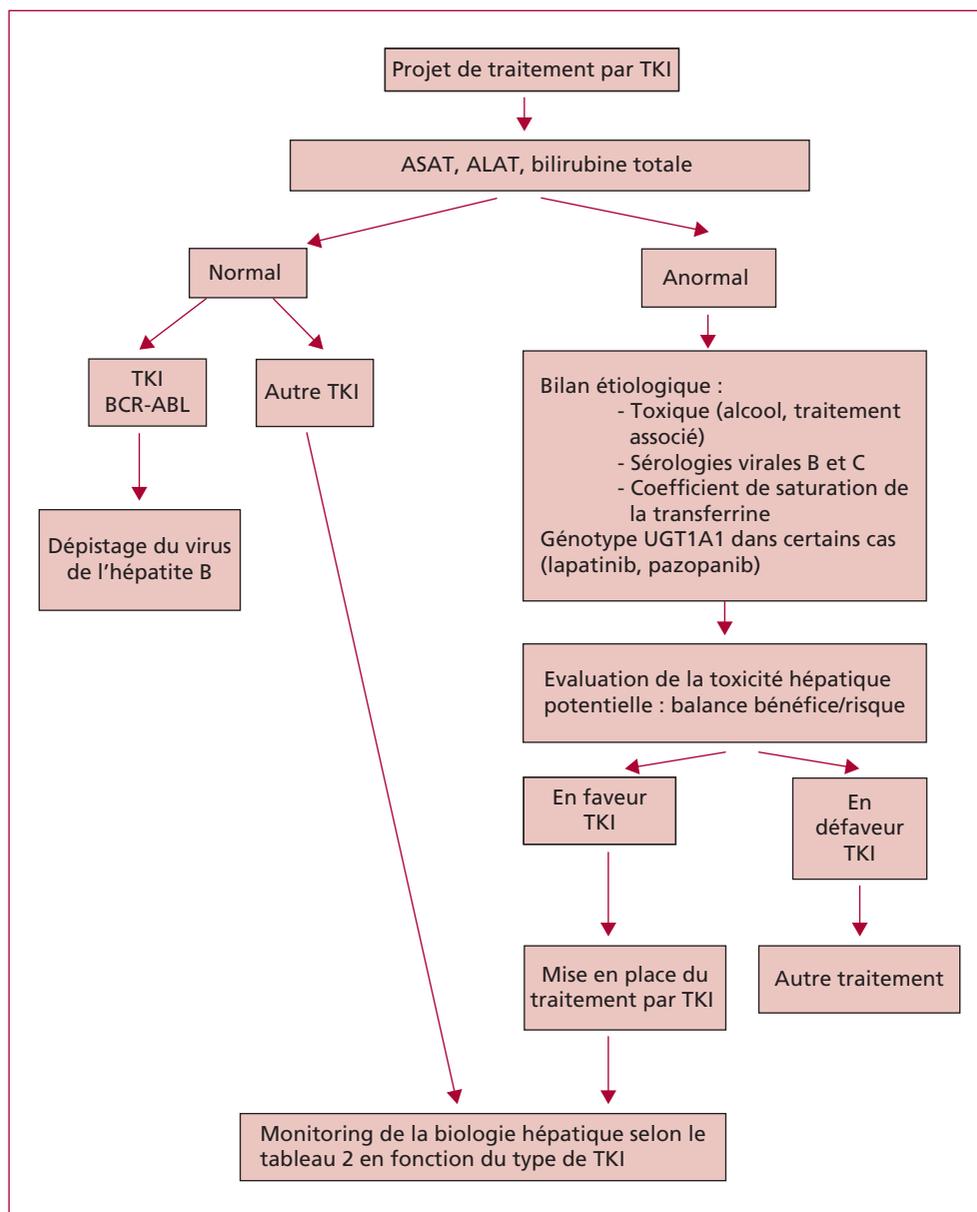


Figure 1. Axes principaux de la prise en charge préventive.

l'AUC du gefitinib étaient dépendants du nombre de jours consécutifs d'administration et que le développement de la toxicité hépatique était directement dépendant de la dose totale administrée.

• **Monitoring de la concentration plasmatique des inhibiteurs des tyrosines kinases**

Cette technique est employée avec l'imatinib dans les GIST métastatiques, soit pour des patients recevant des traitements concomitants les exposant à des risques

d'interactions, soit dans le cas de toxicités non attendues, soit en cas de progression tumorale à la dose de 400 mg/jour afin de doubler la posologie [23]. Pour le sorafenib, l'étude de Boudou-Rouquette *et al.* [7] a montré qu'une dose cumulée de 3 161 mg/L/h était associée à un sur-risque de toxicité. Chez des patients traités d'un carcinome hépatocellulaire, l'efficacité du sorafenib diminue avec le temps soulignant l'intérêt d'un monitoring des concentrations plasmatiques pour guider l'escalade de dose et prévenir les toxicités potentielles [7].

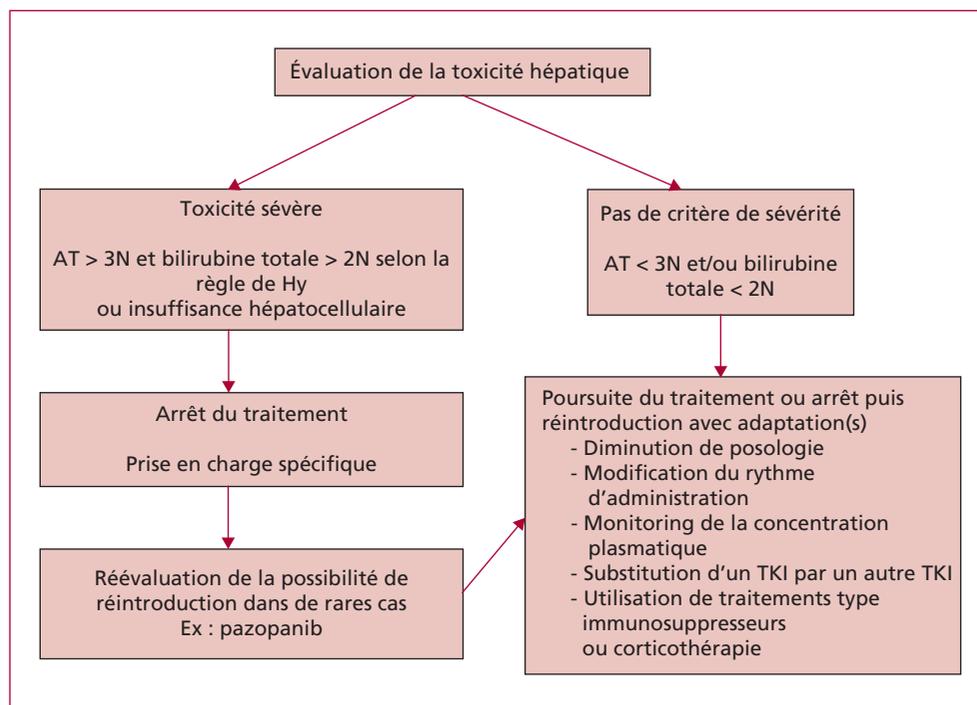


Figure 2. Axes principaux de la prise en charge à visée curative.

• *Substitution d'un inhibiteur des tyrosines kinases par un autre*

La substitution d'un TKI par un TKI de mécanisme voisin et agissant sur les mêmes récepteurs a été utilisée avec l'erlotinib et le gefitinib : le remplacement du gefitinib par l'erlotinib a été réalisé avec succès chez des patients présentant une toxicité hépatique avec le gefitinib ; l'inverse a également été réalisé [24]. Cette possibilité de switch entre TKI suggère que des différences métaboliques mineures peuvent probablement induire la réaction toxique [24]. Ces résultats indiquent l'absence de réactivité croisée entre les TKI et permettent d'exclure l'hypothèse d'une toxicité ciblée sur une voie de signalisation spécifique d'une classe de TKI [9].

• *Utilisation de traitements immunosuppresseurs*

L'utilisation de la corticothérapie repose sur la constatation d'un mécanisme immunitaire dans la constitution de l'hépatotoxicité. Une observation de réversibilité d'une hépatotoxicité induite par l'imatinib a été rapportée après l'instauration précoce d'une corticothérapie [25]. L'association d'imatinib et de corticoïdes a permis de poursuivre l'imatinib sans récurrence d'hépatotoxicité dans plusieurs autres observations [25].

Les corticoïdes à utiliser sont la prednisolone ou la méthylprednisolone car, à la différence de la dexamé-

thasone, elles n'induisent pas les enzymes du CYP3A4 permettant ainsi d'éviter les interactions avec les TKI en majorité substrats de CYP3A4 [9, 12]. Les posologies proposées de prednisolone sont de 100 mg/jour pendant plusieurs jours à 3 mois. Pour la prévention d'une récurrence d'hépatotoxicité, les posologies recommandées varient de 12,5 mg/jour à 50 mg/jour pendant plusieurs mois [9].

“ La modification de posologie ou du rythme d'administration, le monitoring de la concentration plasmatique, la substitution d'un inhibiteur des tyrosines kinases par un autre et l'utilisation d'une corticothérapie constituent les stratégies proposées pour contourner l'hépatotoxicité en maintenant un traitement ”

## Conclusion

Les TKI ont permis de transformer le pronostic de certains cancers, notamment en permettant une chronicisation de la maladie. Les patients sont donc amenés à suivre ces traitements de manière prolongée. L'incidence et la gravité de l'hépatotoxicité est très variable selon les TKI. La stratégie consiste surtout à prévenir des atteintes hépatiques sévères voire létales. Ces dernières sont favorisées par le contexte général de la prise en charge

## Take home messages

- Tous les inhibiteurs des tyrosines kinases ont un métabolisme hépatique.
- La toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases est relativement commune, survenant dans 23 % et 40 % des cas, mais avec 5 % de toxicité de grade sévère.
- Le délai de survenue et la gravité de l'hépatotoxicité sont très variables selon les inhibiteurs des tyrosines kinases.
- Les recommandations de monitoring de la biologie hépatique selon les inhibiteurs des tyrosines kinases sont fondamentales pour dépister l'hépatotoxicité et les formes graves.
- Les mécanismes en cause dans l'hépatotoxicité sont dominés par l'hépatotoxicité idiosyncrasique, la charge des métabolites réactifs et les réactions immunitaires secondaires faisant intervenir dans certains cas les polymorphismes des gènes HLA.
- La modification de posologie ou du rythme d'administration du inhibiteurs des tyrosines kinases, la substitution de l'inhibiteur des tyrosines kinases par un autre de mécanisme voisin, le monitoring des concentrations plasmatiques ou l'utilisation d'immunosuppresseurs (corticothérapie) sont les principales stratégies de contournement de l'hépatotoxicité des inhibiteurs des tyrosines kinases.

du cancer, de l'âge, des comorbidités notamment des hépatopathies chroniques sous-jacentes connues ou non, d'une sarcopénie éventuelle et des interactions médicamenteuses pour lesquelles le métabolisme des TKI via les cytochromes joue un rôle important. Dans ce contexte, les recommandations de monitoring de la biologie hépatique sont donc fondamentales pour prévenir les décès induits par certains TKI.

La meilleure compréhension des mécanismes en cause dans l'hépatotoxicité, dominés par l'hépatotoxicité idiosyncrasique, la charge des métabolites réactifs et les réactions immunitaires secondaires faisant intervenir dans certains cas les polymorphismes des gènes HLA, a permis de mettre en place des stratégies de contournement de cette toxicité par la modification de posologie ou du rythme d'administration, par la substitution du TKI par un TKI de mécanisme voisin, par le monitoring des concentrations plasmatiques ou par l'utilisation d'immunosuppresseurs comme les corticoïdes.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Tiemans C, Huillard O, Arrondeau J, et al. Effect of glucuronidation on transport and tissue accumulation of tyrosine kinase inhibitors : consequences for the clinical management of sorafenib and regorafenib. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 ; 11 : 785-94.**
- 2. Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients : A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013 ; 39 : 199-206.**
- 3. Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, et al. Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 77 : 929-38.**
4. Klümpen HJ, Samer CF, Mathijssen RH, et al. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2011 ; 37 : 251-60.
5. Yu K, Geng X, Chen M, et al. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury. *Drug Metab Dispos* 2014 ; 42 : 744-50.
6. Xu C, Xue Z, Bing N, et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2470-1.
- 7. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL, et al. Early sorafenib-induced toxicity is associated with drug exposure and UGT1A9 genetic polymorphism in patients with solid tumors: A preliminary study. *PLoS One* 2012 ; 7 : e42875.**
8. Terada T, Noda S, Inui K. Management of dose variability and side effects for individualized cancer pharmacotherapy with tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacol Ther* 2015 ; 152 : 125-34.
- 9. Teo YL, Ho, HK, Chan A. Formation of reactive metabolites and management of tyrosine kinase inhibitor-induced hepatotoxicity: A literature review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 ; 11 : 231-42.**
10. Li X, Kamanacka TM, Cameron D. Bioactivation of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib : implications for pulmonary and hepatic toxicities. *Chem Res Toxicol* 2009 ; 22 : 1736-42.
11. Chan EC, New LS, Chua TB, et al. Interaction of lapatinib with cytochrome P450 3A5. *Drug Metab Dispos* 2012 ; 40 : 1414-22.
12. Hardy KD, Wahlin MD, Papageorgiou I, et al. Studies on the role of metabolic activation in tyrosine kinase inhibitor-dependant hepatotoxicity : induction of CYP3A4 enhances the cytotoxicity of lapatinib in HepaRG cells. *Drug Metab Dispos* 2014 ; 42 : 162-71.
- 13. Spraggs CF, Xu CF, Hunt CM. Genetic characterization to improve interpretation and clinical management of hepatotoxicity caused by tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacogenomics* 2013 ; 14 : 541-54.**
14. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, et al. HLA-DQA1\*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 667-73.
15. Krishnamoorthy SK, Relias N, Sebastian S, et al. Management of regorafenib-related toxicities. A review. *Ther Adv Gastroenterol* 2015 ; 8 : 285-97.
16. Goodman V, Wang Q, Pandite L. Incidence and management of hepatic toxicity in pazopanib-treated patients. *Ann Oncol* 2011 ; 21 (Suppl. 8) : viii282.
17. Reuben A. Hy's law. *Hepatology* 2004 ; 39 : 574-8.
18. Shah RR, Roberts SA, Shah DR. A fresh perspective on comparing the FDA and the CHMP/EMA: Approval of antineoplastic tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 76 : 396-411.
19. Mir O, Coriat R, Blanchet B, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012 ; 7 : e7563.
20. Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec<sup>®</sup>, Sprycel<sup>®</sup>, Tasigna<sup>®</sup>, Bosulif<sup>®</sup>, Iclusig<sup>®</sup> – le dépistage du virus de l'hépatite B

**(VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B. Lettre aux professionnels de santé. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Avril 2016.**

**21. Food and Drug Administration. Product reviews and labels. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed 12 Jan 2013.**

**22. Seki N, Uematsu K, Shibakuki R, et al. Promising new treatment schedule for gefitinib responders after severe hepatotoxicity with daily administration. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3213-4 author reply 14-5.**

**23. Gastrointestinal stromal tumors : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl. 3): iii21-6.**

**24. Kijima T, Shimizu T, Nonen S, et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : e588-90.**

**25. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006 ; 91 : ECR27.**