

Les inhibiteurs de tyrosines kinases : intérêt de la pharmacologie et les principales erreurs à éviter

Tyrosine Kinase Inhibitors: Interest of the pharmacology and main errors to avoid

Olivier Mir¹
Romain Coriat²

¹ Institut Gustave Roussy, Service d'oncologie médicale, Gustave Roussy, 114 rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif Cedex

² Hôpital Cochin, Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris

@ Correspondance : R. Coriat
romain.coriat@aphp.fr

▼ Résumé

Ces dernières années ont été associées au développement des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) en oncologie digestive. Les ITK inhibent la phosphorylation des tyrosines kinases ou des sérine/thréonine kinases au niveau de la membrane cellulaire. Avec les ITK, il n'est pas rare qu'une réduction de la dose voire un arrêt du traitement soit nécessaire. Tout cela plaide pour le développement d'une posologie personnalisée afin d'optimiser le traitement. La très grande fréquence des effets indésirables suggère que les ITK ont une fenêtre thérapeutique étroite. Les ITK présentent une biodisponibilité faible et inférieure à 30 %, ce qui explique les grandes variations inter-individuelles. Des modèles pharmacologiques validés existent pour l'imatinib, le sorafénib et le sunitinib permettant de réaliser en pratique courante le suivi pharmacologique des patients. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme facteurs modifiant la concentration ou l'aire sous la courbe (AUC) de certains ITK dont le fractionnement de la prise, une gastrectomie, une chirurgie bariatrique, la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons. Ces facteurs sont à prendre en compte lors de la prescription d'un ITK. Également, certaines erreurs potentielles concernant les modalités de prescription ont été identifiées (l'heure de prise, la distance avec les repas, le risque d'une non-observance et la prise de produits inducteurs).

• **Mots clés** : inhibiteurs de tyrosine kinases, pharmacologie, dosage

▼ Abstract

Recent years have been associated with the development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in digestive oncology. TKIs inhibit the phosphorylation of tyrosine kinases or serine/threonine kinases in the cell membrane. With TKIs, it is not uncommon to observe a dose reduction or even a discontinuation of treatment. All this calls for the development of a personalized dosage in order to optimize treatment. The very high incidence of adverse events suggests that TKIs have a narrow therapeutic window. ITKs have a low bioavailability, lower than 30%, which explains the large variation between individuals. Current validated pharmacological models exist for imatinib, sorafenib and sunitinib to allow a routine pharmacological patient monitoring. Several factors have been identified as modifying the drug concentration or the area under a curve (AUC) of some ITKs, including intake splitting, gastrectomy, bariatric surgery, proton pump inhibitors and are to be considered when prescribing TKIs. Also, some potential errors regarding prescription modalities were identified (time of intake, distance from meals, risk of non-observance, and intake of inducing products).

• **Key words**: tyrosine kinase inhibitors, pharmacology, dosage

Pour citer cet article : Mir O, Coriat R. Les inhibiteurs de tyrosines kinases : intérêt de la pharmacologie et les principales erreurs à éviter. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 178-185. doi : 10.1684/hpg.2019.1747

Introduction

Le développement ces dernières années de nouveaux agents anti-cancéreux a permis d'améliorer la survie des patients atteints de cancers digestifs. Parmi ces nouvelles thérapeutiques, une classe particulière a vu le jour, les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK). Les ITK sont des molécules relativement petites, en comparaison aux anticorps monoclonaux, qui inhibent la phosphorylation des tyrosines kinases ou des sérine/thréonine kinases au niveau de la membrane cellulaire. Chaque ITK a un spectre d'action variable sur les 500 protéines humaines de phosphorylation. Certains ITK ont un spectre très étroit, ciblent la dépendance oncogène et présentent généralement un bon profil de tolérance (erlotinib ou imatinib). D'autres ont un spectre d'inhibition très large (sunitinib, sorafénib ou régorafénib) et un potentiel de toxicité plus important.

Ces traitements présentent deux particularités : (i) c'est un traitement oral donc exclusivement ambulatoire, (ii) leur mécanisme d'action passe par les cytochromes entraînant de nombreux risques d'interactions médicamenteuses. Ces deux particularités ont remis en lumière l'importance d'une surveillance pharmacologique en oncologie digestive. Comprendre les propriétés pharmacologiques de ces médicaments est essentiel car de petites variations peuvent compromettre l'efficacité d'un traitement ou exposer un patient à des événements indésirables menaçants. Dans cette revue, nous présenterons un résumé de la pharmacologie des ITK, et quelques pièges de leur prescription.

Les inhibiteurs de tyrosines kinases en oncologie digestive

Les ITK agissent habituellement en compétition avec l'adénosine 5'-triphosphate (ATP) pour le site de liaison à l'ATP intracellulaire d'une ou plusieurs tyrosines kinases [1]. Le déplacement de l'ATP par la liaison à l'ITK

entraîne l'inhibition de plusieurs processus nécessaires à la croissance tumorale, telles que l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et la migration cellulaire (inhibiteurs de type I). Plus récemment, ont été développés des ITK, inhibiteurs compétitifs non ATP (inhibiteurs de type II et de type III). Actuellement, dix-sept ITK sont disponibles pour le traitement des cancers et validés par l'agence européenne du médicament dont sept sont validés en oncologie digestive (*tableau 1*).

Les ITK sont administrés par voie orale avec une prise majoritairement quotidienne. En 2000, l'imatinib a été le premier ITK disponible sur le marché en oncologie digestive et a démontré son efficacité dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Le sunitinib, un ITK ciblant les récepteurs PDGFR- α , PDGFR- β , du VEGF 1, 2 et 3 et du FLT-3, est validé en oncologie digestive dans les GIST en deuxième ligne et dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques métastatiques en progression. Depuis 2014, d'autres ITK ont été validés en oncologie digestive. À titre d'exemple, nous pouvons citer le régorafénib, dans les GIST en troisième ligne, dans le carcinome hépatocellulaire avancé en deuxième ligne et dans le cancer colorectal métastatique au-delà de la deuxième ligne, et le sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire en première ligne.

/// Les inhibiteurs de tyrosine kinases sont des molécules anticancéreuses orales validées en oncologie digestive ///

L'intérêt de la pharmacologie des inhibiteurs de tyrosines kinases en oncologie digestive

Bien qu'il y ait (au moins) 30-35 % de variabilité inter-individuelle avec la plupart des ITK, ces médicaments sont toujours prescrits à une dose fixe. Dans le même temps,

TABLEAU 1 • Inhibiteurs de tyrosines kinases validés en oncologie digestive.

Inhibiteurs de tyrosines kinase	Site d'inhibition	Indications thérapeutiques
Imatinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR- α , PDGFR- β , DDR-1, DDR-2, CSF-1R	Tumeurs stromales gastro-intestinales
Sorafénib	VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , C-RAF, B-RAF, FLT3, c-Kit	Carcinome hépatocellulaire
Régorafénib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2, c-KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR	Tumeurs stromales gastro-intestinales ; adénocarcinome colorectal ; carcinome hépatocellulaire
Sunitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT, RET, FLT3, CSF-1R	Tumeurs stromales gastro-intestinales ; tumeurs neuro-endocrines pancréatiques
Pazopanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR-1, FGFR-3, LTK, LCK, c-FMS	Tumeurs stromales gastro-intestinales
Erlotinib	EGFR	Adénocarcinome pancréatique**
Cabozantinib	MET, VEGFR-2, RET	Carcinome hépatocellulaire*

*Indications potentielles et non validées par une autorisation de mise sur le marché ; **non remboursé.

il n'est pas rare qu'une réduction de la dose voire un arrêt du traitement soit nécessaire en raison d'effet indésirable. Tout cela plaide pour le développement d'une posologie personnalisée afin d'optimiser le traitement par ITK.

Fenêtre thérapeutique

Un moyen d'optimiser le traitement consiste en une surveillance thérapeutique des médicaments afin d'adapter la posologie. La très grande fréquence des effets indésirables et l'allongement de la survie suggèrent que les ITK ont une fenêtre thérapeutique étroite. La fenêtre thérapeutique est la plage de concentration plasmatique dans laquelle le médicament est efficace et n'entraîne pas d'effet indésirable grave. Ainsi l'effet d'un traitement peut être schématisé comme sur la *figure 1* avec deux frontières. Dans la situation idéale, la concentration plasmatique d'un médicament doit être maintenue à l'intérieur de ces limites inférieure (seuil d'efficacité) et supérieure (seuil de toxicité). Ces limites sont spécifiques à chaque médicament. Dans les traitements avec une fenêtre thérapeutique étroite, la surveillance thérapeutique médicamenteuse a pour objectif d'aboutir à un traitement plus adapté avec plus d'efficacité et moins d'effets secondaires. Cette stratégie est déjà largement diffusée dans d'autres spécialités (*i.e.* les antiépileptiques, les antibiotiques et les immunosuppresseurs chez les transplantés) [2]. Cette procédure reste relativement nouvelle en cancérologie digestive et non encore standardisée [3, 4].

/// Les inhibiteurs de tyrosines kinases présentent une grande variabilité inter-individuelle (de l'ordre de 30 à 35 %) et une fenêtre thérapeutique étroite ///

Le principe consiste à débiter le médicament à une dose standard. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique des concentrations plasmatiques du médicament est mesurée. Si la concentration plasmatique d'un patient est en dessous de la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, la dose quotidienne de médicament peut être augmentée pour atteindre une efficacité plus élevée. Dans le cas où la concentration plasmatique est trop élevée, la dose de médicament peut être diminuée pour protéger le patient des effets secondaires graves. Si la concentration plasmatique se situe à l'intérieur des limites supérieure et inférieure et que le patient ne souffre pas d'effets secondaires graves, aucune modification posologique n'est requise. Le principal inconvénient de cette stratégie réside dans le fait que le patient commence le traitement à une dose standard. Les patients ayant des taux plasmatiques supérieurs à la limite supérieure à la dose initiale standard peuvent déjà présenter des effets secondaires graves au moment du dosage. Cet inconvénient pourrait dans un futur proche être évité par le développement de modèle prédictif. Ces modèles seront nécessaires car plusieurs facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique d'un médicament, comme les caractéristiques du patient (âge, sexe, indice de masse corporelle), la variabilité génétique (polymorphismes nucléotidiques simples dans les transporteurs de médicaments et les enzymes métabolisantes), les habitudes de vie (dont le régime alimentaire), la fonction des organes (reins et la fonction hépatique notamment), les facteurs liés à la maladie (ascite, perte de poids, sarcopénie, cachexie) et l'utilisation de la co-médication [5].

Dans l'attente de ces modèles prédictifs, certaines équipes ont proposé une attitude « crescendo » d'introduction, notamment avec le régorafénib. Grothey *et al.* proposaient un schéma avec des doses croissantes en débutant le régorafénib à la dose de 80 mg/jour la première semaine

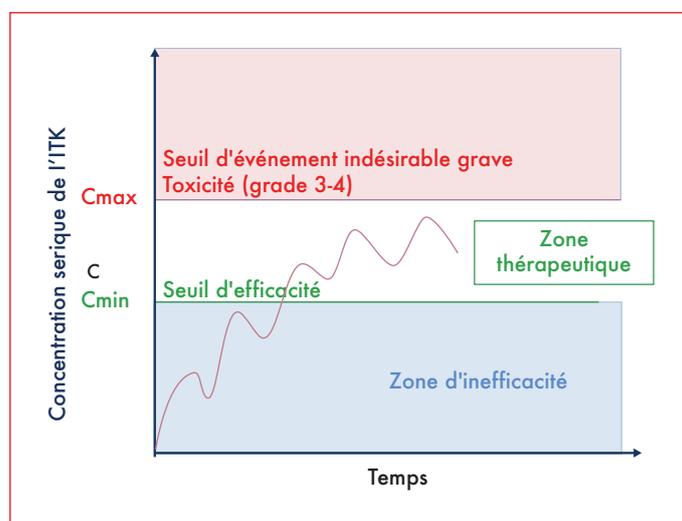


Figure 1 • La fenêtre thérapeutique étroite des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) : zone de concentration dans laquelle les variations de concentration du médicament dans l'organisme permettent de maintenir une efficacité thérapeutique sans entraîner d'effets toxiques graves.

et en augmentant à la dose de 120 mg/jour puis 160 mg/jour les semaines 2 et 3, alors que la dose validée était 160 mg/jour pendant 3 semaines sur 4 [6, 7]. Cette stratégie a été récemment validée dans l'étude de phase II REDOS.

/// En raison des effets indésirables potentiels, la prescription des inhibiteurs de tyrosines kinases nécessite un suivi rapproché ///

En revanche, certains effets indésirables ne doivent pas être considérés comme une toxicité limitante si ceux-ci sont contrôlés car ils peuvent servir de marqueur d'exposition au médicament ou d'efficacité. À ce titre, nous citerons principalement l'hypertension artérielle qui est induite par l'inhibition de la tyrosine kinase VEGFR. Les patients atteints d'un cancer du rein, traités par sunitinib et ayant développé une hypertension artérielle, présentaient une augmentation moyenne de leur survie globale de 7,2 mois, comparativement aux patients qui ne développaient pas d'hypertension artérielle [8]. Un autre exemple est la survenue d'éruptions cutanées chez des patients cancer du poumon avec l'erlotinib [9].

/// Certains effets indésirables ne doivent pas être considérés comme une toxicité limitante si ceux-ci sont contrôlés car ils peuvent servir de marqueur d'exposition au médicament ou d'efficacité ///

L'aire sous la courbe, la dose et l'index thérapeutique

L'activité et la toxicité de l'ITK sont proportionnelles à l'aire sous la courbe (Area Under Curve ou AUC). Beaucoup de ces molécules ont un index thérapeutique étroit et sont souvent toxiques à la dose thérapeutique. *Il est important d'obtenir une AUC dans la cible car si l'AUC est trop faible, le médicament ne sera pas efficace, et si l'AUC est trop élevée, le médicament sera plus toxique et pas plus efficace.* Deux autres variables pharmacocinétiques sont importantes, le volume de distribution et la clairance de la substance active. Le volume de distribution (Vd) reflète le volume dans lequel le médicament est dilué. Ce n'est pas une variable physiologique et pourrait être plus élevé que le volume corporel lui-même, si le médicament a une forte affinité pour les tissus. Un médicament qui est très hydrophile et reste dans le plasma aura un Vd proche du volume total intravasculaire (5 à 8L), alors qu'un médicament très lipophile restera hors du plasma et aura un Vd beaucoup plus important. Le sunitinib par exemple a un Vd qui a été évalué à 2 230 litres. La clairance reflète le volume de plasma éliminé de la substance active par la durée.

/// L'activité et la toxicité des inhibiteurs de tyrosines kinases sont proportionnelles à l'aire sous la courbe qui ne doit être ni trop faible (risque d'inefficacité) ni trop élevée (risque de toxicité) ///

La demi-vie est le temps nécessaire pour éliminer la moitié du médicament. Évaluer précisément l'AUC pour chaque patient nécessiterait de nombreux échantillons, ce qui n'est pas faisable en routine. La pharmacocinétique de population par modélisation paramétrique ou non paramétrique permet d'extrapoler les paramètres pharmacocinétiques à partir d'une seule mesure pour les ITK. Actuellement, des modèles pharmacologiques validés existent pour l'imatinib, le sorafénib et le sunitinib, permettant de réaliser en pratique courante le suivi pharmacologique des patients [10].

/// Le suivi pharmacologique est aujourd'hui possible en pratique courante pour l'imatinib, le sorafénib et le sunitinib ///

Les différents phénomènes impliqués dans la pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosines kinases (la biodisponibilité, l'absorption, la chirurgie, rôle des inhibiteurs de la pompe à protons et les interactions médicamenteuses)

La plupart des ITK ont une biodisponibilité variable. La biodisponibilité reflète la fraction de la substance active qui reste effectivement inchangée dans le compartiment sanguin systémique. Cela peut varier énormément selon les individus, car un médicament administré par voie orale traverse les différentes barrières intestinales par réabsorption passive et/ou active, puis est exposé au métabolisme hépatique avant d'atteindre sa cible potentielle. La référence reste toujours l'injection intraveineuse. La biodisponibilité est une source majeure de variation pharmacocinétique inter-individuelle [11]. Lorsque la biodisponibilité moyenne d'une substance active est élevée et proche de 100 %, il existe très peu de variations inter-individuelles. En revanche, une très faible biodisponibilité conduit à une variation importante de l'AUC : une personne ayant 25 % de biodisponibilité a une AUC 5 fois plus élevée qu'une personne ayant une biodisponibilité de 5 %. Les ITK présentent une biodisponibilité faible et inférieure à 30 %, ce qui explique les grandes variations inter-individuelles.

/// Les inhibiteurs de tyrosines kinases présentent une biodisponibilité faible et inférieure à 30 %, ce qui explique les grandes variations pharmacocinétiques inter-individuelles ///

L'absorption repose également sur la liposolubilité d'un médicament. Un médicament liposoluble traverse différentes membranes avec une diffusion passive. Une vigilance est nécessaire car cette voie est saturable. Ainsi, lorsque le dosage donné est trop élevé, les transporteurs ne peuvent pas réabsorber tout le médicament, entraînant une diminution de la biodisponibilité globale. Hornecker *et al.* ont montré que les transporteurs du sorafénib sont saturables [12]. La résultante de cela est que sur une posologie biquotidienne, l'AUC est presque la même avec une dose de 800 mg par jour en une prise qu'avec une dose de 1 600 mg. En conséquence, le fractionnement de la prise permet d'améliorer l'AUC du médicament et il a ainsi été mis en évidence que 400 mg trois fois par jour de sorafénib génèrent une AUC plus élevée que 800 mg deux fois par jour [12].

/// Le fractionnement de la prise permet d'améliorer l'aire sous la courbe du médicament ///

Une gastrectomie entraîne une diminution de la biodisponibilité des ITK. Pavlovsky *et al.* ont rapporté le cas d'un patient obèse traité par 400 mg d'imatinib par jour qui a présenté une baisse de sa concentration plasmatique d'imatinib de 50 % après une gastrectomie [13]. Des cas similaires ont été décrits après une chirurgie bariatrique.

/// Une gastrectomie ou une chirurgie bariatrique entraînent une diminution de la biodisponibilité des inhibiteurs de tyrosines kinases ///

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont largement utilisés et la prévalence de prescription en oncologie digestive est estimée entre 20 % et 55 % [14]. Il a été mis en évidence que le pazopanib présentait une biodisponibilité très faible chez les patients recevant simultanément de l'ésoméprazole. Cela s'explique en partie par le fait que le pazopanib est plus polarisé à l'état alcalin et donc plus hydrophile. La liposolubilité permet aux molécules de passer facilement à travers différentes membranes permettant leur absorption par diffusion passive. Après un pH gastrique à 4,0, le pazopanib montre une très faible solubilité. De même, il a été mis en évidence que les patients traités par un inhibiteur de la pompe à protons et par le sunitinib présente une survie globale moins bonne [15]. Ainsi, il est recommandé de ne pas prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons ou des anti-H2 en association à un traitement par le sunitinib ou le pazopanib. L'imatinib, le sorafénib et le vémurafénib n'ont pas montré de changement majeur de leur exposition lorsqu'ils sont administrés avec un inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-H2, probablement parce qu'il y a peu de différence d'absorption à pH acide ou basique. Il est néanmoins recommandé que les inhibiteurs de la pompe à protons ou les anti-H2 soient pris au moins 10 heures avant ou 2 heures après la prise

de l'ITK, afin d'avoir un pH gastrique normal à chaque prise du médicament.

/// Il est recommandé de ne pas prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou anti-H2 concomitamment au sunitinib ou au pazopanib et de prendre les IPP et anti-H2 au moins 10 heures avant ou 2 heures après la prise pour les autres inhibiteurs de tyrosines kinases ///

La plupart des ITK sont trop hydrophobes dans leur forme active pour être éliminés par les glomérules et excrétés dans les urines. La plupart d'entre eux nécessitent d'abord une métabolisation. La substance active est modifiée par les cytochromes. Le métabolite obtenu est excrété par les voies biliaires ou via les voies urinaires. Le cytochrome P 3A4 (CYP 3A4) est un cytochrome majeur de nombreux métabolismes et représente 30 % de la masse totale des cytochromes. Certains médicaments dont les ITK interagissent par inhibition ou induction de ce cytochrome, et donc augmentent ou diminuent respectivement l'exposition au médicament. Certaines interactions sont bien connues, comme les interactions avec les antirétroviraux qui sont des inhibiteurs puissants, ou les antiépileptiques (barbituriques) qui sont de puissants inducteurs. Les glucocorticoïdes, par exemple, sont largement utilisés et induisent l'expression de CYP 3A4.

/// Il existe des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de tyrosines kinases et les inducteurs (antiépileptiques) ou inhibiteurs (antirétroviraux) du cytochrome P 3A4 ///

Les erreurs à éviter dans l'utilisation des inhibiteurs de tyrosines kinases

Prise à jeun ou pendant le repas

Le pH de l'estomac est de 1,2 pendant le sommeil et de 3,5 après un repas. La richesse en graisse d'un repas modifie également la vidange gastrique, qui est retardée par la sécrétion de cholécystokinine dans le duodénum lorsque les lipides et les protéines quittent l'estomac. Le pazopanib, administré pendant un repas, présente une exposition deux fois plus élevée que lorsqu'il est pris à jeun. La biodisponibilité d'un médicament ingéré pose un problème de variation intra-individuelle, car les patients varient leur alimentation, et notamment la quantité de graisse ingérée.

Judson *et al.* ont montré dans une étude rétrospective que l'exposition à l'imatinib diminuait lorsqu'elle était administrée de façon chronique avec le même dosage [16]. Une explication émise serait que l'imatinib augmente l'expression d'une pompe d'efflux. Un phénomène similaire a été mis en évidence pour le sorafénib où

l'absorption chronique du médicament est réduite au fil du temps chez les patients traités pour un carcinome hépatocellulaire métastatique [17]. Ainsi, il est recommandé de réaliser un dosage pharmacologique à progression lorsque le traitement est bien toléré afin de chercher une sous-exposition.

/// L'exposition à l'imatinib et au sorafénib, donnés à la même dose, diminue avec le temps. En cas de progression sous ces inhibiteurs de tyrosines kinases, il est recommandé de réaliser un dosage pharmacologique ///

Heure de la prise

Une étude animale a identifié que la concentration du sunitinib est deux fois supérieure lorsque le traitement est pris à 20h00 au lieu de 8h00. Chez les patients, une baisse de la concentration du sunitinib de 25 % a été observée lorsque le médicament est administré le matin par rapport à 18 heures. Ainsi il est recommandé de donner le sunitinib le soir afin d'avoir une concentration optimale du médicament et de ne pas changer l'horaire de prise.

/// Il est recommandé de donner le sunitinib le soir et de ne pas changer l'horaire de prise ///

Observance

L'observance est un problème souvent sous-estimé chez les prescripteurs, notamment en ce qui concerne les médicaments oraux. Les raisons de la non-observance sont multiples. Jabbour *et al.* les ont résumées en trois catégories (*tableau 2*) : le traitement, le patient et le prescripteur [18].

Plusieurs interventions entre le soignant et le soigné pourraient améliorer l'adhérence du patient. Une bonne communication et une éducation thérapeutique du patient, y compris l'explication des événements indésirables attendus et l'attitude quand ils se produisent est essentielle. Il est également important de simplifier la prescription autant que possible en limitant la polymédication. L'implication d'autres professionnels de santé pourraient être envisagée. À titre d'exemple, nous pouvons citer les pharmaciens qui jouent déjà un rôle important dans la détection des effets secondaires et dans l'éducation thérapeutique de certaines maladies. Une attention particulière doit être accordée aux personnes de plus de 75 ans, plus à risque.

La sarcopénie

Une cause fréquente de variation de la distribution des ITK est la variation inter-individuelle de la masse grasse.

TABEAU 2 • Les motifs de la non-observance, adaptés de Jabbour *et al.* [18].

Catégories	Motifs
Le traitement	
	Effets secondaires
	Coût
	Schéma thérapeutique complexe
	Présence d'un traitement concomitant
	Absence de bénéfice immédiat
Le patient	
	Manque de compréhension du traitement
	Manque de compréhension de la maladie
	Facteurs psychologiques
	Faible niveau d'alphabétisation
	Manque de soutien psychologique (entourage)
	Croyance religieuse
	Croyances culturelles
	Difficultés physiques
	Âge de moins de 40 ans ou plus de 75 ans
	Utilisation de médecine alternative
Le prescripteur (fournisseur de soins de santé)	
	Manque de relation médecin/patient
	Mauvaise communication avec le prescripteur
	Échec du choix du patient pour la thérapie orale
	Perte de confiance

L'âge, la dénutrition, la sarcopénie ou l'obésité affecte la masse grasse. La sarcopénie s'est avérée être un facteur majeur de toxicité chez les patients traités par le sunitinib ou par le sorafénib [19]. Une vigilance particulière doit être mise en place chez les patients traités avec un ITK et présentant deux facteurs de risque tels une sarcopénie et un indice de masse corporelle (IMC) < 25.

Le patient obèse

Très peu de données ont été rapportées sur l'utilisation des ITK chez les patients obèses. Desai *et al.* ont rapporté le cas d'un patient avec un indice de masse corporelle de 47 kg/m² et traité par sunitinib à la dose de 50 mg par jour [20]. Les concentrations observées étaient environ 70 % inférieures à l'exposition moyenne rapportée dans la littérature. Ces constatations faites avec le sunitinib ne sont pas généralisables avec tous les ITK car une exposition plasmatique normale a été rapportée chez le patient obèse avec l'imatinib. Une vigilance particulière est recommandée chez le patient obèse avec surveillance pharmacologique

/// Une vigilance et un suivi pharmacologique doivent être mis en place chez les patients présentant une sarcopénie et un indice de masse corporelle < 25 (risque de toxicité) et chez les patients obèses (risque d'inefficacité) ///

Le millepertuis, la curcumine et le fénofibrate

Le cytochrome P 3A4 (CYP 3A4) joue un rôle majeur dans le catabolisme des ITK. Les raisins et le millepertuis sont connus pour leur interaction avec le CYP3A4. Certaines épices peuvent également avoir un effet. La curcumine est recommandée dans des régimes de prévention du cancer. Il a été démontré que la curcumine est un puissant inducteur du CYP 3A4. Par conséquent, la curcumine devrait être évitée dans un régime quotidien pour n'importe quel patient traité par un ITK. Le fénofibrate, qui est un médicament largement prescrit pour la réduction des triglycérides, est également un inducteur très puissant du CYP3A4 et doit être évité en association à un ITK.

/// La curcumine et le fénofibrate, puissants inducteurs du CYP 3A4, doivent être évités chez les patients traités par un inhibiteur de tyrosines kinases ///



TAKE HOME MESSAGES

- Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont des molécules anti-cancéreuses orales validées en oncologie digestive.
- Les ITK présentent une grande variabilité inter-individuelle (de l'ordre de 30 à 35 %) et une fenêtre thérapeutique étroite.
- En raison des effets indésirables potentiels, leur prescription nécessite un suivi rapproché.
- Un suivi pharmacologique est validé pour plusieurs molécules (imatinib, sorafénib, sunitinib) et permet une optimisation thérapeutique et une posologie personnalisée afin d'optimiser le traitement.
- Plusieurs facteurs modifient l'effet du traitement dont le fractionnement de la prise, une gastrectomie, une chirurgie bariatrique, la prise concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons et certaines interactions médicamenteuses.

Conclusion

Les ITK présentent une efficacité anti-tumorale reconnue en oncologie digestive et justifient une vigilance particulière en raison de leur modalité de prise. Leur fenêtre thérapeutique est étroite. La posologie peut être optimisée avec une surveillance pharmacologique et une information doit être faite aux patients sur les erreurs à ne pas commettre.

Liens d'intérêts :

O. Mir : participation à des essais cliniques en tant qu'investigateur principal et co-investigateur : Bayer (sorafénib) ; orateur ou consultant pour Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Blueprint Medicines, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Lundbeck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Vifor Pharma ; R. Coriat a été orateur ou consultant pour Bayer, Amgen, Roche, Keocyt, Sanofi, Ipsen, Novartis, Pfizer.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci* 2004 ; 1(2) : 101-15.
- 2 • Hvidberg EF, Dam M. Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1976 ; 1(3) : 161-88.
- 3 • McMahon G, O'Connor R. Therapeutic drug monitoring in oncology: Does it have a future? *Bioanalysis* 2009 ; 1(3) : 507-11.
- 4 • Beumer JH. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. *Clin Pharmacol Ther* 2013 ; 93(3) : 228-30.
- 5 • van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: A clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014 ; 15(8) : e315-326.
- 6 • Grothey A, Marshall JL, Seery TE. Current Options for Third-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO* 2016 ; 14 (Suppl. 3) : 6-15.
- 7 • Marshall JL. Current Options for Third-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO* 2016 ; 14(3 Suppl 3) : 1-5.
- 8 • Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26(22) : 3743-8.
- 9 • Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 92(4) : 503-10.
- 10 • Cabel L, Blanchet B, Thomas-Schoemann A, et al. Drug monitoring of sunitinib in patients with advanced solid tumors : a monocentric observational French study. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; 32(1) : 98-107.
- 11 • Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption : implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 60(6) : 601-7.
- 12 • Hornecker M, Blanchet B, Billemont B, et al. Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors : a population model. *Invest New Drugs* 2012 ; 30(5) : 1991-2000.
- 13 • Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD, Beumer JH, Rogel S, Pavlovsky S. Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy* 2009 ; 29(9) : 1152-6.
- 14 • Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: Is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 92(2) : 203-13.
- 15 • Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with

advanced or metastatic renal cell cancer? *J Oncol Pharm Pract* 2015 ; 21(3) : 194-200.

16 • Judson I, Ma P, Peng B, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: A retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005 ; 55 (4) : 379-86.

17 • Arrondeau J, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2012 ; 30(5) : 2046-9.

18 • Jabbour E, Saglio G, Radich J, Kantarjian H. Adherence to BCR-ABL Inhibitors: Issues for CML Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012 ; 12 (4) : 223-9.

19 • Huillard O, Boissier E, Blanchet B, et al. Drug safety evaluation of sorafenib for treatment of solid tumors: Consequences for the risk assessment and management of cancer patients. *Expert Opin Drug Saf* 2014 ; 13(5) : 663-73.

20 • Desar IME, Burger DM, Van Hoesel QGCM, Beijnen JH, Van Herpen CML, Van der Graaf WTA. Pharmacokinetics of sunitinib in an obese patient with a GIST. *Ann Oncol* 2008 ; 20(3) : 599-600.