

Désordres métaboliques et endocriniennes observés avec les nouvelles thérapeutiques moléculaires ciblées : expérience d'un service d'oncologie marocain

C. Elm'Hadi ^a, A. Moumen ^a, MR. Khmamouche ^a, M. Toreis ^a, R. Tanz ^a, H. Errihani ^b, M. Ichou ^a

^a Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, MAROC ;

^b Institut national d'oncologie, Rabat, MAROC

Introduction:

Des nouvelles thérapies moléculaires ciblées anti-cancéreuses ont pu être introduites dans le marché marocain après obtention de l'AMM. Ces innovations ont des effets significatifs sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et thyroïdiens pouvant parfois influencer leur efficacité oncologique.

Matériels et méthodes:

Etude rétrospective sur une période de 3ans(2012-2015) incluant les patients sans antécédents métaboliques ou endocriniens, traités au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire de rabat au Maroc par les inhibiteurs mTOR(everolimus) et les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase(ITK) (sunitinib, sorafinib et pazopanib), et qui ont développés des perturbations du bilan lipidique, glucidique ou thyroïdien.

Résultats :

Sur 30 patients éligibles, 12 patients ont présentés des désordres métaboliques et/ ou endocriniens (sunitinib n= 7, sorafenib n= 2, pazopanib n= 1, afinitor n= 2) (figure 1). 2 patients ont développés une hypothyroïdie, 2 ont une hypertriglycéridémie et 4 ont une augmentation du LDL-cholestérol. L'hyperglycémie se voyait chez 4 patients et aucune hypoglycémie n'a été authentifiée (figure 2). 75% des désordres signalés se voyait chez les patients traités par les ITK. Aucune réduction du dose ou arrêt pour toxicité n'a été signalée.

Discussion:

Les inhibiteurs mTOR et ITK représentent une approche moléculaire du traitement du cancer. Ils agissent en bloquant les voies de signalisation impliquées de la croissance des cellules cancéreuses mais aussi dans les métabolismes glucidique, lipidique et thyroïdien.

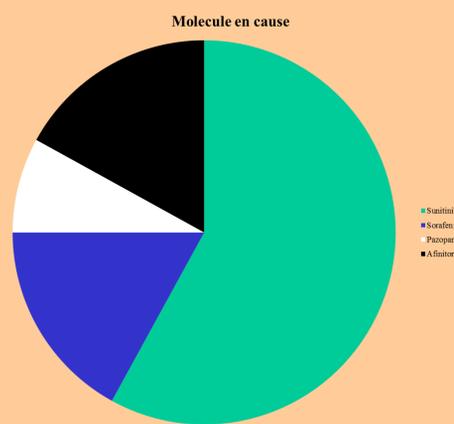


Figure n°1: Fréquence des désordres selon les molécules en cause

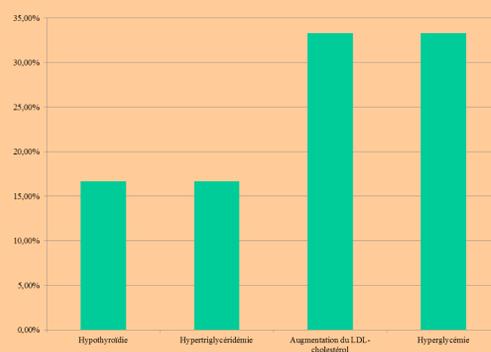


Figure n°2: Désordres métaboliques et endocriniennes rencontrés

Les inhibiteurs mTOR modifient les métabolismes glucidique et lipidique et induisent ainsi des hyperglycémies ainsi que des hyperlipidémies. Ils agissent sur est une sérine/thréonine kinase(mTORC1) impliqués dans la régulation métabolique en réponse a des facteurs de croissance incluant l'insuline. mTORC1 contrôle le métabolisme lipidique à plusieurs niveaux en augmentant l'expression de gènes impliqués dans la lipogenèse et promouvant l'adipogenèse [1,2]. Il a aussi été suggéré que mTORC1 augmenterait l'activité de lipine 1, intervenant dans la synthèse des triglycérides. Ces effets sont précoces et dose-dépendant.

Les TKI sont susceptible de modifier le métabolisme glucidique. Ils peuvent être à l'origine d'hyperglycémies mais aussi d'hypoglycémies. Ainsi, les études cliniques objectivent une fréquence des hyperglycémies de l'ordre de 20 % sous imatinib, de 15 % sous sunitinib, et de 41 % sous pazopanib. En raison de leur effet imprévisible, un contrôle étroit de la glycémie à jeun et de l'HbA1c s'impose.

Les effets endocriniens des thérapies ciblées se résument essentiellement aux dysthyroïdies des TKI. Les atteintes thyroïdiennes sous sunitinib sont observées entre 7 % et 85 %, sous sorafenib chez 8 % à 42 %, et dans 12% des cas sous pazopanib. Il s'agit en majorité d'hypothyroïdies régressives ou définitives. Ce risque augmente avec la durée de traitement. En cas de bilan thyroïdien initial normal, il n'existe aucun facteur prédictif de survenue d'une hypothyroïdie.

La prescription de ces molécules impose la reconnaissance de ces effets pour un dépistage précoce et une prise en charge adéquate.

Conclusion:

La fréquence de ces désordres exige une surveillance étroite de la glycémie, des lipides et de la TSH chez les patients recevant ces traitements.

Références:

1. Porstmann T et al, Cell Metab 2008 ; 8:224.
2. Vergès B et al, Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc 2014 ; 170:R43.

Conflits d'intérêt: les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt