

L'imatinib (Glivec[®]) a révolutionné le traitement et le pronostic à court terme de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et des tumeurs stromales d'origine digestive (GIST). Il s'agit toutefois d'un traitement non dénué d'inconvénients et de toxicité, et qui doit être pris indéfiniment. Qui plus est, un nombre notable de patients présente des résistances ou des échappements au traitement. L'imatinib est un substrat des cytochromes P₄₅₀ CYP3A4/5 et de la P-glycoprotéine (transporteur d'efflux de médicament, produit du gène *MDR1*). Connaissant les grandes différences interindividuelles dans l'expression et la fonction de ces systèmes, on peut s'attendre à ce que la distribution et l'activité clinique de l'imatinib varie largement d'un patient à l'autre, nécessitant par là une individualisation de la posologie.

Le but de la présente étude clinique fut de déterminer les paramètres pharmacocinétiques moyens caractérisant la distribution de l'imatinib dans sa population cible, d'établir leur variabilité interindividuelle, et d'identifier les principaux facteurs les influençant. Un total de 321 concentrations plasmatiques a été dosé à l'aide d'une méthode HPLC-UV développée et validée à cet effet. Ces échantillons furent récoltés à différents moments après la dernière prise de Glivec[®] chez 59 patients recevant ce médicament à divers régimes posologiques. Les résultats ont été analysés par modélisation non linéaire à effets mixtes (NONMEM). Un modèle à un compartiment possédant une cinétique d'absorption d'ordre 1 est apparu comme décrivant les données de la façon la plus appropriée. Les paramètres déterminés furent une clairance apparente de 12.4 l/h, un volume de distribution de 268 l et une constante d'absorption de 0.47 h⁻¹. Il a été montré que la clairance était influencée par la masse corporelle, l'âge et le sexe. En revanche, aucune influence des co-médications n'a été mise en évidence. Des échantillons d'ADN ont été également utilisés, afin de réaliser des explorations pharmacogénétiques. Pour l'heure, seul le polymorphisme du gène *MDR1* a montré une influence sur les paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib. Une grande partie de la variabilité interindividuelle reste encore inexplicée par les covariats démographiques considérés, que ce soit celle de la clairance (40 %) ou du volume de distribution (70%). Associé à la variabilité intraindividuelle (34 %), cela se traduit par une étendue de l'intervalle de prédiction 90 % des concentrations d'un facteur 8 (à une posologie donnée). Cela constitue un fort argument pour étudier davantage l'utilité potentielle d'un programme de suivi thérapeutique du médicament (TDM) appliqué à l'imatinib. Un tel suivi pourrait aider à l'individualisation des régimes posologiques avant la progression manifeste de la maladie ou l'apparition de toxicité, améliorant tant l'efficacité que la tolérabilité de ce médicament.