

Le mesylate d'imatinib (Gleevec^{MD})

Introduction

Le mesylate d'imatinib (STI571) est le premier inhibiteur de la tyrosine kinase à être commercialisé. Il est disponible sur le marché canadien depuis le 21 septembre 2001 via la compagnie Novartis. Sa formulation par voie orale permet d'éviter les inconvénients de la voie intraveineuse et en fait un médicament simple d'administration. L'imatinib est indiqué au Canada pour le traitement des patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique en crise blastique, en phase accélérée ou en phase chronique après échec ou intolérance au traitement avec l'interféron- α ⁽¹⁾.

Contexte clinique

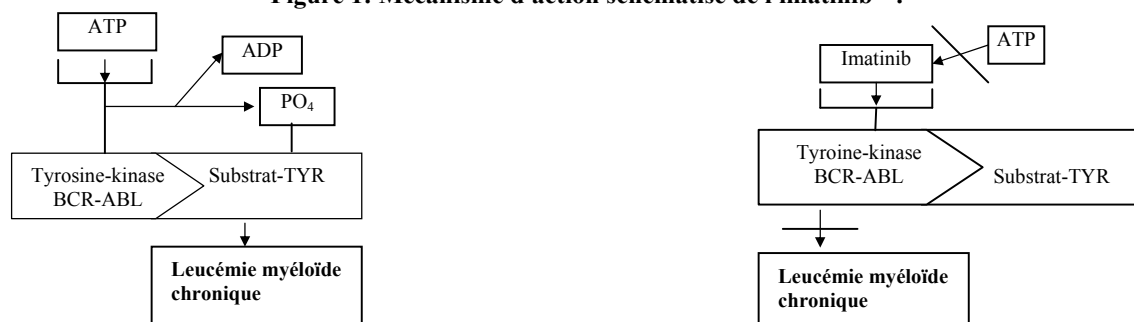
À ce jour, le traitement de la leucémie myéloïde chronique comporte peu d'options. La seule option potentiellement curative est la réinfusion de cellules souches allogéniques, mais celle-ci est inaccessible chez la majorité des patients à cause d'un âge avancé ou de l'absence d'un donneur histocompatible⁽²⁾. Devant l'impossibilité d'une greffe, l'interféron- α associé à la cytarabine devient le premier choix de traitement car celui-ci permet souvent d'obtenir une réponse à la fois hématologique et cytogénétique et de retarder la phase aiguë, donc d'augmenter la survie. L'hydroxyurée et le busulphan sont d'autres options thérapeutiques possibles, mais, bien qu'ils offrent une bonne réponse hématologique, on observe malheureusement peu de réponses cytogénétiques⁽¹⁾. On définit la réponse hématologique comme étant un retour des globules blancs à un niveau normal, une élimination des cellules myéloïdes immatures de la circulation périphérique et une éradication des signes et symptômes de la maladie⁽¹⁾.

La réponse cytogénétique quant à elle est basée sur l'analyse de moelle osseuse et la réduction du nombre de cellules porteuses du chromosome de Philadelphie (Ph+). La réponse cytogénétique peut être complète s'il y a absence de cellules Ph+ dans le sang et la moelle osseuse ou partielle si les techniques cytogénétiques standards indiquent 1 % à 35 % de cellules Ph+. La somme des réponses cytogénétiques partielles et complètes forme la réponse cytogénétique majeure⁽¹⁾.

Mécanisme d'action

La leucémie myéloïde chronique, une maladie proliférative de la lignée myéloïde, évolue à travers trois différentes phases: la phase chronique, la phase accélérée et la crise blastique. Dans la majorité des cas de leucémie myéloïde chronique, il y a présence du chromosome de Philadelphie. Ce chromosome résulte d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation entraîne la génération d'une protéine résultant de la fusion des gènes Bcr du chromosome 22 et c-Abl du chromosome 9⁽³⁾. Cette protéine est une tyrosine kinase et celle-ci phosphoryle des protéines effectrices contribuant à la prolifération cellulaire⁽⁴⁾. Des études *in vitro* et des études sur modèle animal ont démontré que le gène Bcr-Abl est à lui seul suffisant pour causer la leucémie myéloïde chronique. Par conséquent, un inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl ouvrirait une porte des plus intéressantes vers l'efficacité et la spécificité du traitement de cette maladie⁽³⁾. L'imatinib agit de cette façon en bloquant la liaison de l'adénosine triphosphate à son site sur cette tyrosine kinase, ce qui empêche le transfert des phosphates et par conséquent, la transduction de signaux énergétiques nécessaires à la prolifération cellulaire (voir figure 1)⁽²⁾. L'imatinib inhibe donc la prolifération et induit l'apoptose des cellules exprimant la tyrosine kinase Bcr-Abl⁽¹⁾.

Figure 1: Mécanisme d'action schématisé de l'imatinib⁽²⁾.



Source: Adapté de M.E. O'Dwyer et B.J. Druker

En plus de l'inhibition de la tyrosine kinase Bcr-Abl, l'imatinib inhibe l'activité tyrosine-kinase du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R) et du récepteur du facteur des cellules souches (protéine c-Kit)⁽¹⁾. Le gène c-Kit semble détectable dans la majorité des cas de sarcome de GIST (tumeur du stroma gastro-intestinal) d'où l'intention d'y étendre l'utilisation de l'imatinib. À ce jour, la littérature repose majoritairement sur des rapports de cas et des études supplémentaires sont nécessaires pour permettre à l'imatinib d'obtenir l'indication officielle dans le sarcome de GIST⁽⁵⁾. Comme 70 % des cancers du poumon à petites cellules expriment c-Kit et que le glioblastome semble exprimer le PDGF, l'imatinib est une avenue présentement explorée *in vitro* pour ces types de cancers⁽⁶⁻⁷⁾.

Pharmacocinétique

L'administration orale d'imatinib permet d'obtenir des concentrations maximales en 2 à 4 heures. Sa biodisponibilité orale est de 97 %, mais un repas riche en lipides semble toutefois en réduire et ralentir l'absorption. En effet, dans cette situation la concentration maximale diminue de 11 % et nécessite 1,5 heures supplémentaires pour atteindre celle-ci⁽⁸⁾. L'imatinib est lié à 95 % aux protéines⁽⁹⁾. Son métabolisme se fait majoritairement via le cytochrome P-450 3A4 et de façon moindre au niveau des 1A2, 2D6, 2C9 et 2C19⁽⁹⁾. Le principal métabolite est un dérivé N-déméthyl pipérazine ayant un effet *in vitro* similaire à celui de la molécule mère. L'aire sous la courbe de ce métabolite représente 15 % de celle de l'imatinib⁽¹⁾. La demi-vie de l'imatinib est de 18 heures et celle du métabolite principal est de 40 heures⁽⁹⁾. On retrouve environ 25 % du médicament sous forme inchangée (5 % dans l'urine et 20 % dans les fèces). Après 7 jours, 81 % du médicament ou de ses métabolites sont éliminés (13 % dans l'urine et 68 % dans les fèces)⁽¹⁾.

Études cliniques

L'efficacité de l'imatinib est basée sur un taux de réponse global au niveau hématologique et cytogénétique. À ce jour, aucune étude ne démontre de bénéfices cliniques comme l'amélioration des symptômes ou de la survie, car aucune étude de phase III n'a été publiée. De plus, la durée de la réponse ne peut être clairement définie puisque les données reposent sur un suivi relativement court. Une étude de phase I impliquant 83 patients en phase chronique résistants ou intolérants à l'interféron- α démontre une plus grande réponse avec des doses quotidiennes supérieures à 300 mg⁽³⁾. L'efficacité de l'imatinib dans la phase chronique, accélérée ou de crise blastique a été étudiée au cours d'études de phase II. En phase chronique, une étude de 532 patients recevant 400 mg/jour a démontré une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique complète et une réponse cytogénétique majeure dans 88 %, 30 % et 49 % des cas respectivement. Ces réponses surviennent habituellement dans les trois premiers mois,

mais peuvent prendre jusqu'à neuf mois⁽¹⁾. En phase accélérée, une étude chez 235 patients recevant 400 mg (n=77) ou 600 mg (n=158) par jour d'imatinib entraîne une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique majeure et un retour en phase chronique dans 63 %, 21,3 % et 24 % des cas respectivement. Les réponses cytogénétiques majeures tendent à être supérieures avec la dose de 600 mg par jour, mais cette différence n'est pas significative dans cette étude⁽¹⁾. En crise blastique, une étude comportant 260 patients recevant 400 mg (n=37) ou 600 mg (n=223) par jour démontre une réponse hématologique, une réponse cytogénétique majeure, une réponse cytogénétique complète et un retour en phase chronique dans 26,2 %, 13,5 %, 5 % et 19 % des cas respectivement (résultats globaux ne tenant pas compte de la dose reçue)⁽¹⁾. L'imatinib offre donc une efficacité non seulement dans la phase chronique, mais aussi lors de maladie avancée où les options disponibles sont encore très limitées. L'étude IRIS (*International Randomized study of Interferon vs. STI571*), une étude de phase III multicentrique, évalue l'imatinib versus le traitement standard combinant l'interféron- α et la cytarabine comme thérapie de première ligne. Entre juin 2000 et janvier 2001, 1106 patients ont été recrutés dans 177 centres à travers 16 pays. Cette étude a pour but d'évaluer le pronostic à long terme (incluant la survie) des patients avec leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée traités avec l'imatinib versus l'association de l'interféron et de la cytarabine. En date du 7 janvier 2002, des résultats préliminaires démontrent des taux de réponse substantiellement supérieurs en faveur de l'imatinib. À la lumière de ces données, l'*Independent Data Monitoring Board* a modifié le protocole de recherche de façon à permettre aux patients n'ayant pas obtenu une réponse cytogénétique majeure avec la thérapie standard de recevoir l'imatinib⁽¹⁰⁾. Dans le cas du sarcome de GIST, une petite étude chez 35 patients laisse entrevoir des résultats intéressants. Dans cette étude, 19 patients (54 %) ont obtenu une réponse partielle et 12 (34 %) ont vu une stabilisation de leur maladie⁽⁴⁾.

Effets indésirables

La majorité des patients souffrent d'effets indésirables pendant le traitement à l'imatinib. Ceux-ci sont généralement légers ou modérés. Il est cependant difficile d'attribuer avec certitude ces effets à l'imatinib en raison de la diversité des symptômes liés à la leucémie sous-jacente, à l'évolution de celle-ci et à l'administration concomitante d'autres médicaments⁽⁸⁾. L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables n'est survenu que chez 1 %, 2 % et 5 % des patients respectivement en phase chronique, accélérée et de crise blastique⁽⁸⁾. Parmi les effets indésirables les plus souvent signalés, on retrouve les nausées, les vomissements, la diarrhée, les myalgies et les crampes musculaires. L'œdème superficiel est aussi fréquent, souvent périorbitaire ou aux membres inférieurs. Des rétentions liquidiennes plus sévères entraînant un épanchement pleural, un œdème pulmonaire ou de l'ascite peuvent survenir, mais celles-ci sont rares⁽⁸⁾. Le tableau 1 résume les principaux effets indésirables observés chez 10 % ou

plus des patients participant aux essais cliniques. Au point de vue hématologique, des neutropénies, des thrombocytopenies et des anémies de grade 3 et 4 peuvent survenir, particulièrement lors de maladie avancée ou de doses quotidiennes supérieures à 750 mg⁽¹⁾. Ces anomalies sanguines peuvent persister en moyenne de 2 à 3 semaines pour la neutropénie et de 3 à 4 semaines pour la thrombocytopenie⁽⁴⁻⁸⁾.

Interactions médicamenteuses

Comme l'imatinib est un substrat du cytochrome P-450 3A4 et qu'il est aussi inhibiteur des voies 3A4, 2C9 et 2D6, plusieurs médicaments nécessitent une surveillance étroite lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec celui-ci⁽⁴⁻⁹⁾.

Les médicaments dont la voie métabolique est inhibée par

l'imatinib, comme les antagonistes de la sérotonine, les macrolides ou la morphine, peuvent voir leurs concentrations augmentées par l'ajout de celui-ci. Il faut être vigilant particulièrement avec les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit comme la cyclosporine et la digoxine⁽⁸⁻⁹⁾. Les médicaments qui inhibent le cytochrome 3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine ou le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations d'imatinib⁽⁸⁻⁹⁾. Les médicaments qui induisent le 3A4, comme la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou le millepertuis, peuvent diminuer les concentrations d'imatinib⁽⁸⁻⁹⁾. Comme l'imatinib inhibe une des voies métaboliques de la warfarine, il est recommandé par la compagnie de privilégier une héparine de faible poids moléculaire chez les patients nécessitant une anticoagulothérapie⁽⁸⁻⁹⁾. Cependant, un contrôle plus étroit des RNI serait sans doute une alternative acceptable.

Tableau I: Principaux effets indésirables rapportés dans les études cliniques⁽¹⁾

Effet indésirable	Crise blastique (n=260)		Phase accélérée (n=235)		Phase chronique avec échec à interféron- α (n=532)	
	600 mg: (n=223) 400 mg: (n=37)		600 mg: (n=158) 400 mg: (n=77)		400 mg: (n=532)	
	Total (%)	Grade 3-4 (%)	Total (%)	Grade 3-4 (%)	Total (%)	Grade 3-4 (%)
Rétention liquidienne	67	10	68	6	52	2
Hémorragie	48	16	35	8	13	0,4
Éruptions cutanées	32	4	39	4	36	3
Nausées	68	3	68	5	55	2
Vomissements	49	3	54	3	28	0,9
Diarrhée	39	3	49	4	33	0,9
Douleurs abdominales	23	5	26	2	20	0,2
Crampes musculaires	25	0,4	34	0,4	46	0,9
Douleurs musculosquelettiques	37	8	39	7	27	1
Arthralgie	21	3	26	5	24	0,8
Myalgie	7	0	18	2	18	0,2
Maux de tête	24	4	26	2	28	0,2
Fatigue	24	2	33	3	25	0,2
Pyrexie	38	7	35	7	14	1

Source: adapté à partir de la monographie émise par la compagnie Novartis.

Tableau II: Anomalies hématologiques au cours des essais cliniques⁽⁸⁾

Paramètre hématologique	Crise blastique (n=260) (%)		Phase accélérée (n=235) (%)		Phase chronique avec échec à interféron- α (n=532) (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Neutropénie	16	47	23	35	26	8
Thrombocytopénie	27	33	31	12	17	<1
Anémie	40	11	33	6	5	<1

Source: adapté à partir de la monographie émise par la compagnie Novartis.

Mises en garde

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'imatinib lors de la grossesse ou de l'allaitement. La molécule a toutefois été démontrée tératogène chez le rat et celle-ci est aussi excrétée dans le lait maternel de l'animal. On devrait donc éviter l'utilisation de l'imatinib lors de la grossesse et éviter l'allaitement pendant la prise d'imatinib⁽¹⁾.

Une formule sanguine complète devrait être effectuée une fois par semaine lors du premier mois de traitement, aux deux semaines lors du deuxième mois puis périodiquement par la suite. La fonction hépatique devrait être vérifiée avant l'instauration du traitement puis mensuellement ou selon la nécessité clinique. Le patient devrait aussi être informé des risques de rétention liquidienne et incité à surveiller les fluctuations pondérales⁽⁸⁾. Vu la commercialisation récente du produit, aucune donnée n'est disponible sur la sécurité ou la toxicité à long terme⁽¹⁾.

Posologie, présentation et coût du traitement

Chez un homme de 50 ans pesant 50 kg versus un homme du même âge de 100 kg, on estime que la clairance de l'imatinib varie de 8 L/h à 14 L/h. Bien que la variation interindividuelle soit estimée à 40 %, l'ajustement posologique en fonction de la surface corporelle ou de l'âge n'est pas requis, mais indique qu'un suivi étroit des toxicités est nécessaire⁽¹⁾. La posologie recommandée chez l'adulte atteint de leucémie myéloïde chronique est de 400 mg une fois par jour dans la phase chronique et de 600 mg une fois par jour dans la maladie avancée (phase accélérée et crise blastique)⁽¹⁾. L'irritation gastrique reliée à la prise de l'imatinib peut être diminuée en prenant la médication avec un repas et un grand verre d'eau⁽⁴⁾. S'il y a échec à obtenir une réponse hématologique satisfaisante après 3 mois et en l'absence d'effets indésirables importants, les doses peuvent être augmentées de 400 mg à 600 mg et de 600 mg à 800 mg par jour en deux prises

séparées. Le traitement devrait être poursuivi tant qu'il en découle des bénéfices⁽¹⁾. Avec des doses supérieures à 800 mg par jour, l'expérience demeure très limitée. La dose maximale quotidienne chez l'humain n'a pas été déterminée.

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de l'imatinib dans la population pédiatrique ou gériatrique, de même qu'en insuffisance rénale ou en insuffisance hépatique. On recommande la prudence lors d'insuffisance hépatique. Le médicament n'est pas éliminé massivement au rein, la prudence demeure nécessaire étant donné l'absence de données cliniques⁽¹⁾.

L'imatinib est commercialisé sous forme de gélules orangées de 100 mg. Le coût du traitement est d'environ 2922 \$ par mois pour une dose de 400 mg par jour et de 4380 \$ par mois pour une dose de 600 mg par jour⁽⁸⁾. Il est couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec dans la catégorie médicament d'exception. Le remboursement est accepté pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique pour les personnes chez qui l'interféron est inefficace, contre-indiqué ou non-toléré ou pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase blastique ou accélérée. Dans les deux cas, l'autorisation initiale maximale est de quatre mois. Pour la poursuite du traitement, le médecin devra prouver que le patient manifeste au moins une réponse cytogénétique partielle⁽¹⁾.

Place dans la thérapie

De par son mécanisme d'action, l'imatinib agit à ce qu'on croit être l'origine même de la leucémie myéloïde chronique. Les résultats des études sont encourageants et les données préliminaires de l'étude comparative avec la thérapie standard laissent entrevoir que ce médicament pourrait devenir une première intention de traitement chez les patients pour qui la greffe de cellules souches n'est pas envisageable. Pour l'instant, l'imatinib demeure l'option à privilégier pour le traitement des patients pour qui l'interféron est inefficace ou intolérable.

Conclusion

L'imatinib est un médicament facile d'administration étant donné sa prise par voie orale. Son mécanisme d'action cible un aspect important de la leucémie myéloïde chronique et ne peut qu'améliorer le traitement de cette pathologie dont les options thérapeutiques sont restreintes. Ce médicament est généralement assez bien toléré. Les effets indésirables sont fréquents, mais généralement peu sévères aux doses usuelles et nécessitent rarement l'arrêt du médicament. Son métabolisme important via le cytochrome P-450 en fait un agent à haut potentiel d'interactions nécessitant la prudence avec toute médication concomitante. Malgré ceci et à la lumière des résultats actuels, l'imatinib semble une molécule vouée à un avenir prometteur.

Préparé par : Annie Labbé, B. Pharm., M.Sc.*

Révisé par : Dr Marc Lalancette, hémato-oncologue et Mme Nathalie Marcotte, B.Pharm. M.Sc. L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

Mme Labbé était résidente au CHUQ au moment de la rédaction.(été 2002)

Références :

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Monographie du mesylate d'imatinib (STI571) (Gleevec^{MD}). East Hanover, New Jersey, 2001.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1031-7.
3. Anon. Gleevec^{MD} (STI-571) pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. *La Lettre Médicale* 2001;25(6):23-4.
4. O'Dwyer ME, Druker BJ. Chronic myelogenous leukemia—new therapeutic principles. *J Intern Med* 2001;250(1):3-9.
5. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1052-6.
6. Krystal GW, Honsawek S, Litz J, Buchdunger E. The selective tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin Cancer Res* 2000;6(8):3319-26.
7. Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, Acar M, Iannarelli P, O'Reilly T, *et al.* Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 2000; 60(18):5143-50.
8. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie du mesylate d'imatinib (STI571) (Gleevec^{MD}) Dorval, Québec. Septembre 2001.
9. Novartis Pharma AG. Monographie du mesylate d'imatinib (STI571) (Gleevec^{MD}). Basle, Switzerland. Mai 2001.
10. Novartis. (Page consultée le 11 janvier 2002). Early positive Gleevec® data in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) study prompt major protocol changes. Media Release. [En ligne]. Adresse URL: <http://www.novartis.com>
11. Régie de l'assurance maladie du Québec. (Page consultée le 21 janvier 2002). Services offerts aux professionnels de la santé. Liste de médicaments assurés. [En ligne]. Adresse URL: http://www.ramq.gouv.qc.ca/pro/listmed/lm_tdmf.htm

CONNAISSEZ-VOUS BIEN VOTRE CPS?

Le CPS est probablement l'outil le plus utilisé dans nos pharmacies. Nous consultons régulièrement la section blanche des monographies et la section verte de l'index croisé des noms génériques et commerciaux mais qu'en est-il des autres sections?

Section orange : On y retrouve une liste des médicaments qui ont été ajoutés ou révisés par rapport à l'édition précédente, de même qu'une liste des médicaments qui ont été retirés. Puisque la participation des fabricants au CPS est volontaire, il est certain que cette liste ne peut malheureusement pas être exhaustive, malgré le bon vouloir de l'Association des pharmaciens du Canada.

Section rose : Dans ce guide thérapeutique, les médicaments sont classifiés selon un sous-titre thérapeutique, pharmacologique ou chimique à l'intérieur de leur catégorie thérapeutique. Par exemple, les diurétiques sont classés en cinq catégories soit les diurétiques de l'anse, les épargneurs de potassium, les diurétiques osmotiques, les thiazidiques et divers. La section est utile pour savoir rapidement quelles molécules sont disponibles dans une certaine classe de médicaments.

Section blanche : Cette section sert à identifier les produits. Vous voulez savoir à quoi ressemble le Hyzaar^{MD} 50/12,5mg? Quel est le comprimé rouge avec « HFD » inscrit d'un côté? C'est là qu'il faut aller voir.

Section jaune : C'est la section des numéros de téléphones intéressants : centres antipoison, différents organismes du domaine de la santé et compagnies pharmaceutiques.

Section lilas : C'est la section la plus sous-utilisée du CPS mais certainement la plus intéressante. On y retrouve entre autres des guides d'emploi des médicaments dont les

calendriers de vaccination, un guide sur l'emploi péri-opératoire des médicaments (quand cesser un médicament avant une chirurgie), des renseignements quant à l'exposition à certains médicaments pendant la grossesse et l'allaitement ainsi qu'un guide sur l'utilisation de médicaments en médecine dentaire. Quelques algorithmes de traitement, certains sujets spécifiques à la gériatrie, des tableaux d'interactions avec les aliments et le jus de pamplemousse ainsi que les apports recommandés en vitamines et minéraux y sont également présentés. Enfin, on retrouve quelques renseignements sur les ingrédients non médicinaux qui peuvent être problématiques pour certains patients : le latex, le gluten, le lactose, les sulfites, la tartrazine et l'éthanol.

Section bleue : C'est ici qu'on retrouve les renseignements spécifiquement destinés aux patients concernant les indications, posologie, effets indésirables, interactions médicamenteuses et mode d'administration.

Appendices : À la toute fin du CPS, après les monographies, on retrouve : les principales abréviations latines, médicales et pharmaceutiques utilisées, la nomenclature pour les micro-organismes, un résumé des directives concernant les stupéfiants, drogues contrôlées, benzodiazépines et autres substances ciblées, des renseignements sur le programme d'accès spécial aux médicaments, ainsi que les formulaires et les procédures à suivre en cas d'effet indésirable à un médicament ou un vaccin.

Le CPS est un outil qui peut être très intéressant lorsqu'il est bien utilisé. Il vaut la peine de prendre quelques minutes afin de prendre connaissance des multiples possibilités qu'il nous offre.