

Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie¹

Tyrosine kinase inhibitors in oncology

J.L. Merlin*

Présentation

Thérapie ciblée

Bien qu'elle interagisse avec des macromolécules ou des enzymes identifiées, la chimiothérapie conventionnelle agit sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales. Cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de la chimiothérapie, et contraint très souvent les thérapeutes à limiter les doses administrées. Les inhibiteurs de tyrosine kinase interfèrent avec des cibles moléculaires spécifiquement présentes sur les tissus tumoraux. Ces cibles sont principalement situées sur les cellules tumorales, mais également sur les cellules endothéliales vasculaires formant les néovaisseaux irrigant les tumeurs. Les inhibiteurs de tyrosine kinase appartiennent de fait à une nouvelle famille thérapeutique appelée "thérapie ciblée" (1, 2). Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité. Les thérapies ciblées sont également utiles pour proposer des associations avec la chimiothérapie conventionnelle ou la radiothérapie permettant d'obtenir une action additive, voire synergique, des deux modes de traitement. Il existe plusieurs approches de thérapie ciblée, incluant notamment les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase (3). Ce dossier est consacré aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

croissance. Les tyrosine kinases assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. À l'intérieur de la cellule, d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle essentiel dans la transduction du signal. L'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Parallèlement à l'activation de ces enzymes par l'intermédiaire de facteurs de croissance, l'autoactivation des tyrosine kinases liées à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse est un phénomène fréquemment observé. L'ensemble de ces éléments justifie le fait que le développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase fasse l'objet d'efforts intenses en pharmacologie anticancéreuse. Les inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent de manière compétitive (*figure 1*) sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire. Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de tyrosine kinase induisent également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique.

Principales cibles thérapeutiques

Les principales cibles ayant abouti au développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont Bcr-Abl, les récepteurs de la famille de l'*human epidermal growth factor receptor* (HER), les récepteurs au

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les tyrosine kinases sont des enzymes, qu'il s'agisse de récepteurs ou non, qui jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de

¹ © La Lettre du Pharmacologue 2008;22(2):51-62.

* Centre Alexis-Vautrin et faculté de pharmacie, EA3452, Nancy Université, Vandœuvre-lès-Nancy.

Résumé

La chimiothérapie a été une des avancées médicales principales des dernières décennies, malgré l'inconvénient majeur que constitue l'étrécissement de l'index thérapeutique des molécules utilisées. Plus récemment, les thérapies ciblées, dirigées spécifiquement contre des molécules exprimées par le tissu cancéreux, ont été proposées. Il s'agit de facteurs de croissance, de récepteurs ou encore de protéines de signalisation. Les tyrosine kinases sont des protéines impliquées très largement dans le contrôle de la prolifération. Ce dossier est consacré aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Il s'agit de molécules de faible masse moléculaire, se fixant de façon compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP du domaine catalytique des tyrosine kinases. Dans leur grande majorité, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont administrés par voie orale, pourvus d'un profil de toxicité très favorable, et peuvent être associés avec d'autres formes de chimiothérapie ou avec la radiothérapie, ou encore entre eux. Plusieurs de ces molécules sont dès à présent commercialisées, comme l'imatinib (Glivec®), l'erlotinib (Tarceva®), le lapatinib (Tyverb®), le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®) et le dasatinib (Sprycel®), et de très nombreuses molécules sont en cours d'évaluation clinique dans diverses pathologies cancéreuses.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase représentent par conséquent une classe florissante de nouvelles molécules permettant de proposer de nouvelles options thérapeutiques spécifiques. Cependant, leur utilisation n'apparaît pas sans limite, et l'apparition de résistances ou encore l'absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la cible moléculaire posent la question de l'optimisation des critères de prescription. Dans ce contexte, seules la mise en évidence et la validation de nouveaux critères de diagnostic moléculaire dans des programmes de recherche translationnelle permettront de lever ces problèmes.

Mots-clés

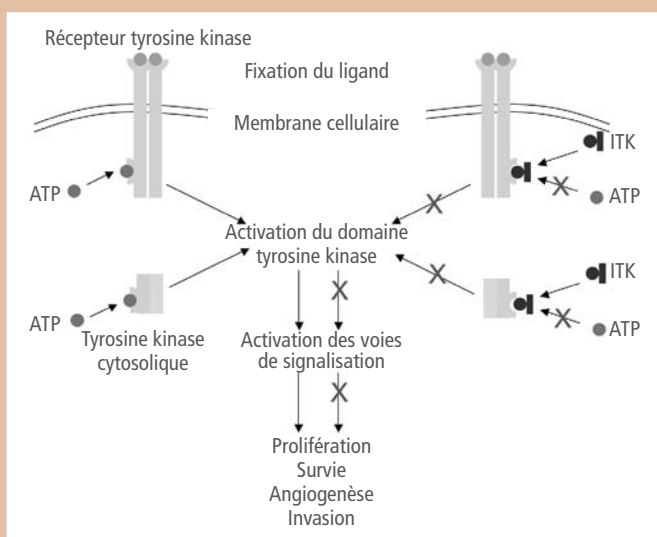
Tyrosine kinase
Thérapie ciblée
Cancer

Keywords

Tyrosine kinase
Targeted therapy
Cancer

Figure 1. Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Les tyrosine kinases sont des enzymes qui jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. À l'intérieur de la cellule, d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle essentiel dans la transduction du signal. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire. Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de tyrosine kinase induisent également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique.



platelet derived growth factor (PDGFR) et au *vascular endothelial growth factor* (VEGFR).

Dans cet article, nous présenterons les principales cibles contre lesquelles sont dirigées les thérapies ciblées basées sur l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase pourvus actuellement d'une Autorisation de mise sur le marché ou d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France, puis une série d'inhibiteurs de tyrosine kinase faisant l'objet d'essais thérapeutiques.

Cibles

Bcr-Abl

La translocation t(9;22), ou chromosome Philadelphie (Ph), est une anomalie cytogénétique caractéristique détectée dans 95 % des cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) et 15 à 30 % des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL) [4]. Cette translocation aboutit à la formation de l'oncogène Bcr-Abl par fusion du gène BCR du chromosome 22 avec la tyrosine kinase ABL du chromosome 9. Ce gène de fusion est traduit en deux formes de protéines tyrosine

kinase : p190 (Bcr-Abl) et p210 (Bcr-Abl). Il en résulte une importante dérégulation de la signalisation intracellulaire, avec une augmentation massive de la capacité de prolifération et de résistance à l'induction d'apoptose des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs. L'identification de ce défaut pathogénétique moléculaire a abouti au développement d'agents thérapeutiques, dont l'imatinib (Glivec®) est le chef de file, capables d'inhiber spécifiquement la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl (5).

Human epidermal growth factor receptors (HER)

La famille des récepteurs à l'EGF, appelée HER, comporte quatre membres : l'EGFR ou HER1, cErbB2 ou HER2, HER3 et HER4 (6). La liaison d'un ligand sur ces récepteurs est nécessaire pour provoquer la dimérisation (homo- ou hétérodimérisation) et l'autophosphorylation (7). Seul HER2 n'a pas besoin de ligand et est en permanence sous une forme permettant la dimérisation. Un fois phosphorylés, ces récepteurs activent diverses voies de signalisation

Highlights

Chemotherapy has been one of the main medical advances in the last decades, despite the very narrow therapeutic index of the cytotoxic molecules used. More recently proposed, targeted therapies are based upon the use of specific molecular abnormalities of tumor tissue. The targets are growth factors, growth factor receptors or signalling proteins. Tyrosine kinases are proteins which are widely implicated in tumor proliferation control. This paper is devoted to tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase inhibitors are small molecular weight molecules that bind competitively to the ATP-binding catalytic site of tyrosine kinases. Tyrosine kinase inhibitors can be given orally, have limited nonspecific toxicities and can be associated with conventional chemotherapy and radiotherapy. Many of these molecules are now commercialised as imatinib (Glivec®), erlotinib (Tarceva®), lapatinib (Tyverb®), sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®) and dasatinib (Sprycel®) or are being clinically extensively studied in many cancer types. Tyrosine kinase inhibitors therefore represent a rapidly expanding new class of therapeutic molecules enabling new specific therapeutic alternatives and options. However, their use does not appear limitless and the occurrence of resistance as well as the lack of therapeutic response despite controlled expression of the molecular target raise the problem of the optimisation of prescription criteria. In such a context, discovery and validation of innovative molecular diagnostic and response predictive markers within translational research programs would overcome this problem.

intracellulaires, dont les deux principales sont la voie Raf/Ras/MAP kinase et la voie PI3 kinase/AKT (figure 2). Cette signalisation est impliquée dans de nombreux processus néoplasiques comme la progression dans le cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la motilité cellulaire, l'invasion. Ces voies de signalisation activent également la production de VEGF, qui est l'élément clé de l'induction de l'angiogenèse (8). La dérégulation de la signalisation issue des récepteurs HER est impliquée dans l'oncogenèse (9). Des mutations aboutissant à une activation constitutive ou à la surexpression des récepteurs sont retrouvées dans de nombreuses formes de cancer, parmi lesquelles les cancers du sein, des poumons, des ovaires et des reins. Ces mutations sont associées à des formes plus agressives des tumeurs (9). Des surexpressions de l'EGFR sont retrouvées dans la majorité des cancers des poumons, de la tête et du cou, et du côlon, qui sont parmi les cancers les plus fréquents dans le monde. De même, la surexpression des récepteurs HER2 est retrouvée à une fréquence élevée et est associée à un mauvais pronostic dans les cancers du sein et de l'ovaire. Ces éléments justifient que des efforts considérables aient été mis en œuvre pour développer des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs comme le gefitinib (Iressa®) l'erlotinib (Tarceva®) et le tapatinib (Tyverb®).

Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)

L'angiogenèse est un processus complexe qui survient dans de nombreux états physiologiques et physiopathologiques. Elle consiste en un remodelage d'un réseau vasculaire primitif (10, 11). Le VEGF en est l'élément clé. Il est sécrété par la plupart des tumeurs solides et le stroma en situation d'hypoxie. Il est hautement spécifique vis-à-vis de l'endothélium vasculaire et régule à la fois la prolifération et la perméabilité vasculaires. Un niveau excessif de VEGF est corrélé à une densité microvasculaire accrue et représente un facteur de mauvais pronostic, avec des rechutes plus fréquentes et une survie moindre (12).

Il y a six ligands différents pour le VEGFR, notés de VEGF-A à VEGF-E et facteurs de croissance placentaire. Les ligands se fixent spécifiquement sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales, principalement le VEGFR-2 (FLK-1/KDR) mais aussi le VEGFR-1 (FLT-1) et le VEGFR-3. La liaison du VEGF-A au VEGFR-1 provoque la migration des cellules endothéliales. L'activation du VEGFR-2 provoque la prolifération des cellules endothéliales, leur perméabilité et leur survie. Le VEGFR-3 est, quant à lui, impliqué plus probablement dans la lymphangiogenèse. La liaison du VEGF au VEGFR-2 induit l'activation et l'autophosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaires et déclenche la signalisation cellulaire en cascade (12, 13).

Ainsi, le développement de molécules destinées à bloquer l'activation des VEGFR permet de contrôler l'angiogenèse et, par voie de conséquence, la prolifération tumorale.

Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)

Le PDGFR est un récepteur tyrosine kinase membranaire dont l'activation par le PDGF stimule de nombreuses fonctions cellulaires, parmi lesquelles la croissance, la prolifération et la différenciation (14). Il existe deux types de PDGFR, notés PDGFR α et PDGFR β . Leur activation aboutit à la transformation cellulaire et à la génération d'un signal mitotique. Les deux types de récepteurs sont fréquemment surexprimés dans de nombreuses tumeurs solides mais également dans le stroma (14). Ces caractéristiques font du PDGFR une cible importante pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques.

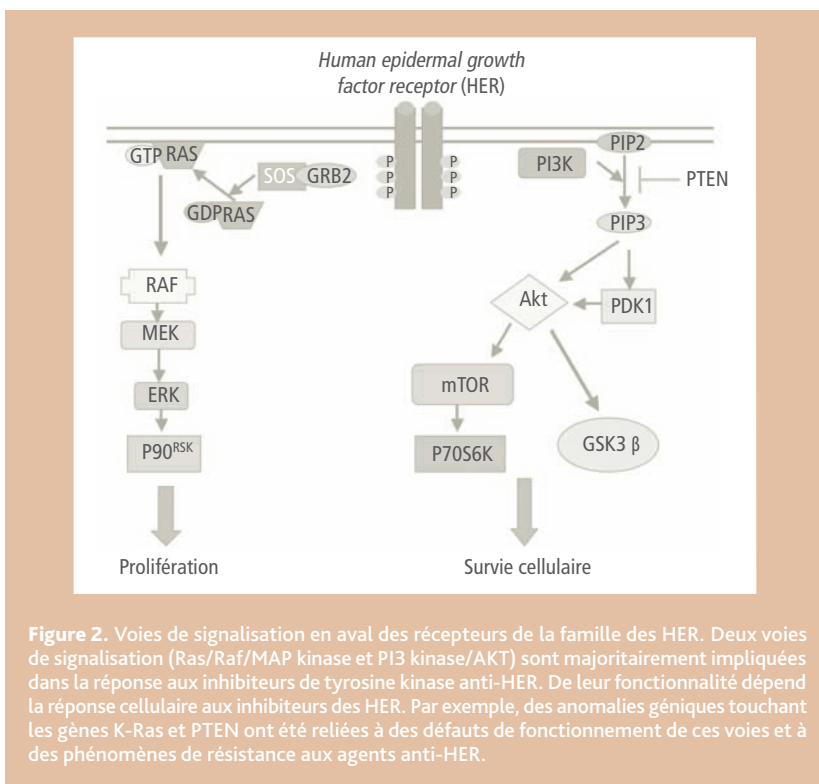


Figure 2. Voies de signalisation en aval des récepteurs de la famille des HER. Deux voies de signalisation (Ras/Raf/MAP kinase et PI3 kinase/AKT) sont majoritairement impliquées dans la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-HER. De leur fonctionnalité dépend la réponse cellulaire aux inhibiteurs des HER. Par exemple, des anomalies géniques touchant les gènes K-Ras et PTEN ont été reliées à des défauts de fonctionnement de ces voies et à des phénomènes de résistance aux agents anti-HER.

Stratégie multicible

L'oncogénèse est contrôlée par de nombreux médiateurs, parmi lesquels les récepteurs et protéines tyrosine kinase. Les inhibiteurs de kinase agissent selon un mode compétitif avec l'ATP pour bloquer la phosphorylation des sites tyrosine kinase intracellulaires. Leur spécificité est directement liée à leur affinité pour une protéine cible prédéfinie. C'est pourquoi la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont capables de bloquer, à des degrés différents, plusieurs protéines cibles (15). C'est également en jouant sur ce paramètre que la synthèse de composés capables d'inhiber la phosphorylation de plusieurs protéines cibles a été envisagée et a abouti au développement de molécules capables d'interagir avec plusieurs protéines tyrosine kinase, qu'elles soient directement apparentées, comme par exemple plusieurs types de récepteurs de la même famille, ou non. Cette approche permet d'envisager, avec une seule molécule thérapeutique, de bloquer dans un premier cas toute possibilité d'échappement par le recrutement de voies de signalisation annexes. C'est, par exemple, le concept à la base du développement du lapatinib (Tyverb®). Dans un second cas, une stratégie multicible permet d'inhiber plusieurs processus impliqués dans le développement tumoral. Ainsi, par exemple, pouvons-nous disposer actuellement d'inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre les récepteurs à l'EGF et les récepteurs au VEGF, comme le vandetanib (ZD6474), qui renforce par ses effets anti-angiogéniques l'efficacité d'un traitement anti-EGFR.

Inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles en France en 2007

Imatinib (Glivec®)

L'imatinib inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo* (16). Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+.

L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du PDGFR et de c-kit, et il inhibe les processus cellulaires contrôlés par le PDGF et le *stem cell factor* (SCF). *In vitro*, l'imatinib inhibe la

prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice de kit 1 (17).

◆ Indications

L'imatinib est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph+ nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.

L'imatinib est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes porteuses de mutations de kit non résécables et/ou métastatiques. L'efficacité de l'imatinib dans les GIST est basée sur les taux de réponses objectives.

◆ Posologie

L'imatinib est administré par voie orale. Dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), chez les patients en phase chronique, la posologie recommandée est de 400 mg/j en phase accélérée et de 600 mg/j en crise blastique.

Chez l'enfant, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Les doses journalières recommandées sont de 260 mg/m² dans la LMC en phase chronique et de 340 mg/m² en phase avancée. Le traitement peut être divisé en deux prises quotidiennes.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. En l'absence d'effets indésirables sévères, en cas d'évolution de la maladie, en l'absence de réponse hématologique satisfaisante après 3 mois de traitement, en l'absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou en cas de perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à 600 mg/j, voire 800 mg/j chez les patients en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique.

Chez l'adulte, l'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et sur la survie sans progression dans la LMC. Peu de données sont disponibles chez l'enfant.

Dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, la posologie recommandée est de 400 mg/j.

Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST. Le traitement par imatinib est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

◆ Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'aire sous la courbe (ASC) de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, l'absorption et l'ASC de l'imatinib sont peu réduites. La fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 % ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alphas-glycoprotéines acides. Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente in vitro une activité similaire à celle de l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolisme n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib. L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé, est similaire à celle de la molécule mère. L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % des espèces circulantes. Le reste correspond à un nombre de métabolites mineurs. Les tests in vitro montrent que le CYP3A4 est la principale enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement coadministrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC₅₀ 50 µmol/l) et le fluconazole (IC₅₀ 118 µmol/l) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative.

In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2-4 µmol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits coadministrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluoro-uracile. Bien que l'imatinib inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8, les affinités respectives de deux molécules pour le CYP2C8 indiquent qu'aucune interaction n'est attendue en cas de coadministration de l'imatinib avec le paclitaxel. Après administration orale, 81 % de la dose d'imatinib est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (20 % dans les fèces, 5 % dans les urines), le reste étant composé de métabolites.

Après administration par voie orale, la demi-vie est d'environ 18 heures. L'ASC de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée entre, 25 et

1 000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais une augmentation de l'exposition d'un facteur de 1,5 à 2,5 à l'état d'équilibre est observée.

Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/j) chez des patients atteints de LMC. Bien qu'un effet du poids corporel ait été montré sur la clairance de l'imatinib, aucune adaptation de la posologie en fonction du poids n'est requise.

Comme chez l'adulte, l'imatinib est rapidement absorbé après administration orale chez l'enfant. L'administration de doses de 260 et 340 mg/m²/j permet d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte.

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale.

◆ Principaux effets indésirables

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec l'imatinib sont d'origine hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie), centrale (céphalées), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale), cutanée et sous-cutanée (œdème périorbitaire, dermatite, eczéma, rash), musculo-squelettique (spasmes et crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques et arthralgies) ou générale (rétention hydrique et œdème, fatigue).

Erlotinib (Tarceva®)

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1, l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), également connu comme HER1 (18, 19).

◆ Indications

L'erlotinib est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

◆ *Posologie*

La posologie quotidienne recommandée est de 150 mg à prendre au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

◆ *Pharmacocinétique*

La concentration plasmatique maximale est obtenue environ 4 heures après administration orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 %. La prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

La valeur moyenne du volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme pour y atteindre des concentrations intratumorales moyennes de l'ordre de 60 % des concentrations plasmatiques maximales d'erlotinib observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs diffusent également très facilement dans la tumeur pour y atteindre des concentrations identiques aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. L'erlotinib se lie à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide (alpha-1GPA).

L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Les métabolismes extrahépatiques par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib.

Trois voies métaboliques principales ont été identifiées :

- O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques ;
- oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique ;
- hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène.

Des dosages in vitro et des études de modèles tumoraux in vivo ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales, exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10 % de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétiques sont similaires aux siens.

L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (> 90 %), l'élimination

rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9 %) d'une dose administrée par voie orale. Moins de 2 % de la dose administrée oralement sont excrétés sous forme inchangée. La clairance moyenne apparente de l'erlotinib est d'environ 4 l/h, la demi-vie d'environ 36 heures. De ce fait, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint après une semaine de traitement.

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en alpha-1GPA et le tabagisme. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en alpha-1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. Toutefois, la clairance de l'erlotinib est augmentée chez les fumeurs. Du fait des résultats de l'étude de pharmacocinétique de population, lors du traitement par erlotinib, les patients fumeurs devront être encouragés à arrêter leur tabagisme, compte tenu de la réduction possible des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

Sur la base de l'étude de pharmacocinétique de population, il apparaît que la présence d'un opioïde augmente l'exposition d'environ 11 %.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie ou chez les personnes âgées.

L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques et/ou de métastases hépatiques sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale est associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative n'a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine.

◆ *Principaux effets indésirables*

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont des éruptions cutanées (75 %) et des diarrhées (54 %). La plupart sont de grade 1/2 et ne nécessitent pas d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 peuvent



►► / ►► survenir chez moins de 10 % des patients traités par erlotinib, et nécessitent une réduction de posologie par paliers de 50 mg.

Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible pourvu d'activités antitumorale et anti-angiogénique (20). Le sunitinib est un inhibiteur puissant de la phosphorylation des récepteurs au VEGF (VEGFR1 et VEGFR2) et du récepteur FLT3 ainsi que de la kinase c-KIT et des récepteurs au PDGF alpha et bêta (PDGFR α et PDGFR β).

◆ Indications

Le sunitinib est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), en cas d'intolérance ou de résistance à un traitement bien conduit par l'imatinib. Chez les patients n'ayant pas répondu à l'imatinib à la posologie habituelle de 400 mg par jour, des réponses ont été obtenues en augmentant la posologie journalière jusqu'à 800 mg.

Le sunitinib est également indiqué dans les cancers du rein métastatiques après échec d'un traitement à base de cytokine.

◆ Posologie

La dose recommandée est de 50 mg par jour, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Le traitement doit être mené en monothérapie et poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le sunitinib peut être pris accompagné ou non de nourriture.

◆ Pharmacocinétique

Les concentrations maximales (C_{max}) de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 et 12 heures (T_{max}) après administration orale. La biodisponibilité du sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, mesurée par des tests *in vitro*, est respectivement de 95 % et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (V/F) est important (2 230 l), ce qui indique une distribution tissulaire.

Les valeurs de K_i calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du CYP testées (CYP1A2, CYP2A6,

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif inhibent le métabolisme des produits susceptibles d'être métabolisés par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Des études *in vitro* indiquent également que le sunitinib n'induit ni n'inhibe les principales enzymes du CYP, notamment le CYP3A4.

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, enzyme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante de sunitinib et d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine, a entraîné des réductions d'approximativement 56 % de la C_{max} et de 78 % de l'ASC du sunitinib, chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de sunitinib. L'administration d'autres inducteurs de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* [millepertuis]) avec le sunitinib est susceptible de provoquer une diminution des concentrations de ce dernier.

Chez les patients recevant conjointement le sunitinib et un inducteur du CYP3A4, la dose de sunitinib administrée pourra être augmentée si besoin par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 75 mg par jour). La réponse clinique et la tolérance devront être étroitement surveillées.

Chez les patients recevant conjointement le sunitinib et un inhibiteur du CYP3A4, les doses de sunitinib pourront être diminuées si besoin en fonction de la tolérance et/ou de la réponse clinique.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. Les doses journalières ne devront pas excéder 75 mg ni être inférieures à 25 mg.

L'excrétion du sunitinib se fait principalement par les selles (61 %); seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme du médicament ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés dérivés du médicament retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5 %, 86,4 % et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 l/h.

Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre 40 et 60 heures, et 80 et 110 heures. Dans l'éventail des doses comprises entre 25 et 100 mg, l'ASC de concentration plasmatique en fonction du temps et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au quatorzième jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/ml et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors des cycles de traitement administrés selon le schéma posologique testé. Les données pharmacocinétiques étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent qu'aucun ajustement de doses n'est nécessaire en fonction du poids. Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celle des hommes : néanmoins, cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements posologiques.

◆ Principaux effets indésirables

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le sunitinib sont d'origine hématologique (anémie, thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie), métabolique (anorexie), centrale (dysgueusie, céphalées), vasculaire (hypertension artérielle), gastro-intestinale (nausées, stomatite, vomissements, diarrhée, dyspepsie, glossodynie, constipation), cutanée et sous-cutanée (rash, alopecie, syndrome mains-pieds, modification de la couleur de la peau, modification de la couleur des cheveux), ou générale (fatigue, inflammation des muqueuses).

Sorafénib (Nexavar®)

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafénib inhibe la croissance d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogenèse tumorale (21). Ces données ont été confirmées en clinique (22). Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β). Les RAF-kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase.

◆ Indications

Le sorafénib est indiqué dans le traitement du cancer rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

◆ Posologie

La dose de sorafénib recommandée chez l'adulte est de 800 mg/j. Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

◆ Pharmacocinétique

La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de sorafénib est d'environ 40 % par rapport à une solution buvable. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale du sorafénib est atteinte en environ 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun. Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les C_{max} et ASC moyennes du sorafénib n'augmentent pas proportionnellement à la dose. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5 %.

Une administration répétée de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois supé-

rière à celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en environ 7 jours.

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib subit principalement un métabolisme oxydatif faisant intervenir le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison par l'UGT1A9.

Le sorafénib représente environ 70 à 85 % des espèces moléculaires circulant dans le plasma à l'état d'équilibre. Huit métabolites du sorafénib sont identifiés, dont cinq sont détectés dans le plasma. Le principal métabolite circulant du sorafénib dans le plasma, le pyridine N-oxyde, montre une activité in vitro comparable à celle du sorafénib et constitue environ 9 à 16 % des analytes circulants à l'équilibre.

Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96 % de la dose est récupérée en 14 jours, 77 % étant excrétés dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugés. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, est retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

Les analyses des données démographiques ne suggèrent pas de relation entre les propriétés pharmacocinétiques et l'âge (jusqu'à 65 ans), le sexe ou le poids corporel. Aucune étude n'a été conduite pour déterminer la pharmacocinétique du sorafénib chez l'enfant.

◆ *Principaux effets indésirables*

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le sorafénib sont d'origine hématologique (lymphopénie), métabolique (hypophosphatémie), vasculaire (hémorragie, hypertension artérielle), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée), cutanée et sous-cutanée (rash, alopecie, érythème, syndrome mains-pieds, prurit), ou générale (fatigue, douleur, y compris buccale, abdominale, osseuse, céphalées).

Lapatinib (Tyverb®)

Le lapatinib appartient à la classe des 4-anilinoquinazolines, inhibiteurs de tyrosine kinase. C'est un inhibiteur de la phosphorylation des substrats des enzymes purifiées des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2/neu (ErbB2), avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs (23).

◆ *Indications*

Le lapatinib est indiqué en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER-2, chez des patients réfractaires et en progression ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab (Herceptin®) et pour lesquels la poursuite ou la reprise du trastuzumab ne sont pas indiquées.

◆ *Posologie*

La posologie recommandée de lapatinib est de 1250 mg une fois par jour en association avec la capécitabine (Xeloda®). La dose recommandée de capécitabine est de 2000 mg/m²/j, en deux prises à 12 heures d'intervalle, de J1 à J14 d'un cycle de 21 jours.

◆ *Pharmacocinétique*

Après administration orale de lapatinib, l'absorption est incomplète et variable (coefficient de variation de l'ASC d'environ 50 à 100 %). Les concentrations sériques apparaissent après un temps de latence médian de l'ordre de 15 mn. La concentration plasmatique maximale de lapatinib est atteinte environ 4 heures après administration. À l'état d'équilibre, pour une dose journalière de 1250 mg, la C_{max} est d'environ 3 µg/ml et l'ASC d'environ 40 µg.h/ml. Chez le sujet non à jeun, après administration d'une dose unique de 100 mg, la C_{max} est d'environ 100 ng/ml et l'ASC de 1200 ng.h/ml. L'imprégnation systémique en lapatinib augmente en général proportionnellement aux augmentations de dose.

L'accumulation de lapatinib apparaît après administration de doses répétées journalières : l'état d'équilibre est atteint en 6 à 7 jours, suggérant une demi-vie d'élimination réelle de 24 heures.

Des modifications significatives de l'imprégnation systémique de lapatinib apparaissent lors de la coadministration de médicaments connus pour être de puissants inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A.

L'exposition systémique au lapatinib est augmentée par la prise de nourriture. Les valeurs d'ASC du lapatinib sont environ 3 à 4 fois plus élevées (valeurs de C_{max} environ 2,5 à 3 fois plus élevées) lorsque les doses ont été administrées avec un repas.

Une forte liaison (> 99 %) du lapatinib aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1 glycoprotéine acide) a été observée in vitro. Une étude réalisée in vitro à partir de plasma humain a mis en évidence une faible liaison du lapatinib aux érythrocytes.

Le lapatinib est un substrat pour les transporteurs BCRP (ABCG1) et pour la Pgp (glycoprotéine p, ABCB1). In vitro, le lapatinib inhibe ces transporteurs d'efflux de même que le transporteur d'influx hépatique OATP 1B1, à des concentrations cliniquement pertinentes (valeurs d' $IC_{50} = 2,3 \mu\text{g/ml}$). La signification clinique de ces effets sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ou sur l'activité pharmacologique d'autres agents anticancéreux n'est pas connue.

Le lapatinib est fortement métabolisé, principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5, avec une faible contribution des cytochromes CYP2C19 et CYP2C8 conduisant à la formation de nombreux métabolites oxydés, aucun d'entre eux ne représentant plus de 14 % de la dose retrouvée au niveau des fèces ou plus de 10 % de la concentration plasmatique de lapatinib.

In vitro, le lapatinib inhibe les cytochromes CYP3A et le cytochrome CYP2C8 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le lapatinib n'inhibe pas de façon significative les enzymes suivantes au niveau des microsomes hépatiques humains : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. De même, il n'inhibe pas de façon significative les enzymes UGT.

La demi-vie d'élimination du lapatinib mesurée après administration de doses uniques augmente proportionnellement à l'élévation des doses. Cependant, après administration quotidienne, l'état d'équilibre est observé dans les 6 à 7 jours, indiquant une demi-vie effective de 24 heures.

L'élimination du lapatinib se fait essentiellement par métabolisme via les cytochromes CYP3A4/5. La voie principale d'élimination du lapatinib et de ses métabolites est représentée par les fèces, avec une excrétion rénale négligeable (moins de 2 % de lapatinib inchangé + métabolites).

La quantité de lapatinib retrouvée au niveau des fèces est de l'ordre de 27 % (valeur médiane) de la dose ingérée (intervalle : 3 à 67 %).

◆ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le lapatinib seul ou en association avec la capécitabine sont d'origine musculo-squelettique (douleurs), centrale (insomnie en cas d'association avec la capécitabine), hépato-biliaire (hyperbilirubinémie), gastro-intestinale (diarrhée, nausées, vomissements accompagnés de stomatites, constipation en cas d'association avec la capécitabine), cutanée (rash, sécheresse cutanée et syndrome mains-pieds en cas d'association avec la capécitabine) ou générale (fatigue, anorexie).

Dasatinib (Sprycel®)

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase Bcr-Abl, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur bêta du PDGF. Le dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase Bcr-Abl, agissant à des concentrations subnanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme Bcr-Abl (24).

◆ Indications

Le dasatinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

Le dasatinib est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

◆ Posologie

La posologie recommandée de dasatinib est de 70 mg deux fois par jour, administrés par voie orale matin et soir, pendant les repas ou en dehors.

Le traitement par dasatinib est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement après obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 90 mg deux fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 100 mg deux fois par jour (LMC en phase accélérée, blastique ou LAL Ph+) ont été autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique.

◆ Pharmacocinétique

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC) est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients.

L'absorption d'un repas avant l'administration de dasatinib entraîne une augmentation modérée de

son ASC. Les effets de la prise alimentaire ne sont pas cliniquement significatifs.

Chez les patients, ce médicament a un volume de distribution apparent important (2 505 litres), suggérant qu'il est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. À des concentrations cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96 % approximativement sur la base d'expériences *in vitro*.

Le dasatinib est fortement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la production de métabolites. Chez des sujets sains recevant une dose de 100 mg de dasatinib, la forme inchangée représente 29 % de la radioactivité circulant dans le plasma. Les concentrations plasmatiques et l'activité mesurée *in vitro* indiquent que les métabolites ne semblent pas jouer un rôle majeur dans les propriétés pharmacologiques observées du produit. Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable de son métabolisme.

L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de dasatinib, approximativement 89 % de la dose a été éliminée dans les 10 jours, 4 % et 85 % étant retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. La forme inchangée représente respectivement 0,1 % et 19 % de la dose dans les urines et les fèces, le reste étant éliminé sous forme de métabolites.

Le dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein. L'exposition peut être augmentée en cas d'altération de la fonction hépatique.

◆ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le dasatinib sont d'origine musculo-squelettique (douleurs), métabolique (anorexie), centrale (céphalées), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée), cutanée (rash), respiratoire (épanchement pleural, dyspnée) ou générale (œdème superficiel, fatigue, pyrexie, asthénie).

Inhibiteurs de tyrosine kinases en développement

De nombreuses études sont en cours, avec les substances présentées précédemment dans d'autres indications ou avec d'autres composés qui ne sont pas encore commercialisés.

Le **tableau** répertorie une liste d'essais (25) présentés récemment lors du congrès annuel 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Discussion

Avec les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase font partie d'une nouvelle génération de médicaments anticancéreux appelée communément thérapies ciblées. Leurs potentialités, révélées au cours des essais thérapeutiques, ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de certaines tumeurs. Leur utilisation répond à l'identification de cibles moléculaires spécifiques au tissu tumoral et au type de tumeur concerné. L'exemple le plus ancien maintenant est celui de l'imatinib, qui agit sur la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl, exprimée spécifiquement dans une large majorité des LMC. Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de l'EGFR (gefitinib, erlotinib) apportent des résultats très intéressants, notamment dans les cancers bronchiques, tout comme les inhibiteurs du VEGFR (sunitinib, sorafénib) dans les cancers rénaux.

Cependant, les nouveaux agents thérapeutiques n'échappent pas au problème de la résistance (26). La résistance peut apparaître très tôt avec une absence de réponse en dépit d'une expression avérée de la cible, comme dans le cas de patients résistants d'emblée aux inhibiteurs d'EGFR ou d'une résistance acquise au fil du traitement (LMC réfractaires à l'imatinib, par exemple). Ces notions doivent être prises en compte, et de nombreux programmes de recherche translationnelle visent à identifier de meilleurs critères de diagnostic moléculaire permettant d'optimiser l'utilisation de ces agents (27). Ainsi, par exemple, les mutations de l'EGFR ou du gène K-Ras apparaissent-elles comme une piste potentielle pour prédire la réponse thérapeutique aux inhibiteurs d'EGFR, comme il l'a été récemment mis en évidence avec le cétuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR (28). D'autres approches sont également évaluées, concernant, par exemple, l'évaluation au diagnostic de la fonctionnalité des voies de signalisation impliquées dans la réponse thérapeutique (29, 30). Dans ce cas, l'identification d'anomalies de fonctionnement de la signalisation pourrait être à la base de propositions thérapeutiques originales associant au traitement standard un agent thérapeutique agissant en aval et permettant de contourner l'obstacle moléculaire. C'est ce type de stratégie qui est à la base, par exemple, de propositions d'associations d'anti-EGFR et d'inhibiteurs de mTOR, sérine-thréonine kinase située en aval d'anomalies moléculaires pouvant aboutir à une hyper-activation de la voie de signalisation PI3 kinase-AKT. Dans le même registre, une stratégie "multicible" consiste à associer des inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés vers des cibles complémentaires,

Tableau. Inhibiteurs de tyrosine kinase en phase de développement clinique.

Les études citées sont référencées dans les actes du congrès annuel 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (25).

Principe actif	Spécialité/ code labo	Cible	Niveau de développement	Pathologie cible
Cediranib	AZD2171	VEGFR2	Phase 2	Glioblastome
Axitinib	AG-013736	VEGFR1-2	Phase 2	Sein (en association avec docétaxel) Pancréas (en association avec gemcitabine) Rein métastatique résistant au sorafénib Poumon non à petites cellules
Sunitinib	SU011248, Sutent®	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3	Phase 2	Carcinome hépatocellulaire Carcinome urothélial Cancer gastrique avancé Poumon non à petites cellules
Sorafénib	Nexavar®	VEGFR2-3, PDGFRβ	Phase 2	Tête et cou métastatique Carcinome rénal métastatique Poumon non à petites cellules Cholangiosarcome Pancréas (en association avec gemcitabine)
			Phase 1	Gliome malin Mélanome métastatique Tumeurs solides (en association avec dacarbazine)
			Phase 3	Mélanome avancé (avec ou sans paclitaxel, plus carboplatine) Carcinome hépatocellulaire avancé
Dasatinib	BMS-354825, Sprycel®	Bcr-Abl, c-Src	Phase 1/2	LMC résistante à imatinib
			Phase 1	Tumeurs solides
Lapatinib	GW572016, Tyverb®	EGFR, HER2	Phase 1	Tumeurs solides (en association avec topotécan) Ovaire (en association avec carboplatine) Sein métastatique (en association avec anthracycline)
			Phase 2	Sein Gastrique métastatique Poumon non à petites cellules
			Phase 3	Sein métastatique (± paclitaxel)
Masitinib	AB1010	PDGF, FGFR3, c-KIT	Phase 2	GIST avancé
Pazopanib	GW786034	VEGFR1-2-3, PDGFRα-β, c-KIT	Phase 2	Carcinome rénal métastatique Sarcome des tissus mous Cancer des ovaires avancé
			Phase 1	Tumeurs solides
			Phase 2	Carcinome des cellules rénales papillaires
XL999	XL880	VEGFR2/KDR, MET, PDGFRβ, KIT, FLT3, Tie-2, Ron	Phase 1	Tumeurs solides
			Phase 2	Carcinome des cellules rénales papillaires
			Phase 2	Poumon non à petites cellules Rein Colorectal métastatique Ovaire Myélome multiple Leucémie myéloïde
Vandetanib	ZD6474	RET, VEGF, EGF	Phase 1	Adénocarcinome colorectal avancé (en association avec FOLFOX, FOLFIRI) Poumon non à petites cellules (en association avec pemetrexed)
			Phase 2	Poumon (seul ou en combinaison avec carboplatine et paclitaxel en première ligne de traitement)





	PTK787/ZK222584	VEGFR	Phase 1 Phase 2 Phase 3	Rein Ovaire (en association avec carboplatine et paclitaxel) Cancer neuroendocrinien Poumon non à petites cellules Cancers colorectaux métastatiques
Gefitinib	ZD1839, Iressa®	EGFR	Phase 1 Phase 2	Poumon non à petites cellules (en association avec docétaxel) Colorectal métastatique Œsophage avancé
Évérolimus	RAD001	mTOR	Phase 2	Sein métastatique Carcinome neuroendocrinien Colorectal métastatique
Bosutinib	SKI-606	SRC-ABL	Phase 1	LMC Colorectal Pancréatique Poumon non à petites cellules
	ABT869	VEGF, PDGF, c-KIT	Phase 1	Tumeurs solides Poumon non à petites cellules
Brivanib	BMS-013736	VEGFR, FGFR	Phase 1	Tumeur gastro-intestinale (en association avec cétuximab)
	AEE788	EGFR, VEGFR	Phase 1	Cancers colorectaux avancés
	XL647	EGFR, VEGFR/KDR, Eph B4	Phase 1	Tumeurs solides avancées
	E7080	VEGFR, PDGFR β , FGFR1	Phase 1	Tumeurs solides avancées
	APcK110	c-KIT		Leucémie myéloïde
Télatinib	BAY57-9352	VEGFR2-3, PDGFR β , c-KIT	Phase 1b	Tumeurs solides avancées (en association avec docétaxel)
	INNO-406	ABL/LYN	Phase 1	LMC
	SU5416	VEGFR	Phase 1	Tumeurs solides
	AP23573	mTOR	Phase 1b	Tumeurs solides (en association avec paclitaxel)
	SU014813	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3	Phase 1	Tumeurs solides
	CP751,871	IGF-IR	Phase 1	Sein Prostate Côlon Poumon non à petites cellules
	BAY73-4506	VEGFR2-3, RET, KIT, PDGFR, RAF	Phase 1	Tumeurs solides
Temsirolimus	CCI-779, Torisel®	mTOR	Phase 2	Carcinome rénal avancé Sein métastatique Glioblastomes

par exemple anti-EGFR et anti-VEGFR (31, 32). Des résultats précliniques prometteurs ont été récemment rapportés dans ce domaine (33). Ce même type d'approche se traduit également par la recherche d'inhibiteurs "multicible" intervenant sur différentes voies de signalisation impliquées, de manière complémentaire ou alternative, dans le développement tumoral.

En complément de ce type de stratégie, des essais précliniques et cliniques envisagent également des associations thérapeutiques comprenant un ou plusieurs agents de thérapie ciblée, notamment en combinant des inhibiteurs de tyrosine kinase et/ou des anticorps monoclonaux dirigés sur la même cible, l'EGFR par exemple (34).

Conclusion

Les inhibiteurs de tyrosine kinase constituent une nouvelle classe thérapeutique en oncologie. De très nombreux composés sont en cours de développement. Ils sont dirigés vers des cibles moléculaires spécifiquement exprimées ou surexprimées dans les tissus cancéreux. L'utilisation de ces agents thérapeutiques est indissociable d'un diagnostic moléculaire dont les critères sont encore mal définis. De nombreux programmes de recherche translation-

nelle sont actuellement mis en œuvre dans ce sens et devraient permettre d'aboutir à une utilisation optimale de ces composés.

Remerciements

L'auteur remercie le Dr Gérard Milano (Centre Antoine-Lacassagne, Nice) et Marie Boyé (Centre Alexis-Vautrin, Nancy) pour leur aide à la rédaction de cet article. ■

Références bibliographiques

- Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:971-9.
- Steehns N, Nortier JWR, Geiderblom H. Small molecule tyrosine kinase inhibitors in the treatment of solid tumors: an update of recent developments. *Ann Surg Oncol* 2007;14:942-53.
- Dassonville O, Bozec A, Fischel JL, Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:53-61.
- Faderl S, Talaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;5:561-6.
- Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2004;90:2250-5.
- Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001;19:325-40S.
- Petit AM, Rak J, Hung MC et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997;151:1523-30.
- Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic applications of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor-alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:799-800.
- Keyhani A, Jendiroba DB, Freireich EJ. Angiogenesis and leukemia. *Leuk Res* 2001;25:639-45.
- Alessi JP, Ebbinghaus C, Neri D. Molecular targeting of angiogenesis. *Biochem Biophys Acta* 2004;1654:39-49.
- Parikh AA, Ellis LM. The vascular endothelial growth factor family and its receptors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:951-71.
- Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:S4-S11.
- Sedlacek HH. Kinase inhibitors in cancer therapy. A look ahead. *Drugs* 2000;59:435-76.
- Ardizzone A, Tiseo M. Combination of target agents: challenges and opportunities. *J Thoracic Oncol* 2007;2:4-6.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-42.
- Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
- Moyer JD, Barbacci EC, Iwata KK et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997;57:4838-48.
- Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2004;90:2250-5.
- Mendel DB, Schreck RE, West DC et al. The angiogenesis inhibitor SU5416 has long-lasting effects on vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation and function. *Clin Cancer Res* 2000;6:4848-58.
- Strumberg D, Richly H, Hilger RA et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965-72.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum anti-tumor activity and targets raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
- Rusnak DW, Lackey K, Affleck K et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85-94.
- Schiffer CA. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-65.
- Grunberg SM. 2007 ASCO annual meeting proceedings. *J Clin Oncol* 2007;25:1s-960s.
- Monnier L, Milano G, Penault-Llorca F, Merlin JL. Ciblage des récepteurs tyrosine kinase membranaires. Y a-t-il de la résistance dans l'HER ? *Bull Cancer* 2004;91:685-94.
- Merlin JL. Diagnostic moléculaire et prédiction de réponse aux anti-récepteurs tyrosine kinase en oncologie. *Ann Pharm Fr* 2007;65:156-6.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
- Merlin JL, Longavanne E, Chergui F et al. Exploring human epidermal growth factor receptors downstream signaling by multiplex phosphoprotein determination in breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006;47:abstract 3607.
- Merlin JL, Mriouah J, Dolivet G et al. Signaling phosphoproteins in head and neck squamous cell carcinoma: relation with cellular sensitivity to cetuximab and interest of multiplex determination using Bioplex protein array. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2007;48:abstract 285.
- Bozec A, Formento JL, Ciccolini J et al. Response of endothelial cells to a dual tyrosine kinase receptor inhibition combined with irradiation. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1962-71.
- Bozec A, Fischel JL, Milano G. Epidermal growth factor receptor/angiogenesis dual targeting: preclinical experience. *Curr Opin Oncol* 2006;18:330-4.
- Bozec A, Formento P, Lassalle S, Lippens C, Hofman P, Milano G. Dual inhibition of EGFR and VEGFR pathways in combination with irradiation: antitumor supra-additive effects on human head and neck cancer xenografts. *Br J Cancer* 2007;97:65-72.
- Fischel JL, Formento P, Milano G. Epidermal growth factor receptor double targeting by a tyrosine kinase inhibitor (Iressa) and a monoclonal antibody (Cetuximab). Impact on cell growth and molecular factors. *Br J Cancer* 2005;92:1063-8.