

INTRODUCTION

- Le mésylate d'imatinib (Glivec®), médicament de référence dans la LMC, agit en inhibant sélectivement la tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Sa biodisponibilité est de 98% et sa demi-vie d'élimination est de 18h. Il est métabolisé au niveau hépatique essentiellement par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 en un dérivé N-déméthylé (N-desmethyl imatinib) qui montre une activité pharmacologique comparable à celle de l'imatinib.
- L'imatinib a révolutionné la prise en charge de la LMC. Certains patients montrent néanmoins des réponses défavorables. Dans l'essai IRIS, 30% des patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique ne parviennent pas à une réponse cytogénétique complète à 1 an de traitement.
- Différents facteurs peuvent-être à l'origine de ces déficits de réponses : une mutation de la tyrosine-kinase BCR-ABL, une amplification de l'activité tyrosine-kinase, une évolution clonale, des concentrations plasmatiques d'imatinib trop faibles liées à la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle ou à une mauvaise observance, une variabilité ou un polymorphisme des protéines de transport....
- Une corrélation a été montrée entre un plus faible taux de réponse moléculaire majeure et une concentration plasmatique trop faible d'imatinib (< 1,000 ng/mL). En raison de la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle, la surveillance des concentrations plasmatiques (suivi thérapeutique pharmacologique) peut contribuer au maintien d'une réponse optimale. Une autre approche est l'identification des co-variables responsables de la variabilité et l'utilisation d'un schéma posologique intégrant ces co-variables. La pharmacocinétique de population est une méthode de référence dans la compréhension des variabilités. Le poids et les caractéristiques biométriques sont des co-variables essentielles à évaluer. Ce point est d'autant plus important que la population atteinte de cancers est de plus en plus concerné par l'obésité en raison d'une espérance de vie de plus en plus prolongée.

• L'objectif de cette étude était d'évaluer et comparer différents descripteurs de poids (ou descripteurs de dimension corporelle) en tant que co-variables à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'imatinib chez des patients atteints de LMC.

PATIENTS ET METHODES

- Patients adultes atteints de LMC en phase chronique et suivis en hématologie (consultation ou hôpital de jour).
- Les patients inclus étaient traités par Glivec depuis au moins 1 mois (état d'équilibre atteint). Un prélèvement sanguin était effectué avant la prise des comprimés (concentrations résiduelles) et 3 heures après (pic plasmatique). En raison des difficultés de respect de ces horaires chez des patients ambulatoires, de nombreux prélèvements ont été effectués en dehors de ces horaires définis ce qui a permis indirectement une répartition élargie des horaires de prélèvements, conditions favorable à une modélisation pharmacocinétique de population.
- Les posologies variaient de 200 à 800 mg/j en fonction des réponses hématologiques, cytogénétiques, moléculaires, et la tolérance clinique.

- La modélisation a été effectuée avec le programme Monolix® 3.2. L'évaluation statistique des covariables et la validation du modèle final ont été estimés par le test du rapport de vraisemblance Likelihood Ratio Test (LRT).

- La surface corporelle, l'indice de masse corporelle, le poids idéal (ideal body weight IBW), le poids de masse maigre (Lean body weight LBW) et le poids normal prédit (PNWT) ont été estimés selon les équations de référence.



Chromatogramme d'un patient IS
étalon interne, 1 Imatinib 2500
ng/mL, CGP 74688 350 ng/mL.

Méthode de dosage plasmatique

Les concentrations plasmatiques d'imatinib et de N-desmethyl imatinib ont été déterminées par Chromatographie Liquide Haute Performance associée à une détection UV. Le pré-traitement de l'échantillon (500 µL de plasma) consistait en une extraction Liquide Solide (SPE). L'imatinib et le N-desmethyl imatinib étaient élués sur une colonne C8 Lichrosorb® (250 x 4.6 mm ID, 7 µm). Le débit était de 1 mL/min et les composés détectés à 262 nm à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes. Les temps de rétention de l'étalon interne, de l'imatinib et du N-desmethyl imatinib étaient respectivement de 7, 12 et 15 min. La limite de quantification était de 100 et 50 ng/mL respectivement pour l'imatinib et le CGP 74688. L'exactitude et la précision inter-jours et intra-jours évalués sur les contrôles qualifiés étaient inférieures à 10%.

RESULTATS

Construction du modèle final influence des covariables

Modèle	Relation(s)	AIC / BIC
0. sans covariable*	NA	518 / 543
1. LBW sur CL/F, V/F	CL/F = $\theta \cdot (LBW/60)^{0.75}$ V/F = $\theta \cdot (LBW/60)^1$	517 / 542
2. PNW sur CL/F, V/F	CL/F = $\theta \cdot (PNW/70)^{0.75}$ V/F = $\theta \cdot (PNW/70)^1$	516 / 541
3. HGT sur CL/F, V/F	CL/F = $\theta \cdot (HGT/1.70)^1$ V/F = $\theta \cdot (HGT/1.70)^\beta$	513 / 541
4. IBW sur CL/F, V/F	CL/F = $\theta \cdot (IBW/60)^{0.75}$ V/F = $\theta \cdot (IBW/60)^1$	513 / 538

AIC and BIC, Akaike and Bayesian information criterions; BW, poids total en kg; IBW, poids idéal; LBW, poids de masse maigre; θ , valeur caractéristique du paramètre; β , covariable significative

* Le modèle de base intègre une variabilité inter-occasion IOV sur le paramètre clairance

Paramètres PK estimés dans le modèle final

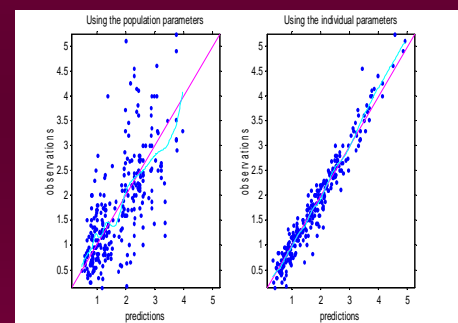
(n = 52) (paramètres PK normalisés pour un poids de 70 kg)

Paramètre PK	Effet de la covariable	Valeurs estimées (%rse) [p]*	η (%rse) [shrinkage] correlations, (η_1, η_2)
CL/F (L/h/70 kg IBW)	typical value (BW/70) ^{0.75}	9.46 (5) 0.75 (NA) [p < 0.001]	0.29 (11) r(η _{CL} , η _V) = 0.81
V/F (L/70 kg IBW)	(LBW/70) ¹	225 (8)	0.42 (13) [0.14]
ka (h ⁻¹)	NA	1.24 (24)	NA
σ, additive (mg/L)	NA	0.33 (8)	NA

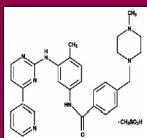
*rse, erreur relative standard; η , variabilité inter-sujets; σ , variabilité résiduelle; CL/F, clairance; V/F, volume central de distribution; ka, constante d'absorption; l'exposant "0" indique une normalisation des paramètres pour un poids de 70 kg.

*p valeur du likelihood ratio test (LRT), pas de covariable (P0) vs. inclusion de la covariable (P1) dans le modèle

Concentrations plasmatiques d'imatinib prédites vs concentrations observées sur le modèle final



- IBW = 45.4 + 0.89 x (HT - 152.4) + 4.5 (si homme)
- LBW = (1.1 x BW) - (0.0128 x BMI x BW) chez l'homme et (1.07 x BW) - (0.0148 x BMI x BW) chez la femme (HT : taille)



Mésylate d'imatinib



52 patients ont été inclus (92% de LMC, 8% de LAL), et 386 prélèvements analysés.

- Poids moyen : 78.1 ± 20.7 kg [48 - 140]
- IMC moyen : 26.9 ± 7 kg/m²

La posologie moyenne d'imatinib variait de 200 à 800 mg/j. Le modèle de base est un modèle monocompartimental ouvert avec une absorption de 1er ordre. Variabilité inter-individuelle de la clairance de 34%

Les covariables les plus significatives et améliorant les performances du modèle sont respectivement IBW, PNWT, LBW et la taille (tableau 1).

- Clairance estimée de l'imatinib = 9 L/h/70 kg IBW
- Volume de distribution estimé = 225 L/70 kg IBW

La variabilité inter-individuelle sur le modèle final est de 29 %

L'analyse et la modélisation du métabolite N-déméthylé sont en cours.

DISCUSSION - CONCLUSION

- Notre modèle permet une première évaluation comparative de différents descripteurs de poids et montre la supériorité de descripteurs comme le poids idéal comparativement au poids total. Ces résultats sont cohérents avec la littérature qui montre l'intérêt de descripteurs comme le LBW pour la clairance et pour le volume de distribution notamment dans le cas de molécules lipophiles et pour les patients obèses (les processus d'élimination se situant plutôt dans la masse maigre).
- Les valeurs estimées de clairance et de volume de distribution sont comparables aux résultats décrits dans la littérature dans la LMC ou chez des patients atteints de tumeurs GIST (Peng 2004, Schmidli 2005, Pétaïn 2008).
- L'intégration de ces covariables et leur impact sur la variabilité interindividuelle reste cependant faible et ne semble pas justifier l'intérêt d'une dose ajustée sur un descripteur de poids. Le suivi thérapeutique basé sur les dosages plasmatiques d'imatinib reste à ce jour le meilleur outil d'optimisation thérapeutique

