

Toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases : mécanismes en cause et conséquences pratiques

Dominique Béchade, Camille Chakiba, Marie Desjardin, Yves Bécouarn, Marianne Fonck

Reçu le 7 septembre 2017
Accepté le 29 novembre 2017
Disponible sur internet le :

Institut Bergonié, département d'oncologie médicale, 229, cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux cedex, France

Correspondance :

Dominique Béchade, institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux cedex, France.
dominique.bechade94@orange.fr

Mots clés

hépatotoxicité
Inhibiteurs des tyrosines
kinases
Métabolites réactifs
Recommandations de
surveillance

Keywords

Hepatotoxicity
Tyrosine kinase inhibitors
Reactive metabolites
Monitoring
recommendations

Résumé

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) constituent un traitement ciblé des cancers. Les inhibiteurs des tyrosines kinases sont à l'origine d'une incidence variable d'effets secondaires hépatiques (5 à 25 %) qui peuvent se compliquer d'une atteinte hépatique sévère chez une minorité de patients si le traitement est poursuivi malgré une toxicité souvent non diagnostiquée. Ce risque justifie une prise en charge attentive des patients pour maintenir les bénéfices du traitement. Cette revue fait la synthèse des mécanismes variés de l'hépatotoxicité idiosyncrasique, la formation des métabolites réactifs et l'évolution vers la toxicité. Ces phénomènes dépendent des caractéristiques propres de chaque inhibiteur des tyrosines kinases et des facteurs de risque des patients, en particulier des particularités génétiques. Grâce à la meilleure compréhension des mécanismes conduisant à l'hépatotoxicité, plusieurs stratégies sont adoptées pour prévenir ou traiter cet effet secondaire des inhibiteurs des tyrosines kinases. Des recommandations concernant la surveillance de la biologie hépatique sont proposées et adaptées à chaque inhibiteur des tyrosines kinases.

Summary

Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: Mechanisms involved and practical implications

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are used for the targeted treatment of solid cancers. TKIs produce a variable incidence of liver adverse events (5-25%) which can progress to severe liver injury in a minority of patients if treatment is maintained despite ongoing injury. This risk requires careful patient management to maintain treatment benefit without harm. This review highlights the various mechanisms of idiosyncratic hepatotoxicity, the formation of reactive metabolites and

how this leads to toxicity. These critical events depend of the drug-specific characteristics of each TKI and the patient risk factors, especially genetic characterization. With improved understanding of the mechanisms leading to hepatotoxicity, several strategies have been adopted to prevent or treat this side effect. Recommendations on liver function liver test monitoring have been proposed according to each TKI.

L'utilisation des inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) a considérablement augmenté depuis une quinzaine d'années, soit en monothérapie soit en association avec la chimiothérapie dans le traitement de tumeurs solides ou en hématologie, avec un bénéfice en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale [1]. Le premier inhibiteur des tyrosines kinases approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) a été l'imatinib en 2001. Tous les inhibiteurs des tyrosines kinases ont un métabolisme hépatique [1]. Le risque d'hépatotoxicité des inhibiteurs des tyrosines kinases, précisé dans deux méta-analyses [2,3], est favorisé par d'éventuelles hépatopathies chroniques sous-jacentes et par les interactions médicamenteuses chez des patients par ailleurs multi-traités pour cancers. Le risque d'hépatotoxicité de tout grade est variable selon les inhibiteurs des tyrosines kinases, variant de 11 % avec le géfitinib à plus de 50 % avec le pazopanib [2]. La fréquence des toxicités de grade 3 ou plus varie de 1 à 12 % [2]. La méta-analyse de Teo et al. [2], rassemblant 12 essais publiés, a montré un risque multiplié par quatre de développer une hépatotoxicité de haut grade chez les patients recevant les inhibiteurs des tyrosines kinases par rapport au groupe placebo. La méta-analyse de Iacovelli et al. [3] s'est intéressée à l'incidence et au risque d'hépatotoxicité des inhibiteurs des tyrosines kinases anti-VEGF : la toxicité hépatique apparaissait relativement commune, survenant chez 23 à 40 % avec ces inhibiteurs des tyrosines kinases, mais avec seulement 5 % de toxicité de haut grade. Lors des études précliniques, la sévérité de l'hépatotoxicité a parfois justifié l'arrêt de certains essais [4]. Des décès toxiques par insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés, en particulier avec le crizotinib, l'imatinib, le lapatinib, le pazopanib, le ponatinib, le régorafénib et le sunitinib. En dehors de ce contexte de sévérité, la toxicité hépatique se manifeste par un syndrome de cytolyse de bas grade dans 25 à 35 % des cas ou de haut grade dans 2 % des cas, associé à une augmentation du taux de bilirubine totale [1]. Les prescripteurs doivent donc être sensibilisés à ce risque pour lequel des recommandations ont été proposées en fonction des molécules utilisées.

Métabolisme des inhibiteurs des tyrosines kinases

Les cibles des inhibiteurs des tyrosines kinases sont schématiquement spécifiques : récepteur VEGF (sorafénib, sunitinib, pazopanib, vendetanib, axitinib, régorafénib, cabozantinib),

l'EGFR (géfitinib, erlotinib, afatinib), HER2 (lapatinib), ALK (crizotinib), BRAF (vémurafénib) ou MEK (dabrafénib). Les caractéristiques pharmacocinétiques sont très variables selon les inhibiteurs des tyrosines kinases. Cette variabilité n'est pas seulement déterminée par l'hétérogénéité génétique des cibles décrites ci-dessus, déterminant la sensibilité tumorale, mais aussi par les caractéristiques des patients (âge, sexe, consommation de tabac et/ou d'alcool, fonctions rénale et hépatique, pathologies associées) et par les traitements concomitants [5]. Le patrimoine pharmacogénétique propre de chaque patient est également déterminant [2] : en effet, la majorité de ces nouvelles thérapies ciblées est avant tout métabolisée par le cytochrome P450 (CYP450), dont l'activité présente une très importante variabilité interindividuelle. L'effet-dose de l'inhibiteur des tyrosines kinases est important, une posologie supérieure à 100 mg/jour d'un inhibiteur des tyrosines kinases métabolisé par les enzymes du CYP450 exposant en soi à une toxicité hépatique d'origine médicamenteuse [6]. D'autres enzymes interviennent, comme le cytochrome P3A4 (CYP3A4) [1]. Les interactions médicamenteuses sont déterminantes lors de l'administration de ces thérapies ciblées orales et la pharmacocinétique des inhibiteurs des tyrosines kinases peut être significativement altérée par la co-administration de modulateurs potentiels de CYP3A4 ou d'autres substances affectant d'autres cytochromes. Le pazopanib, par exemple, est un faible inhibiteur de CYP3A4, de CYP2C8 et de CYP2D6. L'association du pazopanib à des médicaments potentiellement hépatotoxiques et métabolisés par ces enzymes augmente significativement le risque d'atteinte hépatique sévère. C'est notamment le cas de l'association avec la simvastatine [7]. Seuls le sorafénib et le régorafénib ont un métabolisme médié par l'Uridine-Diphosphate Glucuronosyl-Transférase 1A (UGT1A) [8]. La pharmacocinétique du sorafénib serait par ailleurs influencée par les polymorphismes de l'UGT1A9 [9] : le sorafénib inhiberait l'UGT1A1 mais serait métabolisé par l'UGT1A9. L'accent a été récemment mis sur le rôle des transporteurs des inhibiteurs des tyrosines kinases au cours de leur absorption intestinale, avec pour conséquence potentielle de grandes variations pharmacocinétiques, notamment en cas d'alimentation grasse ou d'utilisation concomitante de médicaments diminuant l'acidité gastrique [10]. Le *tableau 1* résume les principales cibles des inhibiteurs des tyrosines kinases et leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8785575>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8785575>

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