

## Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Bénédicte HANTRAYE

Docteur en pharmacie

Amélie LEROUX

Docteur en pharmacie

Nicolas CLERE\*

Maître de conférences des  
Universités

UFR Santé, département

Pharmacie, 16 boulevard

Daviers, 49045 Angers cedex,  
France

**Mis sur le marché il y a une quinzaine d'années, les inhibiteurs de tyrosine kinase contribuent à améliorer significativement la prise en charge de nombreux cancers, au premier rang desquels la leucémie myéloïde chronique dont ces traitements ont révolutionné le pronostic. Ces molécules sont indiquées dans des formes compliquées de cancers métastasés et, en dépit d'un mécanisme d'action intracellulaire spécifique, elles présentent de nombreux effets indésirables dits de "classe" pour lesquels un conseil officinal ou un diagnostic médical est nécessaire.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - angiogenèse ; cancer ; iatrogénie ; inhibiteur tyrosine kinase ; thérapie ciblée

**Tyrosine-kinase inhibitors.** Launched on the market around fifteen years ago, tyrosine-kinase inhibitors significantly help to improve the treatment of numerous cancers, notably chronic myeloid leukaemia for which these treatments have revolutionised the prognosis. These molecules are indicated in complicated forms of metastatic cancers and, despite a specific intracellular action mechanism, they present numerous "class" adverse effects for which the pharmacist's advice or a medical diagnosis is necessary.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - adverse effect; angiogenesis; cancer; iatrogenesis; targeted therapy; tyrosine-kinase inhibitor

Grâce à la compréhension du processus tumoral et les nombreuses recherches pharmacologiques, de nouvelles molécules ont été mises au point dans le but de moduler l'environnement tumoral.

Mis sur le marché il y a une quinzaine d'années, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers et nombreux sont les ITK actuellement commercialisés. Leur mécanisme d'action original permet de cibler leurs effets et donc de diminuer les événements indésirables par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques dénuées de spécificité d'action. Ces nouvelles molécules présentent aussi l'avantage d'être administrées par voie orale et permettent donc une prise en charge ambulatoire, ce qui présente un intérêt économique mais également pour le confort de vie des patients.

### Propriétés pharmacologiques et indications

Les récepteurs à activité tyrosine kinase peuvent être divisés en deux groupes : les récepteurs tyrosine kinase et les récepteurs couplés à une tyrosine kinase. Ces derniers sont dépourvus d'activité enzymatique. Ainsi, la fixation de leur ligand favorise la dimérisation (ou trimérisation) du récepteur, permettant le recrutement et l'activation de tyrosine kinase cytosolique.

Les récepteurs tyrosine kinase sont composés de trois domaines : une région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, une courte séquence

transmembranaire et une région intracellulaire qui possède le domaine à activité tyrosine kinase.

Les tyrosine kinases sont des protéines qui amplifient et contrôlent les nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur d'autres protéines, voire sur elles-mêmes. Suite à leur activation, les kinases lient l'adénosine triphosphate (ATP) et le groupement phosphate terminal de l'ATP est transféré sur le substrat pour permettre son activation.

Les ITK sont des molécules de petite taille qui ont la capacité de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules et d'interagir au niveau du site de fixation de l'ATP. Ces molécules assurent un blocage compétitif du site kinase ATP-dépendant qui empêche la phosphorylation de protéines cibles en aval du récepteur.

### Les inhibiteurs de BCR-Abl

Les ITK, dont le chef de file est l'imatinib, miment les effets de l'ATP en se fixant à la tyrosine kinase soluble *Breakpoint cluster region-Abelson* (BCR-Abl). Cette protéine est formée suite à une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) qui a pour conséquence la surexpression de la protéine kinase BCR-Abl impliquée dans la prolifération des cellules hématopoïétiques qui l'exprime. Ces molécules sont donc des inhibiteurs compétitifs puissants de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABI qui s'oppose à la prolifération des cellules porteuses de cette protéine. Par ailleurs, les inhibiteurs de BCR-ABI sont également capables d'inhiber l'activité

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

nicolas.clere@univ-angers.fr  
(N. Clere).

Tableau 1. Principales molécules inhibitrices de *Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-Abl)*.

Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
LMC Ph+  Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs et hyperéosinophiliques associés à des réarrangements du gène du PDGFR chez l'adulte  Tumeurs stromales gastrorésistantes	Imatinib	Glivec®	400 à 800 mg/jour (une à deux prises au cours d'un repas)
LMC Ph+ résistante à l'imatinib	Nilotinib	Tasigna®	400 mg deux fois/jour avec prise à 12 heures d'intervalle et à distance des repas
	Bosutinib	Bosulif®	500 à 600 mg
	Dasatinib	Sprycel®	100 à 140 mg/jour en une à deux prises
	Ponatinib	Iclusig®	45 mg/jour

LMC Ph+ : leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif ; PDGFR : Platelet-derived growth factor.

Tableau 2. Principales molécules inhibitrices de l'*Epidermal growth factor receptor (EGFR)*.

Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
Cancer du pancréas  CBNPC sans mutation activatrice d'EGFR	Erlotinib	Tarceva®	100 à 150 mg/jour 1 heure avant ou 2 heures après le repas
CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR	Géfitinib	Iressa®	250 mg/jour
	Afatinib	Giotrif®	40 à 50 mg/jour (1 heure avant ou 3 heures après le repas)
Cancer du sein HER+	Lapatinib	Tyverb®	1 250 mg en association avec la capécitabine ou 1 500 mg en association avec les inhibiteurs aromatase ou 1 000 mg en association avec le trastuzumab (1 heure avant ou après le repas)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules ; EGFR : Epidermal growth factor (EGF) ; HER : Human EGF receptor related.

d'autres kinases (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes ou *Platelet-derived growth factor* [PDGF] par exemple), ce qui explique les récentes extensions d'indications de certaines de ces molécules. La principale indication de l'imatinib est la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas possible ou en phase chronique, après échec de l'interféron alpha ou en cas de crise blastique. Parmi les autres inhibiteurs de BCR-Abl, le nilotinib, le bosutinib et le dasatinib présentent une affinité pour le site de liaison de l'ATP supérieure à celle de l'imatinib, ce qui justifie son utilisation dans le traitement des formes résistantes à l'imatinib [1,2]. Dans certaines LMC Ph+ porteuses d'autres mutations, le ponatinib sera préféré à l'imatinib en première intention (tableau 1).

## Les inhibiteurs d'EGFR

Les inhibiteurs d'*Epidermal growth factor receptor* (EGFR) sont des inhibiteurs sélectifs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF entraînant l'inhibition des voies de signalisation impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire tumorale (tableau 2). L'erlotinib et le géfitinib, inhibiteurs de l'EGFR de première génération, sont utilisés à ces fins dans différentes tumeurs.

Cependant, de nombreuses mutations activatrices du domaine tyrosine kinase de l'EGFR ont été rapportées dans différentes tumeurs, en particulier les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) [3], situation dans laquelle les inhibiteurs de première génération sont moins efficaces. La mise sur le marché de nouvelles molécules de seconde génération (lapatinib,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475202>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475202>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)