

# Suivi thérapeutique des thérapies ciblées anti-angiogéniques : la pharmacocinétique est-elle le biomarqueur oublié ?

Joseph Ciccolini

Laboratoire de pharmacocinétique, Inserm S\_911, CHU Timone, APHM, Marseille, France

<ciccolini.joseph@gmail.com>

L'introduction des thérapies dites ciblées constitue depuis la première partie des années 2000 un réel progrès dans la prise en charge thérapeutique de nombreuses pathologies cancéreuses. Théorisées dès le début des années 1970 par Judah Folkman [1], les thérapeutiques anti-angiogéniques visent à circonscrire la croissance tumorale en limitant la capacité des tumeurs à développer une structure vasculaire *de novo*, indispensable à leur extension. Aujourd'hui le terme « anti-angiogénique » est devenu une appella-

tion générique souvent utilisée dans son acceptation la plus large pour décrire toute nouvelle thérapie ciblée touchant les cibles interférant tout ou partiellement avec les processus néo-angiogéniques tels ceux qui impliquent les VEGF, VEGFR, PDGFR, EGFR ou encore mTOR, les inhibiteurs « *multi-target* » ainsi que les molécules touchant les protéines ou voies de signalisation afférentes. Ces molécules, par leur action au niveau de leur cible cellulaire, vont, outre un effet anti-angiogénique plus ou moins direct, égale-

ment interférer avec les capacités de diffusion, de différenciation et de propagation des cellules tumorales, allant jusqu'à la restauration d'une réponse apoptotique. En dépit de progrès parfois remarquables obtenus notamment avec l'imatinib dans la prise en charge des LMC ou des GIST, le renforcement de l'arsenal thérapeutique par ces nouvelles thérapies ciblées, au-delà d'un impact réel souvent spectaculaire sur les taux de réponse, ne s'est encore traduit que par un accroissement marginal de la survie globale des patients.

**Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des principales molécules ciblées à visée anti-angiogénique.**

DCI	Flat Dose (mg)	Liaison protéique (%)	F (%)	Tmax (h)	Vd/F (L)	Cl/F (L/h)	Demi-vie (h)	Elimination fécale
Axitinib	10	ND	ND	ND	ND	ND	2-5	ND
Dasatinib	100	96	14-34	0,5-6	2505	ND	3-5	85 %
Everolimus	10	73	16	ND	ND	ND	38	98 %
Erlotinib	100	ND	60	4	232	5,3	36	83 %
Gefitinib	250	90	60	3-7	1400	35,7	48	86 %
Imatinib	400	95	98	2-4	295	11,8	18-40	68 %
Lapatinib	1 250	> 99	ND	3-4	2200	ND	24	27 %
Nilotinib	800	98	ND	3	579	29,1	15	ND
Pazopanib	800	> 99	ND	ND	ND	ND	31-35	ND
Sorafenib	800	99,5	29-49	3	ND	ND	25-48	77 %
Sunitinib	50	95	ND	6-12	2230	34-62	40-60	61 %
Vandetanib	100-300	ND	ND	ND	ND	ND	105	ND
Vatalanib	100-300	90	35	ND	ND	ND	4,6	60 %
Bévacizumab	10 mg/kg	0	0	Fin perf	ND	ND	524	0

D'après Klumpen *et al.* [2] et Van Erp *et al.* [5]. ND : non documenté.

**Tableau 2. Principales voies métaboliques et interactions médicamenteuses rapportées avec les thérapies ciblées anti-angiogéniques.**

DCI	Enzymes majeures	Enzymes mineures	Inducteur	Inhibiteur	Interaction médicamenteuse	Food effect	Transport
Axitinib	Cyp3A4, 1A2, UGT	ND	ND	ND	Rabéprazole, phénytoïne	Diminue F	ND
Dasatinib	Cyp3A4, UGT	ND	ND	Cyp3A4	Kétoconazole	Pas d'influence	ABCB1 ABCG2
Erlotinib	Cyp3A4/A5, 1A2	ND	Cyp3A4, PXR	ND	Rifampicine, phénytoïne, kétoconazole	Augmente F	ABCB1
Gefitinib	Cyp3A4, 2D6	ND	ND	Cyp2D6, 2C19	Kétoconazole, rifampicine, rifadine	Pas d'influence	ND
Imatinib	Cyp3A4	Cyp1A2, 2D6, 3A4, 2D6 Cyp2C9, 2C19	ND	Cyp2C9,	Kétoconazole, millepertuis, rifampicine, tabac	Pas d'influence	ABCB1, ABCG2, OATP1A2, hOCT-1
Lapatinib	Cyp3A4/3A5	Cyp2C8, 2C19	ND	Cyp2C8, 3A5	Kétoconazole, paclitaxel, carbamazépine	Augmente F	ABCB1, ABCG2, OATP1B1, SLC2A1
Nilotinib	Cyp3A4	ND		Cyp3A4, 2C9, 2D6, UGT1A1	Kétoconazole, rifampicine	Augmente F	ABCB1 ABCG2
Pazopanib	Cyp3A4, 1A2, UGT	Cyp2C8	Cyp3A4	Cyp3A4	Kétoconazole, lapatinib	Augmente F	ND
Sorafenib	Cyp3A4, UGT1A9	ND	ND	Cyp2C9	ND	ND	ABCB1
Sunitinib	Cyp3A4	ND	ND	ND	Rifampicine, kétoconazole	Pas d'influence	ABCB1, ABCG2
Vandetanib	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Vatalatinib	Cyp3A4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

D'après Klumpen *et al.* [2] et Van Erp *et al.* [5]. ND : non documenté. F : biodisponibilité.

L'émergence de *companion-tests* vise à identifier au niveau tumoral les déterminants moléculaires ou génétiques associés à l'efficacité ou à la résistance aux traitements, afin de sélectionner les patients sur leur capacité à tirer un bénéfice clinique de traitements anti-angiogéniques souvent coûteux. Malgré le développement de tests diagnostiques, pronostiques ou prédictifs de plus en plus sophistiqués, malgré le démantèlement de la nosologie de certains cancers comme les cancers bronchiques ou du sein en des entités biologiques distinctes, malgré la possibilité, bientôt, de suivre en temps réel le statut moléculaire d'une tumeur grâce à des « biopsies liquides », le pronostic de nombreuses pathologies cancéreuses (rein, poumons, pancréas) demeure sombre, en dépit du recours aux dernières thérapies anti-angiogéniques mises à notre disposition. Dans ce contexte, de nombreux observateurs plaident désormais pour l'intégration du suivi

thérapeutique dans la stratégie globale de personnalisation de la médecine en oncologie [2, 3]. La mise en évidence du rôle de la concentration résiduelle en imatinib comme marqueur prédictif de la réponse moléculaire majeure chez les patients traités pour une LMC [4] a en effet servi de paradigme quant à l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou *therapeutic drug monitoring* (TDM) pour les thérapies ciblées. Bien que le STP des thérapies ciblées demeure aujourd'hui l'exception et non la règle, le fait que ces médicaments aient été enregistrés sur la base d'une dose standard ou *flat dose*, et non en fonction du poids ou de la surface corporelle, la forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée pour la grande majorité de ces molécules [5] et la mise en évidence de l'existence de seuils dans les niveaux d'exposition plasmatiques nécessaires pour obtenir une efficacité clinique font du *drug monitoring*, couplé

à des outils innovants d'individualisation des posologies, une stratégie d'avenir pour développer une véritable médecine personnalisée en oncologie.

## Pharmacocinétique des thérapies ciblées anti-angiogéniques

Les anti-angiogéniques peuvent se classer en deux grandes familles pharmacochimiques d'inégale importance : les petites molécules, principalement représentées par les inhibiteurs de tyrosine kinase ou ITK et autres thérapeutiques ciblées de type « *multi-target* », et un nombre plus restreint de produits issus des biotechnologies tels les anticorps monoclonaux thérapeutiques (bevacizumab) et les protéines de fusion (aflibercept). Le *tableau 1* décrit les paramètres pharmacocinétiques moyens des principales thérapies anti-angiogéniques.

**Tableau 3. Variabilité interindividuelle rapportée sur les paramètres pharmacocinétiques des thérapies ciblées, et expositions standard.**

DCI	Variabilité inter-individuelle			Exposition cible		
	Cmax (%)	AUC (%)	Crésid (%)	Demi-vie (%)	AUC0-24 (µg.h/mL)	Crésid (ng/mL)
Axitinib	36-93	39-94	ND	13-101	ND	ND
Dasatinib	> 100	ND	ND	4 000 %	ND	ND
Everolimus	28	45	6 000 %	ND	ND	ND
Erlotinib	28	36	ND	4 300 %	5,3	1 168
Gefitinib	> 100	50	ND	ND	26,5	60
Imatinib	75	25-83	> 100	18-39	40,1	1 215,8
Lapatinib	> 100	> 100	> 100	ND	14,3-36,2	300
Nilotinib	ND	32-64	ND	ND	36	900,2
Pazopanib	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sorafenib	13-26	15-18	ND	mai-26	ND	ND
Sunitinib	> 100	ND	5 400 %	ND	1,11	44
Vandetanib	73	58	ND	2 100 %	ND	ND
Vatalatinib	56	47	2 000 %	ND	ND	ND
Bévacizumab	ND	> 100	ND	ND	ND	ND

D'après Klumpen *et al.* [2] et Van Erp *et al.* [5]. ND : non documenté.

## Petites molécules Absorption

Les petites molécules des thérapies ciblées s'administrent uniquement par voie orale, offrant un confort d'utilisation retentissant favorablement sur la qualité de vie des patients. Paradoxalement, seules les premières molécules (imatinib, gefitinib, erlotinib) ont été bien étudiées sur le plan de leur biodisponibilité. L'imatinib a ainsi une excellente biodisponibilité absolue (98 %) qui semble être indépendante de la dose administrée ou même du support galénique associée à un Tmax relativement court (2 h) [6, 7]. L'erlotinib offre également une biodisponibilité allant de 60 à 100 % selon les études, avec un Tmax plus tardif que celui de l'imatinib (4 h) et une forte influence de la prise alimentaire. Le Tmax du gefitinib est également décalé (3 à 7 h), sa biodisponibilité absolue de 60 % est légèrement accrue par la prise alimentaire [8, 9]. La biodisponibilité des autres ITKs n'est paradoxalement pas documentée ou du moins pas rendue publique.

## Distribution et transport membranaire

Les petites molécules présentent toutes une forte liaison protéique, avec un taux de fixation à l'albumine et à l'orosomucoïde supérieur à 92 % [10]. Les volumes

de distribution des inhibiteurs de tyrosine kinase sont généralement élevés : de 232 L (erlotinib [11]), 435 L (imatinib [12]), 1 400 L (gefitinib [13]), 2 200 L (lapatinib [14]), 2 230 L (sunitinib [15]) jusqu'à 2 505 L (dasatinib [16]). Ces volumes de distribution importants traduisent une grande capacité de diffusion dans les tissus, ce qui explique en partie les demi-vies d'élimination relativement longues de ces molécules. La plupart des molécules ciblées sont à la fois substrats et inhibiteurs des transporteurs actifs ABCB1 et ABCG2 participant à l'efflux des xénobiotiques. L'imatinib et le datanib pourraient également interagir avec des *solute-ligand carriers* (SLC) comme OCT1 (tableau 2).

## Métabolisme

La majorité des petites molécules partagent une voie métabolique commune impliquant les CYP3A4/3A5 hépatiques. Le gefitinib est en outre métabolisé par le CYP2D6 et le CYP1A1 extra-hépatique [17]. La métabolisation par ces enzymes de phase I produit généralement un ou plusieurs métabolites actifs, comme c'est le cas avec l'imatinib (métabolite CGP4588), le gefitinib (métabolite M523595), le sunitinib (métabolite SU12662), le lapatinib (métabolite GW690006) et le dasatinib (métabolites M4, M5, M6, M20 et M24). Bien que ces métabolites présentent *in vitro* la même

efficacité antiproliférative que leur produit parent, leur profil pharmacocinétique souvent défavorable en raison de leur élimination rapide rend peu probable un réel impact clinique de ces métabolites en terme d'efficacité. Par ailleurs, on ignore l'importance exacte d'enzymes hépatiques qui jouent apparemment un rôle mineur dans les voies métaboliques de ces TKIs. Il a par exemple été montré que les patients déficitaires en CYP2D6 présentent une altération de la pharmacocinétique de l'imatinib, en dépit du fait que ce cytochrome n'intervient que très minoritairement dans le métabolisme de ce médicament [18].

## Excrétion

La majorité des petites molécules sont excrétées par voie fécale ; seul un faible pourcentage de produit non modifié est retrouvé au niveau urinaire. Il est toutefois à noter que la biodisponibilité absolue de beaucoup de ces molécules n'est pas connue ; il est par conséquent malaisé de déterminer si les quantités retrouvées au niveau des fèces est le résultat d'une excrétion biliaire ou d'un faible taux d'absorption digestive. En revanche, il a été montré que 67,8 % de la dose d'imatinib ingérée sont retrouvés dans les fèces sur une période de 7 jours, 23 % sous forme inchangée, le reste sous forme de métabolites, accréditant la thèse d'une forte sécrétion biliaire, la biodisponibilité de l'imatinib ayant été

évaluée à 98 % [19]. Les demi-vies des petites molécules sont relativement longues, souvent supérieures à 24 h. Le dasatinib (3 à 5 h), le nilotinib (17 h) et l'imatinib (18 h) ont les demi-vies les plus courtes ; le lapatinib (24 h), l'erlotinib (36 h), le sorafenib (25-48 h), le gefitinib (48 h) et le sunitinib (40-60 h) les plus longues.

## Anticorps monoclonaux

La pharmacocinétique du bévacizumab demeure relativement peu étudiée. Comme pour la plupart des biothérapies, son volume de distribution est faible, en raison d'un LogP défavorable et d'un poids moléculaire élevé. La clairance du bévacizumab repose essentiellement sur une dégradation protéolytique, avec semble-t-il une absence de phénomène de *target-mediated drug disposition* (TMDD), ou consommation de l'anticorps par sa cible (ici le VEGF-A). La demi-vie du bévacizumab est de 21 jours [20]. À ce jour, la pharmacocinétique de l'aflibercept reste également peu décrite. Cette protéine de fusion présente un volume de distribution également faible (4 L) ; les mécanismes sous-tendant la pharmacocinétique des protéines de fusion demeurent aujourd'hui peu documentés [21].

## Sources de variabilité pharmacocinétique

À l'instar de tout xénobiotique, les petites molécules voient leurs paramètres pharmacocinétiques, et au-delà, les niveaux d'exposition plasmatiques observés chez les patients varier sous l'influence de divers facteurs endogènes et exogènes. Les ITKs ont ainsi un niveau d'exposition plasmatique (C<sub>max</sub>, AUC ou C<sub>min</sub>) variant de 25 à plus de 100 % d'un patient à l'autre recevant la même *flat dose* standard. La variabilité interindividuelle moyenne sur les paramètres des divers médicaments couramment utilisés en oncologie est présentée dans le *tableau 3*. Parmi les thérapies ciblées, seul le sorafénib a une variabilité interindividuelle inférieure à 30 %.

## Interactions médicamenteuses et interactions avec l'alimentation (*food effect*)

Le patient atteint de cancer est souvent âgé et la prise en charge symptomatique de sa pathologie et des comorbidités liée à son âge, se traduit souvent par un haut degré de polymédication. Cela constitue un terrain particulièrement propice à la survenue d'interactions médicamenteuses,

**Tableau 4. Relations PK/PD des thérapies ciblées anti-angiogéniques.**

DCI	Paramètres PK	Efficacité	Toxicité
Axitinib	ND	ND	ND
Dasatinib	Crésid		Effusion pleurale
Erlotinib	AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>ssmin</sub>	SSP	Rash, diarrhée
Gefitinib	AUC fraction libre	SSP	Rash, diarrhée
Imatinib	Crésid., AUC	Réponse, SSP	Neutropénie
Lapatinib	Crésid	Réponse	-
Nilotinib	AUC	-	Anémie, hyperbilirubinémie
Pazopanib	Crésid, AUC	Réponse, SSP	ND
Sorafenib	C <sub>ss</sub>	Réponse, SSP	Hypertension, tox cutanée
Sunitinib	AUC	Réponse, SSP, SG	Hypertension, neutropénie
Vandetanib	ND	ND	ND
Vatalatinib	C <sub>min</sub> , AUC, C <sub>max</sub>	Réponse	-
Bévacizumab	AUC, CI	SSP	-

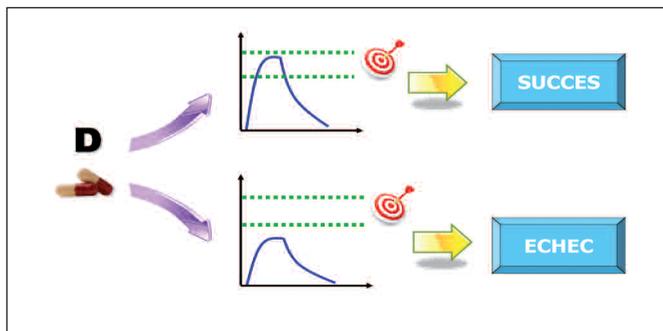
D'après Gao *et al.* [3] et Van Erp *et al.* [5]. ND : non documenté. SSP : survie sans progression. SG : survie globale.

et affectant le plus souvent la sphère du métabolisme hépatique, essentiellement par l'intermédiaire des phénomènes d'inhibition et d'induction enzymatique des CYP3A4 et 3A5. La plupart des ITK s'administrant par voie orale, des interactions spécifiques qui affectent la phase d'absorption digestive ainsi que l'influence de la prise alimentaire lors de l'administration du médicament sont également à prendre en compte. La prise de nourriture, si elle aboutit parfois à une majoration de la biodisponibilité des médicaments comme le lapatinib ou l'erlotinib, s'accompagne également d'une augmentation de la variabilité interindividuelle, ce qui a conduit les laboratoires à recommander de les prendre à jeun. D'autres molécules (gefitinib, sunitinib) ne voient pas en revanche leur pharmacocinétique influencée par la prise de nourriture lors de leur administration, confirmant l'absence d'effet de classe. Le *tableau 2* décrit les principaux cas d'interactions médicamenteuses retentissant sur les niveaux d'exposition plasmatique des thérapies ciblées en oncologie.

## Polymorphismes génétiques

Le métabolisme de la plupart des ITK est sous l'influence majeure des CYP3A4 et 3A5, deux enzymes connues pour être polymorphes. Il est toutefois généralement

admis que la génétique ne participe que marginalement à l'ensemble de la variabilité interindividuelle observée avec ces deux cytochromes ; peu de données sont aujourd'hui disponibles pour imputer une influence cliniquement significative des variants alléliques des CYP3A4 ou CYP3A5 sur la pharmacocinétique des molécules ciblées. Le génotype UGT1A1\*28 a en revanche été décrit comme modifiant la pharmacocinétique du nilotinib avec un risque accru d'hyperbilirubinémie [22]. Enfin et bien que cette enzyme n'intervienne que de façon minoritaire dans le métabolisme hépatique de l'imatinib, l'expression du variant allélique CYP2D6\*4 se traduit par une diminution de la clairance totale du médicament [18]. Outre les polymorphismes génétiques affectant les systèmes de détoxification hépatique, ceux affectant les gènes codant les protéines de transport ABCB1 et ABCG2 sont également potentiellement responsables d'une variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques des thérapies ciblées. Les polymorphismes ABCB1 1236C/T et 2677C/T ont par exemple une influence sur les taux résiduels d'imatinib, et au-delà sur la réponse moléculaire majeure dans les LMC [23]. De la même façon, le polymorphisme ABCG2 421C/A a été associé à une surexposition au gefitinib, avec un risque accru de toxicité digestive chez les patients traités [24], tandis



**Figure 1.** Illustration de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle : une dose unique peut conduire à des expositions plasmatisques variables avec impact sur l'efficacité du traitement.

que les génotypes *ABCG2 15622C/T* et *1143C/T* sont associés pour leur part à une surexposition plasmatisque à l'erlotinib [25].

### Perturbations physiopathologiques

Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence des perturbations physiologiques (insuffisances hépatiques et/ou rénales) sur la pharmacocinétique de la plupart des thérapies ciblées anti-angiogéniques. L'insuffisance hépatique ne semble pas affecter la pharmacocinétique de l'imatinib ; cependant, un risque de surexposition a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, entraînant une recommandation de réduction posologique chez ces patients [26]. Une insuffisance hépatique modérée entraîne également une augmentation de l'exposition plasmatisque au sorafénib ; les données sont jusqu'à présent trop contradictoires pour que cela entraîne une recommandation de modification du schéma posologique standard [27].

### Relations PK/PD et valeur prédictive des niveaux d'exposition

De nombreuses études conduites lors des phases I ou lors des essais d'enregistrement ont permis de préciser les relations PK/PD des thérapies ciblées. L'exposition plasmatisque (*AUC*) ou la concentration résiduelle ( $C_{\text{trough}}$ ) sont habituellement les deux marqueurs d'exposition retenus ; la concentration résiduelle (prélèvement sanguin du patient immédiatement avant la prise suivante) présente en outre l'avantage d'une détermination simple et unique. Le *tableau 4* résume les relations PK/PD de la plupart des thérapies ciblées, tant en termes d'efficacité que de toxicité. Pour beaucoup de ces molécules (imatinib, sunitinib, erlotinib, sorafénib, gefitinib), de telles relations

permettent de prédire la réponse, et la toxicité, alors que pour certaines autres (dasatinib) l'exposition semble en revanche ne prédire que la toxicité [28]. Aucune étude publiée n'associe les paramètres d'exposition au bévacizumab et l'efficacité du traitement. Toutefois, une relation entre le niveau de dose administrée et la survenue d'épisodes d'hypertension artérielle a été rapportée chez les patientes traitées pour un cancer du sein, accréditant l'hypothèse de relations dose-effets avec le bévacizumab. Cette hypothèse se retrouve confirmée par des données internes à Genentech, disponibles dans l'*Approval Package-Insert* déposé auprès de la FDA [29] et qui montrent l'existence d'un seuil d'efficacité dans l'exposition plasmatisque ( $AUC = 4\,050\ \mu\text{g}/\text{mL}\times\text{jour}$ ) et la valeur de la clairance plasmatisque ( $Cl < 2,56\ \text{mL}/\text{kg}/\text{jour}$ ), ces deux paramètres pharmacocinétiques pouvant être considérés comme des déterminants de la survie sans progression.

### Outils d'implantation du suivi thérapeutique pharmacologique en pratique clinique

En dépit de l'important niveau de preuve disponible reliant les niveaux d'exposition plasmatisque aux thérapies ciblées avec l'issue clinique (efficacité, toxicité) d'une part, et attestant de la forte variabilité interindividuelle affectant ces mêmes niveaux d'exposition d'autre part (à l'exception peut-être du sorafénib), le suivi thérapeutique des ITK (et plus largement des thérapies ciblées) en oncologie est aujourd'hui loin d'être une stratégie couramment utilisée en pratique clinique de routine. Plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait. Le paradigme de la *flat dose*, qui a accompagné l'émergence de ces nouvelles molécules, a contribué à installer une culture de la standardisation des schémas posologiques qui va à l'encontre des principes de

médecine personnalisée. Le développement d'outils dédiés à l'adaptation posologique repose sur des études académiques mono- ou pauci-centriques, de larges études multicentriques étant difficilement envisageables dans un contexte post-AMM peu incitatif pour les laboratoires propriétaires qui ne soutiennent que très peu cet axe de recherche [30]. Toutefois, de nombreuses méthodes bio-analytiques sont désormais disponibles pour implanter le STP des TKIs en pratique clinique. À l'instar des molécules anti-VIH, on assiste en effet au développement de méthodes de type « *all-in-one* » permettant, avec une même technologie analytique (le plus souvent reposant sur une méthode commune de LC-MS/MS), d'identifier et de quantifier un ensemble d'ITKs afin de faciliter la mise en place d'un suivi thérapeutique de routine couvrant un nombre maximal de molécules, et parfois de leurs métabolites [31]. Au-delà des petites molécules, des équipes académiques développent, en dehors de tout soutien industriel, des techniques de mesure des concentrations circulantes d'anticorps monoclonaux en pratique clinique, le plus souvent sur la base de techniques de type Elisa [32]. Au-delà du suivi des concentrations circulantes (STP), il conviendra également de développer des outils biomathématiques permettant de proposer de façon correcte des schémas posologiques. Ces outils reposent sur des principes d'approches plus ou moins sophistiqués de pharmacocinétique de population, allant des approches standard de type Bayésien déjà parfois employées pour optimiser les posologies de cytotoxiques majeurs [33] jusqu'à des outils plus innovants et relativement simples à manipuler comme les *Nomograms Kinetics* [34]. Aujourd'hui, seul le STP de l'imatinib s'est bien implanté en pratique clinique de routine, et le seuil de 1 000 ng/mL en concentration résiduelle est largement admis et considéré désormais comme un marqueur prédictif de la réponse moléculaire majeure dans les LMC. La mesure de ce seuil s'accompagne, en cas de mise en évidence d'une sous-exposition chez certains patients, d'une recommandation de correction posologique, le plus souvent sur une base empirique, afin de ne pas exposer le patient à un risque de perte de chance devant la maladie. Il est à noter que les premières études PK/PD avec l'imatinib avaient montré que la dose administrée n'avait aucun impact sur l'efficacité du traitement [35], suggérant à tort à beaucoup d'observateurs que les considérations pharmacocinétiques n'avaient aucune importance dans les thérapies ciblées. Des études ultérieures PK/PD ont permis de montrer

que la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle empêchait alors de conclure au rôle prépondérant de la dose et que l'exposition plasmatique est, elle, un déterminant d'efficacité majeur [36] (figure 1).

## Conclusion

L'arsenal thérapeutique de l'oncologie s'est considérablement renforcé avec l'arrivée des thérapies ciblées à visée anti-angiogénique. En dépit de progrès notables dans les taux de réponse observés dans de nombreuses indications, l'impact de ces nouvelles molécules est plus mesuré quand on considère la survie des patients. L'immense majorité de ces nouveaux médicaments a été mise sur le marché avec un schéma d'administration standard, souvent sur la base d'une dose unique (*flat dose*), ou au mieux pondérée par des variables anthropomorphiques (poids, BSA) qui ont largement démontré leur inadaptation en oncologie avec d'autres agents anticancéreux [37]. Il a par exemple fallu attendre plus de 5 ans après sa mise sur le marché pour que le contrôle des concentrations résiduelles d'imatinib, et le cas échéant une modification de la dose standard de 400 mg, soient envisagés en pratique clinique de routine. Un nombre croissant d'études cliniques rapportent d'une part l'existence de relations PK/PD claires avec ces thérapies ciblées, et attestent par ailleurs du haut degré de variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée avec ces nouvelles molécules, plai-

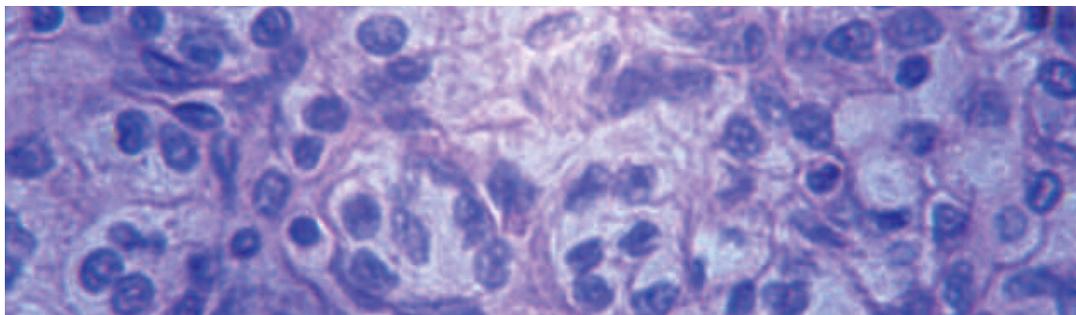
rant ainsi pour le développement de stratégies d'adaptation individuelle des posologies.

**Liens d'intérêts :** expertise pour Sanofi et Amgen.

## Références

1. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
2. Klumpen HJ, et al. *Cancer Treat Rev* 2011 ; 37 : 251-60.
3. Gao B, et al. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4017-25.
4. Picard S, et al. *Blood* 2007 ; 109 : 3496-9.
5. van Erp NP, et al. *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 692-706.
6. Peng B, et al. *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 : 879-94.
7. Peng B, et al. *J Clin Pharmacol* 2004 ; 44 : 158-62.
8. Cantarini MV, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 62 : 203-8.
9. Cantarini MV, et al. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 1630-6.
10. van Erp NP, et al. *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 692-706.
11. Johnson JR, et al. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 6414-21.
12. Gambacorti-Passerini C, et al. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 625-32.
13. Li J, et al. *Invest New Drugs* 2006 ; 24 : 291-7.
14. Medina PJ, et al. *Clin Ther* 2008 ; 30 : 1426-47.
15. Goodman VL, et al. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1367-73.

16. Kamath AV, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 61 : 365-76.
17. Swaisland HC, et al. *Clin Pharmacokinet* 2006 ; 45 : 633-44.
18. Gardner ER, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 80 : 192-201.
19. Gschwind HP, et al. *Drug Metab Dispos* 2005 ; 33 : 1503-12.
20. Lu JF, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 62 : 779-86.
21. Thai HT, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013, sous presse
22. Singer JB, et al. *Leukemia* 2007 ; 21 : 2311-5.
23. Dulucq S, et al. *Blood* 2008 ; 112 : 2024-7.
24. Li J, et al. *Cancer Biol Ther* 2007 ; 6 : 432-8.
25. Rudin CM, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1119-27.
26. Ramanathan RK, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 563-9.
27. Miller AA, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1800-5.
28. Delbaldo C, et al. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 6073-8.
29. www.FDA.org : Genentech, bevacizumab approval insert package, 2004.
30. Ciccolini J. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 903-5.
31. Lankheet NA, et al. *Biomed Chromatogr* 2013 ; 27 : 466-76.
32. Ternant D, et al. *Ther Drug Monit* 2010 ; 32 : 647-52.
33. Dupuis C, et al. *Anticancer Drugs* 2008 ; 19 : 267-73.
34. Marouani H, et al. *Clin Pharmacokinet* 2011 ; 50 : 773-9.
35. Blanck CD, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 626-32.
36. Demetri GD, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3141-7.
37. Felici A, et al. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 1677-84.



**Directeur de la publication :** Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert  
 • **Comité de rédaction :** Eric Dansin, Gaël Deplanque, Anne Floquet, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mity  
 • **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60  
 • **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale  
 4 numéros par an, Tarif France 40 € Autres tarifs : contacts@jle.com

**Impression :** Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau  
 Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution.  
 © John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours