



# EVALUATION DE LA VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE INTRA-INDIVIDUELLE DE L'IMATINIB – CONSEQUENCES SUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE

C Bardin, S Potin, A Vekhoff\*, X Declèves, N Tafzi, F Chast

Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie, \*Département d'Onco-Hématologie, Hôtel-Dieu, 1 Place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

47

## INTRODUCTION

L'imatinib est un inhibiteur de la tyrosine-kinase de la protéine Bcr-Abl, actif par voie orale et indiqué dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Sa pharmacocinétique montre une importante variabilité inter-individuelle d'origine multi-factorielle: interactions médicamenteuses (CYP 3A4, Pgp), polymorphismes génétiques, mauvaise compliance du patient .....

Dans la LMC, une corrélation a été montrée entre les réponses cytogénétiques complètes, les réponses moléculaires majeures et les concentrations plasmatiques d'imatinib à la vallée. Un seuil de 1000 ng/ml a été défini. Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib est ainsi recommandé.

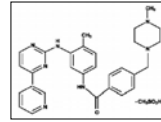
**En pharmacocinétique, la connaissance de la variabilité intra-individuelle permet de mieux définir les modalités du suivi thérapeutique, notamment en ce qui concerne la fréquence des prélèvements par patient.**

## OBJECTIF

L'objectif de cette étude pilote était d'évaluer la variabilité intra-individuelle de l'imatinib chez des patients atteints de LMC et bénéficiant d'un suivi thérapeutique régulier.

## PATIENTS ET METHODES

Les concentrations plasmatiques d'imatinib ont été déterminées par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) couplée à une détection UV à 262 nm.



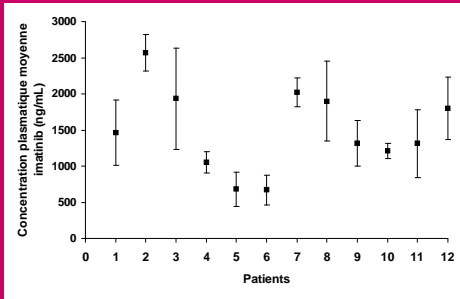
### Dosage de l'imatinib et de son métabolite actif (N-desméthylimatinib)

Extraction Liquide/Solide sur cartouche Bond Elut® C18 500mg avec étalon interne (CGP 7458) avec élution en milieu acide par méthanol. Analyse chromatographique sur colonne Lichrosorb® ODS3 C18 250x4,6 mm (débit 1mL/min, phase mobile: KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M TEA pH 8,0 /Méthanol/THF 37/58/5, v/v) à 303 nm. (LOQ de l'imatinib 100 ng/mL)

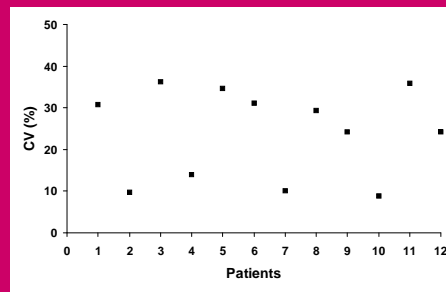
Les prélèvements à la vallée (résiduelles avant administration) ont été réalisés à l'équilibre, chez des patients suivis en consultation dans le cadre d'un suivi thérapeutique sur une période de deux ans, avec un intervalle minimum de 3 mois entre chaque prélèvement d'un même patient.

La variabilité intra-individuelle est exprimée en coefficient de variation (avec un minimum de 3 valeurs pour le calcul du pourcentage).

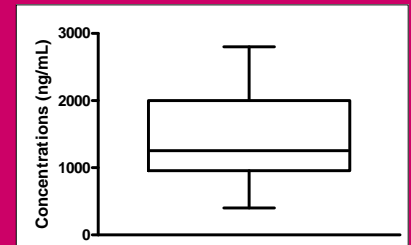
## RESULTATS



Concentrations plasmatiques moyennes d'imatinib ± SD



Variabilité intra-individuelle: coefficients variation individuels



Concentrations plasmatiques imatinib - boxplot

- 12 patients ont pu être évalués. Le sex-ratio H/F est de 0,4, l'âge moyen de 50 ± 11 ans, et le poids moyen de 75 ± 12 kg.
- 49 prélèvements ont été effectués avec une moyenne de 4 prélèvements par patient [3 – 8]. La posologie d'imatinib varie entre 400 et 600 mg/j en une prise par jour, avec une dose de 400mg pour une majorité de patients.
- Les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib varient entre 450 et 2800 ng/mL avec une moyenne de 1394 ± 629 ng/mL\* (CV total 45%). 13 valeurs montrent des concentrations sub-thérapeutiques (< 1000 ng/mL).
- La variabilité intra-individuelle moyenne de l'imatinib est de 24% [9% - 36%]

\* Résultats actualisés par rapport à l'abstract

## DISCUSSION - CONCLUSION

- La variabilité inter-individuelle de l'imatinib est élevée, de 40 à 80% selon les résultats décrits dans la littérature et les causes sont multiples: interactions médicamenteuses, mauvaise observance, mal-absorption .....
- Dans cette étude pilote, la variabilité intra-individuelle de 24% peut-être considérée comme relativement faible (des valeurs inférieures à 30% sont en général considérées comme faibles). Cette valeur est un facteur facilitant la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucune recommandation consensuelle sur les modalités pratiques du suivi thérapeutique de l'imatinib.
- Ces premiers résultats peuvent justifier un espacement des prélèvements dans le temps pour un même patient, en fonction du rythme des consultations (tous les 3 à 6 mois), lorsque les paramètres de réponse hématologiques et cytogénétiques sont stabilisés.
- En cas d'échec clinique, un dosage doit être réalisé rapidement afin de s'assurer du niveau de concentration plasmatique d'imatinib (recherche d'un sous-dosage), ainsi qu'une recherche de mutation de la cible BcrAbl.
- Ces résultats préliminaires doivent-être confortés sur une population plus importante afin de mieux connaître les co-variables associées et notamment établir d'éventuelles corrélation entre le pourcentage de non-répondeurs et la variabilité intra-individuelle.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Picard et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2007, 109.
- Peng et al. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44.
- Wilkinson et al. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*, 2005, 352.