

Les thérapies ciblées *per os*

Le manque de sélectivité des chimiothérapies cytotoxiques, donc leur toxicité relativement importante, ainsi que l'amélioration des connaissances sur les mécanismes contrôlant la cancérogenèse ont conduit au développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique anticancéreuse plus ciblée et théoriquement moins toxique. Tout traitement dirigé contre une anomalie moléculaire spécifique des cellules cancéreuses, une protéine ou un processus associés à la cancérogenèse est appelé "thérapie ciblée anticancéreuse". Ces traitements ont considérablement amélioré la prise en charge des patients cancéreux, qui peuvent être traités à domicile.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés -angiogénèse ; BCR/ABL ; BRAF ; EGFR ; inhibiteur de kinase ; MEK ; thérapie ciblée

Oral targeted therapies. Lack of selectivity associated with a low therapeutic index of cytotoxic drugs together with improved knowledge of the carcinogenesis mechanisms have led to the development of a new therapeutic strategy for cancer which is more targeted and theoretically less toxic. Anticancer targeted therapies can kill cancer cells more selectively by interfering with specific protein or process involved in cancer growth. These treatments have considerably improved survival and quality of life of patients, most of them being self-administered at home.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - angiogenesis; BCR/ABL; BRAF; EGFR; kinase inhibitor; MEK; targeted therapy

Depuis 20 ans, le nombre de cibles thérapeutiques s'est considérablement étoffé (plus d'une vingtaine à ce jour) [1]. Elles peuvent être distinguées en fonction de leur localisation subcellulaire. Ainsi, les cibles extracellulaires (tel un facteur de croissance) ou transmembranaires (comme un antigène de surface ou un récepteur membranaire) sont classiquement bloquées par des anticorps monoclonaux, administrées par voie parentérale et réservées à l'usage hospitalier. À l'inverse, les cibles intracellulaires, majoritairement des protéines dotées d'activité kinase, sont bloquées par des petites molécules chimiques, biodisponibles par voie orale, donc adaptées à une prise en charge ambulatoire et destinées pour la plupart au marché officinal. La nomenclature des inhibiteurs de kinase se caractérise le plus souvent par le suffixe "-ib". La principale évolution de cette classe thérapeutique au cours du temps est la mise au point de thérapies ciblées dites "de nouvelle génération", plus efficaces, notamment dans les situations fréquentes d'apparition de mutations de résistance.

♦ **La nature même des thérapies ciblées suppose une utilisation dans une population sélectionnée**, ainsi, près de 50 % d'entre elles sont indiqués chez des patients qui présentent une anomalie moléculaire spécifique faisant l'objet du ciblage du traitement en question. C'est pourquoi la recherche de biomarqueurs,

ou tests compagnons, doit être systématiquement proposée dans certains cancers pour identifier les patients éligibles à ces traitements ciblés. Les indications des autres thérapies ciblées se justifient par le rôle majeur de leur cible dans le processus de cancérogenèse (importance du phénomène d'angiogénèse dans le cancer du rein par exemple). Dans ce cas, il n'y a pas de test compagnon.

♦ **En 2015, selon l'Institut national du cancer (INCa), les thérapies ciblées représentaient 24 % des médicaments anticancéreux** (les immunothérapies sont classées à part) et 75 % d'entre elles étaient administrées par voie orale. Ainsi, plus de 40 % des anticancéreux *per os* sont actuellement des thérapies ciblées, ce qui représente un peu plus de 30 molécules. Cependant, de par leur mécanisme d'action et le nombre limité d'indications thérapeutiques, ces médicaments concernent une population très restreinte : moins de 50 000 patients par an en France pour l'ensemble des thérapies ciblées orales, les deux le plus fréquemment prescrites étant l'imatinib et l'erlotinib, chez environ 8 000 sujets chacun, les autres molécules concernant pour la plupart moins de 1 000 patients par an. Ainsi, le pharmacien, responsable d'une dispensation sécurisée et du bon usage de ces traitements, doit être capable de trouver rapidement une information synthétique les concernant¹.

Nelly

ÉTIENNE-SELLOUM^{a,*},
MCU-PH en pharmacologie

^aFaculté de pharmacie, Université de Strasbourg, UMR 7021 CNRS/Unistra, Laboratoire de bioimagerie et pathologies (LBP), Équipe "Tumoral signaling and therapeutic targets", 74 route du Rhin, CS 60024, 67401 Illkirch cedex, France

^bDépartement de pharmacie, Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss, 3 rue de la Porte de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

nelly.etienne-selloum@unistra.fr
(N. Étienne-Selloum).

Note

¹ Cet article vise à fournir une information succincte sur les principales classes de thérapies ciblées *per os* quant à leur mécanisme d'action et leurs principaux effets indésirables (notamment les "effets classe"). Pour compléter cette description, des tableaux présentent les différentes spécialités disponibles ainsi que leurs modalités d'utilisation (parfois complexe) et leurs indications en précisant le cas échéant le ou les biomarqueurs. Les autres points ne sont pas abordés mais il convient d'être attentif au risque majeur d'interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées *per os* qui sont pour la plupart des substrats et/ou des régulateurs des cytochromes P450.

Tableau 1. Les inhibiteurs de BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique.

DCI (spécialité), présentation	Indication(s)	Posologie
Imatinib (Glivec®) et génériques Cp 100 et 400 mg	LMC avec chromosome Philadelphie (Ph+), LAL Ph+, syndrome myélodysplasique PDGFR+, GIST KIT+, dermatofibrosarcome protuberans	400 à 800 mg/jour en une à deux prises, au cours d'un repas
Nilotinib (Tasigna®) Gél 150 et 200 mg	LMC Ph+	300 à 400 mg, 2 fois/jour, au moins une heure avant et deux heures après un repas
Dasatinib (Sprycel®) Cp 20, 50, 70, 80, 100 et 140 mg	LMC Ph+	100 à 140 mg/jour en une prise
Bosutinib (Bosulif®) Cp 100 et 500 mg	LMC Ph+	400 à 500 mg/jour en une prise au cours d'un repas
Ponatinib (Iclusig®) Cp 15, 30 et 45 mg	LMC Ph+ ou LAL Ph+ résistantes ou avec mutation T315I	45 mg/jour en une prise

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

Thérapies ciblées orales en hématologie

L'onco-hématologie a été la première discipline à bénéficier des thérapies ciblées *per os* au début des années 2000. L'arsenal thérapeutique s'est depuis considérablement étoffé.

Les inhibiteurs de BCR-ABL dans la LMC

◆ **Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) est une protéine de fusion, dotée d'une activité tyrosine kinase**, provenant du réarrangement de l'oncogène ABL, également appelé chromosome Philadelphie (Ph), correspondant à une translocation chromosomique ayant pour conséquence la juxtaposition des gènes *breakpoint cluster region* (BCR) et ABL, et qui est retrouvée dans la plupart des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

◆ **Les inhibiteurs de BCR-ABL (tableau 1) agissent de manière compétitive**, par mimétisme avec l'adénosine triphosphate (ATP), pour bloquer l'activité de la tyrosine kinase soluble ABL dont l'action est considérablement accrue par la juxtaposition de BCR, ce qui se traduit par une stimulation importante de la survie, de la prolifération et de la migration des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de BCR-ABL s'opposent donc sélectivement à la prolifération des cellules porteuses de cette anomalie.

◆ **L'imatinib, chef de file des inhibiteurs de BCR-ABL**, a été la première thérapie ciblée *per os*, mise sur le marché en 2001. Ce médicament est également capable d'inhiber l'activité d'autres kinases comme celle du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et du c-Kit, oncogène codant pour le récepteur du *stem cell factor* (SCF). Sachant que des

mutations gain de fonction des gènes codant pour KIT et PDGFR sont retrouvées respectivement dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et certaines hémopathies, l'imatinib est aussi indiqué dans ces pathologies.

◆ **Les principaux effets indésirables de cette classe** sont la toxicité hématologique, des troubles digestifs (nausées, diarrhées), une rétention hydrique, des douleurs musculaires et une éruption cutanée.

Les thérapies ciblées orales dans la LLC

◆ **L'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)** s'est très récemment enrichi de trois thérapies ciblées *per os* (tableau 2). Deux d'entre elles (ibrutinib et idélalisib) inhibent la voie du récepteur des cellules B (BCR), tandis que la troisième induit la voie intrinsèque de l'apoptose (venetoclax).

◆ **La LLC se caractérise par un excès de lymphocytes B matures**, dont la survie et la prolifération sont facilitées par une activation aberrante des voies de signalisation du BCR, par l'intermédiaire de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K).

◆ **L'ibrutinib est le premier inhibiteur de la BTK agissant de manière irréversible** (liaison covalente sur le site catalytique), tandis que l'idélalisib est le premier inhibiteur de PI3K agissant de manière compétitive (mimétisme avec l'ATP) sur la sous-unité catalytique p110 δ.

◆ **Les principaux effets indésirables de ces deux molécules sont assez proches** : neutropénie (risque infectieux), diarrhées, douleurs musculosquelettiques, éruption cutanée. L'ibrutinib se caractérise par ailleurs par un risque hémorragique important (dû à une thrombopénie) et des nausées. Quant à l'idélalisib, il peut également induire une lymphocytose transitoire, ainsi qu'une élévation des triglycérides.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8962318>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8962318>

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