

L'INTERET DU SUIVI THERAPEUTIQUE DANS LES THERAPIES CIBLEES

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

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

Les premières thérapies ciblées orales sont apparues au début des années 2000 et ont connu un essor considérable. En effet en 2015, un traitement anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées⁷³. Elles constituent une nouvelle classe thérapeutique dans les traitements anti tumoraux et sont venues compléter un arsenal thérapeutique limité, jusqu'alors essentiellement composé d'agents cytotoxiques non spécifiques majoritairement administrés par voie parentérale⁷³⁻⁷⁵. Les thérapies ciblées orales s'inscrivent dans une stratégie de « médecine de précision ». Ces nouveaux traitements sont développés dans le but de bloquer des anomalies moléculaires identifiées dans la tumeur afin d'annihiler les différents mécanismes de l'oncogenèse⁷⁴. Ce changement de paradigme dans la prise en

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

2. Notions économiques

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

En 2014, les remboursements⁷³ relatifs aux thérapies ciblées se sont élevées à hauteur de :

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

Le coût important de ces thérapies plaide pour le développement de nouvelles stratégies permettant d'améliorer le bénéfice clinique tout en réduisant l'occurrence d'évènements indésirables en optimisant les schémas posologiques⁷⁶.

3. Relation concentrations effet des thérapies ciblées

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

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

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

efficacité optimale et une toxicité réduite du sunitinib⁷⁹. Des taux résiduels supérieurs à 1,5 ng/ml sont associés à un risque accru de perfusion pleurale avec le dasatinib⁸⁰. Lacy et al. ont comparé l'exposition moyenne au cabozantinib lorsqu'il est administré à 60 mg par rapport à des expositions moyennes à 40 et 20 mg. Ils ont ainsi démontré que des expositions plasmatiques plus faibles en relation avec l'administration de doses plus faibles étaient associées à un risque plus élevé de progression de la maladie ou de décès, tandis qu'une exposition élevée au médicament était associée à un risque plus important d'apparition d'effets indésirables⁸¹. En parallèle, Sternberg et al. ont démontré qu'une augmentation de la C_{min} de pazopanib était associée à une amélioration de la survie sans progression⁸². Inversement, pour d'autres thérapies ciblées comme l'erlotinib ou le gefitinib, les études n'ont pas réussi à prouver une telle relation entre l'exposition au médicament et les résultats cliniques⁸³.

En raison de cette relation concentration-effet, l'augmentation de l'exposition est aussi liée à un plus grand risque de développer des effets indésirables potentiellement sévères. Des études complémentaires en situation de « vie réelle » ont permis de confirmer les relations PK/PD d'un grand nombre d'autres thérapies ciblées orales. Au-delà de ces relations, il a été souvent possible de préciser la fenêtre thérapeutique des diverses thérapies ciblées orales aujourd'hui présentes sur le marché⁷⁵; c'est-à-dire d'identifier le niveau d'exposition, le plus souvent représenté par un taux résiduel associé à un bénéfice clinique sans entraîner de toxicités préjudiciables pour le patient. Cette connaissance quasi-exhaustive des cibles thérapeutiques ouvre la voie à des stratégies d'individualisation des posologies par la connaissance des paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient, ces paramètres permettant de recalculer si besoin une dose pour atteindre un niveau d'exposition cible à un instant-t.

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

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

Elles sont généralement développées en dose unique (« flat-dose ») suite à des études d'escalade de doses effectuées lors d'essais cliniques de phase I, impliquant uniquement une petite population de patients hautement sélectionnés, homogènes, avec peu de comorbidités et un contrôle strict des co-médications et de l'hygiène de vie. Cependant, en situation de vie réelle, la population de patients est bien plus hétérogène (âge, taille, poids, sexe, polymorphismes, comorbidités, multiples co-médications incluant la phytothérapie⁸⁴ ...).

Ainsi, au final, seuls 45% des patients traités par thérapies ciblées orales seraient correctement exposés, 17% seraient surexposés et 38% seraient sous exposés⁸⁵.

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

a. Sources de variabilité interindividuelle

i. L'observance

L'observance est définie selon l'OMS, comme la concordance entre le comportement d'une personne vis-à-vis des recommandations d'un soignant⁸⁶.

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

Aujourd'hui, les problèmes de non-observance ou de mésusage sont réels et fréquents⁷⁵. Murphy et al. ont rapporté qu'après 5 ans de traitement par tamoxifène, l'observance varie de 41 à 72 % avec 31 à 60% d'arrêts de traitement et 31 à 73% de discontinuité dans les prises⁸⁹. Il en va de même pour l'imatinib dont la non observance a été évaluée à hauteur de 33% dans l'étude ADAGIO⁹⁰.

Les causes de la non-observance sont multiples. A ce jour, plus de 700 déterminants sont répertoriés et peuvent entrer en jeu dans le phénomène d'observance d'un traitement au long cours. Ces différents déterminants ont été classés en 5 grandes catégories par l'OMS à savoir : les déterminants liés au patient, au traitement, au contexte clinique, au contexte socio-économique ou encore au système de soins⁹¹.

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

La problématique de l'observance face à ces traitements de nouvelle génération est donc réelle et peut avoir des répercussions sur l'efficacité du traitement ainsi que sur la survie globale des patients⁷⁴. On estime qu'à partir de 10% de non-observance (soit 3 oublis de prise sur un traitement de un mois), l'effet sur la probabilité de réponse moléculaire majeure est

délétère. Au-delà de l'observance stricte, le mésusage (par exemple ne pas respecter une modalité d'administration par rapport à la prise alimentaire) peut également, dès lors que la biodisponibilité orale des médicaments concernés peut-être affectée, se traduire par des fluctuations notables dans les niveaux d'exposition et occasionner ainsi une sortie de zone thérapeutique⁹⁰.

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

Dans l'étude ADAGIO⁹⁰ il a été mis en évidence que les patients présentant un manque d'efficacité clinique avaient un taux de non observance significativement supérieur aux patients dont la réponse clinique était correcte ($23.2 \pm 23.8\%$ vs $7.3 \pm 19.3\%$; $p < 0.005$).

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

Yanamandra et al. ont quant à eux évalué l'évolution du rapport BCRABL / ABL dans la leucémie myéloïde chronique en fonction de l'observance. Leurs résultats ont montré l'existence d'une relation significative entre la réponse moléculaire majeure et l'observance⁸⁷. Ce lien entre observance et efficacité est confirmé par Haque et al.⁹² qui ont démontré que dans la leucémie myéloïde chronique, le taux de progression vers une crise blastique ainsi que le taux de mortalité, étaient significativement plus faibles chez des patients présentant un meilleur profil d'observance (HR : 0.07 [95% CI 0.03-0.19 si MPR $> 90\%$] et HR : 0.70 [95% CI 0.02-0.21 si MPR $< 90\%$]).

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

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

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

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

En parallèle, de nouveaux médicaments toujours plus innovants sont développés afin de pallier les problèmes d'observances. Ainsi, le premier médicament « intelligent » connecté a été récemment approuvé par la FDA aux USA, permettant le suivi de traitement chez des patients schizophréniques⁷⁴.

ii. Absorption

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

La résorption orale implique des phénomènes de transports membranaires mettant en jeu des transporteurs passifs et actifs. Selon la posologie du traitement, un phénomène de saturation des transporteurs peut être observé, entraînant une modification biodisponibilité⁸³. Hornecker et al, ont montré que la division de la dose quotidienne de sorafénib en trois ou quatre prises distinctes augmenterait significativement l'AUC par rapport à un schéma posologique standard de deux prises par jour (i.e., 101.7 vs 81.6 mg/L.h pour 400mg Q8h et 600mg Q12h respectivement ; 131.6 vs 91.5 mg/L.h pour 400 mg Q6h et 800 mg Q12h, respectivement)⁹³. Concernant le pazopanib, Yu et al. ont démontré que les concentrations résiduelles pour une posologie de 400mg deux fois par jour étaient 75 % plus élevées que celles retrouvées avec une posologie de 800 mg une fois par jour (39 vs 22 mg/L), avec une AUC 59 % plus élevée (1056 vs 665 mg.h/L)⁹⁴.

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

La plupart des ITK ont des propriétés faiblement basiques⁹⁵ et doivent être solubilisées dans l'estomac (pH≈1-3) avant d'être absorbées et de traverser la membrane gastro-intestinale. Toutefois, la diminution de sécrétion d'acide gastrique faisant suite à la gastrectomie, provoque une augmentation du pH gastrique, nuisant à la solubilisation des ITK et réduisant par conséquent leur biodisponibilité orale. Yoo C et al.⁹⁶ ont démontré dans une étude que les taux résiduels d'imatinib (Cmin) étaient significativement plus faibles chez des patients ayant subi une gastrectomie majeure (942 ± 330 ng/mL ; n =18) en comparaison à ceux ayant subi une résection gastrique ou n'ayant pas fait l'objet de chirurgie gastrique ($1\ 393 \pm 659$ ng/mL ; n = 74 ; P =0.002). En parallèle, Kim et al. ont montré que l'AUC (0-12h) du nilotinib dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales de l'estomac (GIST) était également significativement plus faible chez les patients ayant subi une gastrectomie majeure (totale ou subtotale) ($8\ 526 \pm 7\ 869$ h µg/L contre $15\ 930 \pm 5\ 759$ h µg/L, P = 0.014)⁹⁷.

Enfin, la Permeability-glycoprotein (P-gp, mieux connue sous le nom de multidrug resistance protein 1 (MDR1), appartenant à la sous-famille B1 de transporteurs ATP-binding cassette (ABCB1)) généralement associée à des phénomènes de résistance aux médicaments⁸³, peut également modifier la biodisponibilité orale des inhibiteurs tyrosine kinase.

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

Judson et al., ont indiqué qu'un traitement à long terme par imatinib pourrait entraîner une diminution de l'exposition à ce même médicament. Cette diminution serait en partie expliquée, par une augmentation de l'expression intestinale de la P-gp entraînant une réduction de la biodisponibilité ainsi qu'une augmentation de 33 % de la clairance biliaire⁹⁸. De même, Arrondeau et al, ont montré un phénomène similaire avec le sorafénib qui présente une diminution de l'exposition (AUC) au fil du temps (43.0 vs. 60.3 mg/L.h, p=0.008), très probablement en raison d'une surexpression de la P-gp⁹⁹.

En parallèle, Makhtar et al. ont observé que des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) du SLC22A1 peuvent également avoir un impact sur la résistance et/ou la bonne réponse à l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique¹⁰⁰. Avec le sunitinib, les polymorphismes génétiques affectant les pompes d'efflux entraînent un risque plus élevé de toxicité liée au traitement en raison d'une biodisponibilité orale accrue¹⁰¹.

iii. Distribution

Les ITK sont fortement liées aux protéines plasmatiques⁷⁵, notamment à l'albumine (95%) et à l' α -1- glycoprotéine acide (AGP)^{83,102}. Contrairement à l'albumine, l' α -1- glycoprotéine acide se lie spécifiquement aux molécules basiques¹⁰³. Seule la fraction libre du médicament sera distribuée dans l'organisme et pourra être responsable ou non d'un effet thérapeutique. Il convient de noter que l'équilibre entre la fraction libre et la fraction liée aux protéines plasmatique est réversible et suit une loi d'action de masse⁸³. Gambacorti-Passerini et al. ont démontré que la liaison du STI571, un inhibiteur de ABL, à l' α -1- glycoprotéine acide était responsable d'une diminution de sa capacité à bloquer la division cellulaire et à inhiber l'activité de la kinase Bcr-Abl. Cependant, un phénomène de compétition avec une autre molécule sur le même site de liaison pourrait augmenter la fraction libre de STI571 et ainsi son effet sur l'inhibition de Bcr-Abl¹⁰³.

Toutefois, les effets pharmacodynamiques résultant de la modification des fractions libres et liées se trouve contrebalancés par une hausse de la clairance des traitements qui voient leur fraction libre augmenter⁸³. Tod et al. ont montré que l'hypoalbuminémie était associée à la fois à une hausse de la fraction libre du traitement dans le plasma, ainsi qu'à une augmentation de la clairance, sans qu'il y ait actuellement de preuve que ces modifications puissent avoir un impact significatif sur la pharmacodynamie¹⁰⁴.

Les paramètres physiques comme la composition corporelle, la masse musculaire ou l'indice de masse corporelle (IMC) sont des paramètres très variables pouvant affecter la pharmacocinétique des thérapies ciblées. Par exemple, les patients sarcopéniques sont plus susceptibles de développer des toxicités liées au traitement en raison d'une masse musculaire plus faible, d'une diminution du volume de distribution et de la fixation des protéines. Huillard et al. ont démontré que les patients sarcopéniques atteints d'un cancer du rein métastatique (mRCC) ayant un IMC inférieur à 25 kg/m² et traités par sorafénib, présentaient plus de toxicités dose-limitantes (P=0.01 ; rapport de cotes = 4.1 ; IC à 95 % : (1.3-13.3)), plus de toxicités cumulées de grade 2 ou 3 (P=0.008), et plus de toxicités de grade 3 (P=0.04)¹⁰⁵ que les patients non sarcopéniques. À l'inverse, les patients obèses, en raison d'un plus grand volume de distribution et d'une diminution des pics plasmatiques, auront tendance à présenter moins d'effets indésirables, en particulier avec les molécules lipophiles^{74,83}.

iv. Métabolisme et élimination

Une majorité de thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs des protéines kinase, sont trop lipophiles pour être directement éliminées dans les urines. Ces molécules doivent d'abord être métabolisées en des composés plus hydrophiles, par des réactions enzymatiques de phase 1 ou de phase 2. La plupart des thérapies ciblées orales sont largement métabolisées par les enzymes CYP⁹⁵ et sont sujettes à une grande variabilité inter-individuelle⁷⁵. En ce qui concerne les ITK, la plupart d'entre eux sont métabolisées par le CYP3A4, à l'exception du sorafénib, métabolisé par l'UGT1A9, en plus du métabolisme par les enzymes du CYP. D'autres cytochromes tels que le CYP2D6 et le CYP2C8 peuvent contribuer de manière secondaire à la métabolisation hépatique des ITK¹⁰⁶.

Certains cytochromes comme le CYP2D6 sont très polymorphes, peuvent présenter plusieurs statuts phénotypiques (métaboliseur lent, normal, rapide)⁸³. Le tamoxifène, qui est un pro-médicament, nécessite d'être métabolisé au niveau hépatique par le CYP2D6 en un métabolite actif nommé « endoxifène » pour être pharmacologiquement actif¹⁰⁷. Il convient de noter que l'impact clinique réel du CYP2D6 sur l'efficacité du tamoxifène reste débattu¹⁰⁸. En effet, la grande variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques d'endoxifène observée pourrait être attribuée à moins de 40% au génotype CYP2D6¹⁰⁹. Comme le tamoxifène, certaines thérapies ciblées orales nécessitent d'être métabolisées pour être actives et les variations ou mutations affectant les gènes codant pour les enzymes hépatiques peuvent avoir un impact sur la concentration plasmatique du métabolite actif et, par conséquent, sur l'efficacité du traitement⁷⁵. À l'inverse, avec les ITK qui sont directement actifs, les polymorphismes génétiques peuvent être associés à des toxicités accrues. Il a récemment été suggéré que des mutations combinées sur les gènes UGT et NIR1 codant pour les facteurs de transcription PXR, pourraient expliquer les toxicités d'apparition précoce observées avec le sorafénib¹¹⁰.

b. Sources de variabilité intraindividuelle / interactions médicamenteuses

Les thérapies ciblées orales, dont les inhibiteurs tyrosine kinase, sont généralement retrouvées chez des patients âgés et polymédiqués, favorisant les risques d'interactions médicamenteuses. La problématique des interactions médicamenteuses est donc particulièrement critique. La majorité des thérapies ciblées subit un important métabolisme hépatique médiée par les cytochromes P450, notamment les CYP3A4 et 3A5 et est substrat de nombreuses pompes à efflux telle que la P-gp. Ces caractéristiques les rendent particulièrement exposées au risque d'interactions médicamenteuses et aux phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques⁷⁴.

i. Impact du pH sur la biodisponibilité

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

Physiologiquement, le pH gastrique a une valeur d'environ 1. Cependant, en présence de médicaments anti-acides, tels que des inhibiteurs de pompes à protons (IPP), cette valeur de pH peut être portée à 4, voire plus¹¹¹. Cette modification de pH impacte l'équilibre entre les formes ionisées et non ionisées des ITK dans l'estomac, et va ainsi influencer sur leur biodisponibilité. En effet lorsque le pH gastrique augmente, la plupart des ITK passe sous une forme non-ionisée et moins solubles, réduisant ainsi la biodisponibilité et l'exposition au traitement⁹⁵.

Tan et al. ont montré à travers leur étude que l'absorption du pazopanib était altérée par la co-administration d'esoméprazole (IPP) avec une diminution de l'AUC (0-24) et de la Cmax du pazopanib de l'ordre de 40 et 42 %, respectivement¹¹². L'oméprazole et la ranitidine ont d'autre part démontré un impact sur la biodisponibilité de l'erlotinib en diminuant l'AUC de 46 % et 33 % respectivement¹¹³. En outre, la prise concomitante d'esoméprazole entrainerait, de manière similaire, une diminution de la biodisponibilité du lapatinib à hauteur de 26 %¹¹⁴.

Afin d'éviter ou limiter, à moindre mesure, ce type d'interactions, Kletzl et al. ont suggéré d'espacer les prises et d'administrer les antiacides à distance (plusieurs heures avant ou après) des ITK¹¹³.

ii. Interactions médicamenteuse avec les transporteurs

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

Les transporteurs de la famille ABC (ATP-binding cassette) jouent un rôle prépondérant dans la biodisponibilité et l'exposition aux traitements. La « Permeability – glycoprotein » (P-gp ou ABCG1) et ABCG2 sont impliqués dans des mécanismes de multi-résistance aux traitements, exprimés par certains phénotypes de cellules cancéreuses⁸³.

Bien que Durmus et al. aient montré dans une revue que la plupart des ITK seraient des substrats de ABCG1 et de ABCG2¹¹⁵ et qu'ils seraient donc sujets à des interactions médicamenteuses, certains ITK seraient également des inhibiteurs ou des inducteurs de ces transporteurs ABC et pourraient ainsi moduler leur propre biodisponibilité^{98,99}.

Wind et al., ont avancé que la prise concomitante d'afatinib, qui est éliminé sans transformation par la P-gp, avec un inducteur ou un inhibiteur de la Pgp, modulerait l'exposition de l'afatinib. Cependant, la co-administration de puissants modulateurs de la P-gp n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'afatinib et le potentiel d'interaction médicamenteuse est considéré comme faible¹¹⁶.

iii. Interactions médicamenteuses au niveau des CYP450

Le métabolisme de phase 1 par l'intermédiaire des enzymes du CYP 450 est la plus importante voie de métabolisation *in vivo*⁹⁵. La plupart des inhibiteurs de la protéine kinase sont éliminés par le foie après biotransformation par le CYP 450¹¹⁷.

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

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

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

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

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

iv. Interactions liées à l'alimentation et la phytothérapie

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

Les interactions liées à la phytothérapie ainsi qu'à la prise alimentaire doivent toujours être prises en compte et être évaluées avant l'instauration d'un traitement par thérapies ciblées orales ou en cas d'apparition d'effets indésirables graves⁸³.

Van Erp et al. ont démontré que la prise concomitante de sunitinib et de jus de pamplemousse entraînait une augmentation de 11% de la biodisponibilité relative du sunitinib en raison de l'inhibition du CYP3A4 entérocytaire¹²². Parallèlement, Smith et al. ont également montré qu'en cas de co-administration avec du millepertuis, la pharmacocinétique de l'imatinib se retrouvait altérée de manière significative avec une diminution de l'exposition plasmatique de l'imatinib à hauteur de 32%. Cette réduction de l'exposition résulterait d'une diminution de l'absorption orale ainsi que d'une augmentation de la clairance avec une réduction de 29% de la C_{max} et de 21% de la demi-vie ($p < 0.01$)¹²³.

En outre, Ge et al. ont montré à travers leur étude que l'absorption concomitante de thé vert et de sunitinib était à proscrire car elle serait associée à une diminution de 50% de la C_{max} et de l'exposition (AUC) en raison de la formation d'un précipité¹²⁴.

v. Interaction avec le tabac

Selon les études réalisées par Zevin et Benowitz, le tabac pourrait agir comme inducteur des cytochromes CYP1A2, CYP1A1 et CYP2E1¹²⁵. Cette hypothèse a été confirmée par Hamilton et al., qui ont montré que l'erlotinib, métabolisé par les CYP1A2 et CYP3A4, présentait une exposition plasmatique deux fois plus faible chez les patients fumeurs en comparaison aux patients non-fumeurs¹²⁶. En outre, Hughes et al. ont proposé d'augmenter la dose d'erlotinib de 150mg QD à 300mg QD pour les patients fumant plus de 10 cigarettes par jour afin de rétablir l'exposition plasmatique au médicament et ainsi optimiser l'efficacité du traitement chez ce type de population¹²⁷.

En parallèle une autre étude visant à étudier les relations entre tabagisme et inhibiteurs tyrosine kinase a montré que les patients tabagiques traités par imatinib dans le cadre d'une GIST avaient tendance à présenter une réponse clinique diminuée en termes de survie globale et de survie sans progression en comparaison avec les patients non-fumeurs¹²⁸.

5. Quelle place pour le suivi thérapeutique en oncologie ?

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

Ce STP s'inscrit dans une démarche de développement de la médecine personnalisée dont le but est d'accroître l'efficacité clinique du traitement tout en minimisant les risques de toxicité⁷⁶.

Si aujourd'hui le STP est largement utilisé en pratique clinique de routine pour beaucoup de molécules tels que les antibiotiques (ex : aminosides, vancomycine), les immunosuppresseurs (ex : tacrolimus, ciclosporine, évérolimus) ou encore les anticonvulsivants (ex : phénytoïne, acide valproïque), son utilisation reste encore trop limitée en oncologie¹²⁹.

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

Le STP a ainsi démontré à maintes reprises son intérêt dans le domaine des thérapies ciblées orales. Concernant l'erlotinib, la mesure du ratio plasmatique erlotinib/O-desméthyl-erlotinib chez les patients atteints d'un cancer du poumon permet de prédire l'apparition d'un rash cutané, associée à une efficacité clinique¹³⁰. Pour d'autres ITK tels que l'imatinib^{77,131}, le dasatinib⁸⁰, le pazopanib¹³², le sunitinib¹³³, le sorafenib¹³⁴ ou encore le dabrafenib¹³⁵, un suivi thérapeutique a été proposée afin vérifier l'adéquation entre les concentrations plasmatiques observées et les index thérapeutiques définis.

En outre, à la vue des coûts relatifs des traitements, des études pharmaco-économiques ont démontré que le développement de stratégies d'adaptation de dose guidée par la pharmacocinétique pourrait représenter un avantage financier certain^{75,136}. Cependant, en dépit de l'ensemble de ces arguments, le suivi thérapeutique est toujours considéré comme délétère pour le marketing d'une molécule¹³⁷.

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

6. Critères nécessaires à la réalisation du suivi thérapeutique¹²⁹

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

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

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

b. Un traitement au long court

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

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

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

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

d. L'existence de relations exposition-réponse objectives

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

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

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

f. Un index thérapeutique étroit

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

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

g. Adaptations posologiques possibles

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