

Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses

Avis d'experts sur les complications métaboliques des inhibiteurs de la tyrosine kinase*

Perrine Buffier¹, Benjamin Bouillet¹, Sarra Smati², Bertrand Cariou², Bruno Verges¹

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, CHU Dijon

² Clinique d'Endocrinologie, Institut du Thorax, CHU Nantes

Mots clés : diabète, dyslipidémie, inhibiteurs tyrosine kinase

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 1. pii: S0003-4266(18)31205-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.011. [Epub ahead of print]

Résumé

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) interfèrent avec le métabolisme glucidique. Des effets opposés ont été décrits avec ces thérapies, parfois avec une même molécule. La fréquence des hyperglycémies varie de 15 à 40 %, le nilotinib apparaît être la molécule la plus diabéto-gène. Ces modifications métaboliques vont du syndrome métabolique à l'apparition d'un diabète, pouvant justifier la mise en place de traitement jouant sur l'insulino-résistance, bien que les explications physiopathologiques restent peu claires. A noter qu'aucun diabète fulminant n'a été décrit sous ITK. Les ITK peuvent exercer un effet hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 1 et 2. Plusieurs cas ont été rapportés avec amélioration des glycémies et de l'HbA1c, réduction voire arrêt de l'insulinothérapie, essentiellement avec l'imatinib et le sunitinib. La glycémie à jeun devra être contrôlée avant, pendant le traitement et après son arrêt, ainsi que l'HbA1c chez les patients diabétiques, avec une auto-surveillance glycémique renforcée. Ces effets secondaires sont transitoires et ne contre-indiquent, en aucun cas, la poursuite de l'ITK. Des dyslipidémies ont été décrites sous ITK, portant à la fois sur le LDL-cholestérol et les triglycérides. Bien que ces variations semblent minimales, il est recommandé de contrôler un bilan lipidique avant, pendant le traitement et après son arrêt.

Glycémie et inhibiteurs tyrosine kinase

Épidémiologie

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) interfèrent avec le métabolisme glucidique. De façon surprenante, des effets opposés ont été décrits avec ces molécules, avec soit des hyperglycémies, soit des hypoglycémies. Ces effets opposés peuvent même être observés avec la même molécule.

Hyperglycémie

Les différentes études cliniques objectivent une fréquence des hyperglycémies variant de 15 à 40 % selon les molécules. Iurlo et al. [1] ont comparé l'effet des ITK de première et de seconde génération sur le

métabolisme glucidique, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. La prévalence du diabète, de l'intolérance au glucose et du syndrome métabolique n'étaient pas différentes en fonction de l'ITK ; cependant, le profil glucidique (glycémie à jeun, insulïnémie, peptide C, HOMA-R) était moins bon sous nilotinib que sous imatinib ou dasatinib.

Parmi les ITK, il semble donc que le plus diabéto-gène soit le nilotinib. Ainsi, sous nilotinib, une hyperglycémie a été rapportée chez 4 à 38 % des patients, variant en fonction de la dose et du statut glycémique avant instauration (augmentation du risque en cas de pré-diabète). Ces épisodes étaient rarement classés comme sévères (5 % avec

grade 3-4, et des glycémies > 2,5 g/L) [2-4]. Breccia et al. ont décrit une hyperglycémie précoce sous nilotinib (dès le 1^{er} cycle) comparativement à l'imatinib [5].

Cependant, Franklin et al. ont rapporté dans une grande étude rétrospective portant sur 1272 patients, que le délai moyen d'apparition du diabète était plus court sous dasatinib (3 mois) que sous nilotinib (10,4 mois) [6].

Enfin, les hyperglycémies sont également fréquentes avec d'autres ITK, mais rarement sévères : ainsi, l'incidence des épisodes d'hyperglycémie sévère rapportés sous pazotinib était seulement de 1 % [7]. L'effet hyperglycémiant pourrait varier en fonction des indications : ainsi, dans les es-

Tableau 1. Fréquence des épisodes hyperglycémiques sous ITK.

ITK	Référence	Type de cancer	n	Hyperglycémie tous grades (%)	Hyperglycémie grade 3-4 (%)
Nilotinib					
Nilotinib versus imatinib	Saglio [2]	LMC	556/280	38/20	5/0
Nilotinib versus contrôle	Reichardt [57]	GIST	165/83	ND/ND	ND/ND
Pazotinib					
Pazotinib versus placebo	Sternberg [7]	Cancer du rein	290/145	41/33	2/1
Pazotinib versus placebo	Van der graaf [58]	Sarcome des tissus mous	239/123	ND/ND	ND/ND
Sunitinib					
Sunitinib versus interféron α	Motzer [8]	Cancer du rein	375/360	15	
Sunitinib versus placebo	Raymond [9]	TNE pancréatiques	83/82	ND/ND	ND/ND
Sunitinib versus placebo	Demetri [10]	GIST	202/102	ND/ND	ND/ND

Tableau 2. Cas rapportés d'amélioration de l'équilibre glycémique dans le cadre d'un diabète de type 1 chez des patients traités par ITK.

Etude	Cas de DT1	Molécule	Indication	Résultats
Salaroli, 2012 [11]	Homme, 27 ans	Imatinib 400 mg/j	Maladie myéloproliférative chronique avec réarrangement TEL-PDGFR β	Baisse de l'HbA1c de 7,2 à 5 % Apparition d'hypoglycémies symptomatiques Diminution des doses d'insuline
Huda 2014, [12]	Femme, 48 ans	Sunitinib	Tumeur neuroendocrine pancréatique sécrétant de la gastrine	Baisse de l'insulinothérapie et arrêt complet après 3 mois de traitement
Templeton, 2008 [13]	Femme, 64 ans	Sunitinib	Cancer du rein métastatique	Diminution puis arrêt de l'insuline après 9 mois de traitement

sais cliniques de phase III évaluant le sunitinib, une hyperglycémie a été rapportée chez 15 % des patients avec cancer du rein métastatique [8], alors qu'il n'a pas été noté d'anomalie glucidique chez des patients traités pour une tumeur stromale digestive ou une tumeur pancréatique [9, 10].

A noter qu'aucun diabète fulminant n'a été décrit sous ITK (Tableau 1).

Hypoglycémie/ Amélioration du diabète

Les ITK peuvent exercer un effet hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 1 comme de type 2 ; plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature avec amélioration des chiffres glycémiques et de l'HbA1c, réduction des traitements anti-diabétiques oraux et/ou des doses d'insuline, allant même jusqu'à l'arrêt complet. Ces effets ont été décrits essentiellement avec l'imatinib et le sunitinib, mais également occasionnellement pour d'autres ITK.

- **Amélioration du diabète de type 1 :** 3 cas ont été rapportés (Imatinib, n=1 ; sunitinib, n=2) avec diminution ou arrêt de l'insulinothérapie, peu de temps après l'instauration de l'ITK [11-13] (cf. Tableau 2).
- **Amélioration du diabète de type 2 :** les données sont contradictoires. Une étude rétrospective sur 80 patients dont 17 diabétiques, recevant des ITK (dasatinib, imatinib, sorafenib, sunitinib), a démontré que ces molécules étaient responsables de l'amélioration des niveaux de glycémie, accompagnée d'une réduction voire d'un arrêt des traitements antidiabétiques chez 8 patients (47 %). L'effet « antidiabétique » de l'imatinib perdurait après l'arrêt du traitement, contrairement à celui des autres molécules pour lesquelles l'arrêt du traitement s'accompagne d'une ré-ascension des glycémies [14]. Trois autres études

mettent en avant l'effet antidiabétique de l'imatinib, avec diminution voire arrêt des traitements antidiabétiques, en l'absence de toute modification des habitudes alimentaires [15-17]. Des études ont fait mention du même effet d'amélioration glycémique sous sunitinib [18, 19]. Des cas isolés d'amélioration glycémique ont également été rapportés suite à l'utilisation de dasatinib et erlotinib [20-22]. D'autres études n'ont pas mis en évidence de modification du profil glycémique sous ITK [23, 24] (Tableau 3).

- **Hypoglycémie chez des patients non diabétiques :** Des événements hypoglycémiques sévères ont été rapportés dans la littérature, dans de rares cas de sujets non diabétiques, traités par sunitinib [25] ou imatinib [26, 27] (Tableau 4).

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes moléculaires par lesquels les ITK interfèrent avec l'homéostasie glu-

Tableau 3. Études et cas rapportés d'amélioration de l'équilibre glycémique dans le cadre d'un diabète de type 2 chez des patients traités par ITK.

Étude	Cas de DT2	Molécule	Indication	Résultats
Agostino, 2011 [14]	Etude rétrospective sur 17 patients	Dasatinib 1, Imatinib 6, Sorafenib 5, Sunitinib 7	Multiple	Diminution des glycémies et des traitements antidiabétiques
Veneri, 2005 [15]	Femme de 70 ans	Imatinib 400 mg/j	Leucémie myéloïde	Diminution et arrêt de l'insuline Correction du test de charge en glucose
Breccia, 2004 [17]	7 patients (3H, 4F), âge médian 66 ans, 3 sous insuline, 4 sous ADO	Imatinib 400 mg/j	LMC Ph+	Diminution des traitements antidiabétiques dès 3 mois de traitement jusqu'à 12 mois pour 6/7 patients
Breccia, 2005 [16]	Femme de 50 ans	Imatinib 400 mg/j	LMC Ph+	Diminution des taux de glycémie et HbA1c
Oh 2012 [18]	Etude rétrospective sur 10 patients	Sunitinib	Cancer du rein métastatique	Amélioration des chiffres glycémiques, rebond des glycémies à l'arrêt des ITK Arrêt des traitements pour 1 patient Diminution des traitements pour 3 patients
Billemont, 2008 [19]	Etude rétrospective sur 19 patients dont 2 sous ADO +insuline	Sunitinib 50 mg/j	Cancer du rein métastatique	Diminution des taux de glycémie dès 4 semaines avec arrêt des traitements pour 2 patients
Ono, 2012 [20]	Homme de 57 ans	Dasatinib	LMC	Diminution des doses d'insuline et arrêt pendant 2 semaines
Breccia, 2008 [21]	Femme de 66 ans	Dasatinib 70 mg*2/j	LMC Ph+	2 épisodes d'hypoglycémie Baisse des doses d'insuline dès 2 mois de traitement
Costa, 2006 [22]	Femme de 72 ans	Erlotinib 150 mg/j	Cancer pulmonaire non à petites cellules	Après 8 mois de traitement, normalisation de la glycémie et baisse de l' HbA1c

Tableau 4. Cas rapportés d'hypoglycémie chez des patients non diabétiques sous ITK.

Étude	Cas de patient non diabétique	Molécule	Indication	Résultats
Lee, 2011 [25]	Homme de 43 ans	Sunitinib	Tumeur neuro-endocrine pancréatique non fonctionnelle	Hypoglycémies répétées dont un épisode sévère à 1,53 mmol/L
Hamberg, 2006 [26]	Homme de 57 ans, Femme de 52 ans	Imatinib	GIST	Coma hypoglycémique et hypoglycémie sévère survenant respectivement 2 et 7 semaines après le début du traitement (Contexte d'hypersécrétion de pro-IGF2 et IGFBP2)
Haap 2006, [27]	Femme de 62 ans	Imatinib	GIST	Hypoglycémie sévère (après avoir éliminé les diagnostics différentiels : insulinome ou sécrétion d'IGF2)

cidique chez l'homme restent imparfaitement connus [28].

Hyperglycémie

Les explications physiopathologiques restent peu claires avec des données encore contradictoires : ainsi, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par nilotinib, une étude réalisée à partir d'une observation a objectivé une diminution de la sécrétion d'insuline (diminution du peptide C urinaire) [29] alors

qu'une autre réalisée chez 10 patients a mis en évidence une réduction de la sensibilité à l'insuline, évaluée par le HOMA-IR [30].

Hypoglycémie/amélioration du diabète
Pour cet effet hypoglycémiant, qui semble dépendre du type d'inhibiteur tyrosine kinase utilisé, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées [31, 32]:

- Inhibition de l'activité tyrosine kinase c-Abl par l'imatinib [33, 34], ce qui diminuerait l'apoptose des cellules β ,

augmenterait leur survie et la sécrétion insulinique [35-37].

- Inhibition de PDGFR (*Platelet Derived Growth factor Receptor*), qui induit une augmentation de PPAR γ et de l'adiponectine par l'imatinib avec protection contre l'insulino-résistance [38].
- inhibition de VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) par le sunitinib, ce qui réduit la sévérité de l'inflammation des cellules β , via une diminution de la vascularisation et de

la migration des cellules T au sein des îlots [39].

- Inhibition de EGFR par l'erlotinib, ce qui aboutirait à améliorer la sensibilité à l'insuline via une réduction de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux [40].
- D'autres effets antidiabétiques sous imatimib ont été évoqués, comme la diminution de la fibrose et des dépôts amyloïde, impliqués dans l'atteinte des cellules β du diabète de type 2 [41].

Diagnostic

Il n'est pas décrit dans la littérature de spécificité symptomatique dans l'apparition des cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Les critères diagnostiques de diabète sous ITK sont comparables à ceux des diabètes non iatrogènes.

Le diagnostic biologique de diabète sucré est porté sur les critères habituels, à savoir deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL.

Le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun est défini par une glycémie entre 1,1 et 1,26 g/L [42].

Une glycémie $< 0,7$ g/L chez un patient diabétique sous traitement doit être considérée comme une hypoglycémie; en conséquence, les traitements antidiabétiques instaurés doivent être réévalués.

R1 : le traitement par ITK peut être à l'origine d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

- Le diagnostic de diabète sous ITK est basé sur la constatation de deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou d'une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL associée à des signes d'hyperglycémie.
- Le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun est défini par une glycémie entre 1,1 et 1,26 g/L.
- Une glycémie inférieure à 0,7 g/L est à considérer comme une hypoglycémie, en particulier chez un patient diabétique sous traitement.

Traitement

La prise en charge du diabète sous ITK est comparable à celle des diabètes non iatrogènes. Le pronostic néoplasique ainsi que la dénutrition ou le risque de dénutrition imposent de savoir limiter les interdits diététiques. L'activité physique qui a démontré ses bénéfices dans le contexte néoplasique sera adaptée aux possibilités du patient.

L'augmentation des glycémies est le plus souvent progressive, justifiant le recours à un traitement ciblant l'insulino-résistance en 1^{re} ligne.

L'objectif d'HbA1c suit les recommandations de la Société Francophone du Diabète tenant compte de l'âge du patient, de l'espérance de vie et des comorbidités associées. Au vu des recommandations françaises en vigueur, l'objectif est une HbA1c $< 8\%$ (comorbidité grave avérée et/ou espérance de vie limitée) [43].

Enfin, dans ce contexte, il n'existe pas de contre-indication à la poursuite de l'ITK en cas de survenue d'une hyperglycémie.

R2 : en cas de diabète sous ITK, nous recommandons l'utilisation de la metformine en 1^{re} intention; le risque de dénutrition dans le contexte néoplasique faisant limiter les interdits diététiques. La prise en charge thérapeutique ultérieure suit les recommandations classiques de prise en charge du diabète non iatrogène et sera adaptée à l'objectif d'HbA1c.

R3 : nous recommandons un objectif d'HbA1c $< 8\%$ en cas de diabète induit par ITK. Cet objectif est à personnaliser en fonction du profil du patient et du contexte médical à l'origine de l'utilisation de l'ITK.

R4 : un diagnostic de diabète sous ITK ne contre-indique pas la poursuite de l'ITK. Dans les très rares cas d'hyperglycémie menaçante, le traitement par ITK pourra être suspendu jusqu'au contrôle de l'hyperglycémie, nécessitant le recours à un médecin diabétologue-endocrinologue.

En cas d'hypoglycémies répétées chez un patient diabétique sous traitement, une adaptation thérapeutique peut être nécessaire, des diminutions voire arrêts de traitements peuvent être préconisés, guidés par la surveillance rapprochée des glycémies. Un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue peut être justifié.

R5 : en cas d'hypoglycémies surveillant sous ITK chez des patients préalablement traités pour un diabète, des adaptations thérapeutiques voire des arrêts de traitement peuvent être nécessaires.

Surveillance

Avant le traitement

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue de diabète chez les patients avec hyperglycémie modérée à jeun, et de l'augmentation du risque de déséquilibre glycémique chez les patients diabétiques, il sera utile de réaliser, avant l'instauration du traitement, un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c.

Cela permettra de dépister précocement un diabète ou pré-diabète. Il conviendra de repérer les patients potentiellement à risque de diabète de type 2, définis par l'âge, l'obésité, les antécédents familiaux de DT2, les antécédents de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie. Il semble que le traitement par nilotinib expose à un risque supérieur de diabète, par rapport aux autres molécules, d'où une vigilance particulière.

En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de l'ITK.

R6 : nous recommandons la réalisation d'une mesure de glycémie veineuse à jeun chez un patient non diabétique avant toute instauration d'un traitement par ITK. En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de l'ITK (dosage d'HbA1c +/- surveillance glycémique)

Pendant le traitement

Au cours du traitement, un dosage de la glycémie à jeun sera pratiqué toutes les 2 semaines pendant le premier mois puis une fois par mois chez tous les patients non diabétiques, avant l'instauration de l'ITK.

R7 : chez les patients non diabétiques, nous suggérons la réalisation d'une mesure de glycémie veineuse à jeun tous les 15 jours pendant le 1^{er} mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement par ITK. Une éducation thérapeutique consacrée aux signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie devra également être effectuée.

Chez les patients diabétiques, quel que soit leur type de diabète, il a été décrit des améliorations du profil glycémique avec des hypoglycémies : il faudra renforcer l'auto-surveillance glycémique, durant toute la durée du traitement, afin d'adapter au mieux le traitement. Une augmentation des chiffres glycémiques peut également survenir. L'éducation thérapeutique des patients vis-à-vis des signes cliniques d'hyperglycémie (polyuro-polydipsie) et d'hypoglycémie est indispensable.

R8 : en cas d'hyperglycémie modérée à jeun ou de diabète préexistant à la mise sous ITK, nous recommandons une auto-surveillance glycémique rapprochée et une éducation thérapeutique consacrée aux signes cliniques d'hypo et d'hyperglycémie. L'HbA1c doit être mesurée de façon trimestrielle.

Après arrêt du traitement

Les effets secondaires sur la glycémie sont le plus souvent transitoires et régressent après l'arrêt du traitement. La réversibilité de ces effets secondaires nécessite une surveillance post-traitement des glycémies et de l'HbA1c.

R9 : à l'arrêt de l'ITK, chez les patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun ou un diabète préexistant ou non à l'introduction du traitement par ITK, nous suggérons une auto-surveillance glycémique pendant 4 semaines pour adapter le traitement antidiabétique.

Facteur prédictif

Comme indiqué précédemment, le principal facteur prédictif est lié au type d'ITK (mais il existe des effets inverses décrits pour le même type de molécule). L'existence d'un pré-diabète est un facteur de risque de développer un diabète sous ITK. L'augmentation des glycémies sous nilotinib a été montrée comme corrélée à l'index de masse corporelle, cela pourrait constituer un facteur prédictif de développement de diabète [44].

Dyslipidémie et inhibiteurs tyrosine kinase

Epidémiologie

L'amélioration ou l'aggravation d'une dyslipidémie sont liées au type d'ITK.

Ainsi, l'imatinib semble améliorer le profil lipidique. Gottardi et al. [45] rapportent chez 8/9 patients, une normalisation du cholestérol total ; de plus, 3/4 patients qui avaient une hypertriglycéridémie au diagnostic ont normalisé leur bilan. Ces modifications étaient observées un mois après le début d'un traitement, avec un effet persistant sur plusieurs mois. Des résultats similaires ont été suggérés par d'autres équipes [46, 47].

A l'inverse, Song [48] a rapporté une hyperlipidémie chez 85 patients sur 155 (54,9%) traités par ITK (sunitinib, pazotinib, sorafénib, famitinib). Les proportions de patients développant une dyslipidémie avec le sunitinib, le pazotinib, le sorafénib et le famitinib étaient respectivement de 68%, 78%, 27% et 62%. Pour un tiers des patients, l'augmentation concernait le cholestérol total et pour la moitié, les triglycérides, avec une hyperlipidémie de grade I dans 33% des cas, de grade II dans 18%, et de grade III dans 4%.

Sous nilotinib, la proportion de patients

avec un LDL cholestérol « non optimal » augmentait de 48 à 89% sur 6 mois, conduisant à la mise en place d'un traitement dans 22% des cas. A l'inverse, la proportion de patients avec un taux bas de HDL cholestérol diminuait de 40,7 à 7,4% sur 6 mois [49]. Ces résultats ont été confirmés par Franklin et al., qui ont rapporté une augmentation de l'incidence de dyslipidémie sous nilotinib en comparaison avec le dasatinib [6]; mais cette différence entre les molécules n'a pas été retrouvée par Iurlo et al. [1]. En général, cette dyslipidémie est bien contrôlée par les statines, et réversible à l'arrêt de l'ITK. Enfin, plusieurs études se sont intéressées à la corrélation hypothyroïdie/dyslipidémie : Song et al. ont décrit une hyperlipidémie sous ITK chez 65% des patients avec hypothyroïdie et 42% des patients avec euthyroïdie [48]. Une incidence de dyslipidémie sous sunitinib de 69% a été rapportée, alors que 51% des patients présentaient également une hypothyroïdie (sans qu'il ne soit possible d'établir une corrélation entre ces deux effets indésirables, ceux-ci ne survenant pas dans les mêmes délais ni chez les mêmes patients) [50].

Mécanismes physiopathologiques

Les raisons de l'effet positif de l'imatinib sur le profil lipidique ne sont pas claires. Il a été démontré un rôle protecteur de l'imatinib dans l'athérosclérose probablement lié à ses effets sur le PDGF-R [32]. Le PDGF-R induit une phosphorylation de LRP (*low density lipoprotein receptor-related protein*), ce qui réduirait la lipotoxicité et augmenterait la sensibilité périphérique à l'insuline [51]. Chez des souris hypercholestérolémiques (ApoE-KO) rendues diabétiques, l'imatinib pourrait prévenir le développement d'athérosclérose en diminuant l'expression-phosphorylation de PDGF-R et en réduisant l'expression des cytokines pro-sclérotiques, qui favorisent l'adhésion, la migration et la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales [52]. D'autres mécanismes ont été décrits : Lepannen [53] a démontré que l'utilisation d'imatinib associé à un transfert de gène VEGF-C intravasculaire, chez des lapins hypercholestérolémiques, entraîne une diminution de la migration macrophagique

au niveau des lésions d'athérosclérose, une augmentation de l'apoptose des cellules des muscles lisses de l'intima et une accélération de la ré-endothélialisation; Rocha [54] rapporte une inhibition de la viabilité et de la prolifération des cellules des muscles lisses humains, au niveau aortique, sous imatinib, suggérant un rôle de cette drogue contre l'athérosclérose.

À l'inverse, le nilotinib est décrit comme associé à un risque accru de maladie vasculaire oblitérante. Cette association passerait par une aggravation des facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'augmentation du LDL cholestérol [55]. Actuellement, les explications physiopathologiques ne sont pas clarifiées.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic de dyslipidémie sous ITK est comparable à celui des dyslipidémies non iatrogènes. Le taux définissant la dyslipidémie, comme le niveau à atteindre sous traitement hypolipémiant, est défini par l'état général du patient, son pronostic, et l'existence d'antécédents et de facteurs de risque cardio-vasculaires. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires doit être discuté, chez des patients au pronostic vital engagé à court ou moyen terme. L'utilisation des recommandations en vigueur peut s'envisager chez les patients au bon pronostic oncologique [56].

Comme indiqué précédemment, le bilan lipidique doit être évalué en parallèle du bilan thyroïdien, les ITK étant pourvoyeurs de dysthyroïdies pouvant modifier le bilan lipidique.

Les modifications du profil lipidique, décrites dans la littérature, restent en général modestes.

Cependant, certaines dyslipidémies sous ITK pourront bénéficier de l'instauration de règles hygiéno-diététiques voire d'un traitement transitoire.

R1 : les objectifs lipidiques doivent être adaptés à l'état général et aux pronostics cardiovasculaire et oncologique du patient. L'utilisation des recommandations en vigueur

peut s'envisager chez les patients au bon pronostic oncologique. Dans les autres cas, des objectifs moins stricts issus d'une discussion au cas par cas entre l'endocrinologue et l'oncologue seront mis en place. Une réévaluation régulière de ces objectifs sera réalisée en fonction de l'évolution du pronostic du patient.

R2 : le bilan lipidique est à analyser en parallèle du bilan thyroïdien, qui peut être perturbé sous ITK. S'il existe une hypothyroïdie, celle-ci doit être traitée avant d'instaurer ou majorer un traitement hypolipémiant.

Surveillance

Compte-tenu des aggravations de profil lipidique constatées avec la majorité des ITK, une évaluation du bilan lipidique semble nécessaire avant le traitement par ITK. Ce bilan sera ensuite surveillé 3 mois après l'initiation d'un traitement par ITK, puis tous les 6 mois. Ces dyslipidémies sont réversibles à l'arrêt du traitement.

R3 : nous recommandons la réalisation d'un bilan lipidique complet (Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) avant l'instauration d'un ITK.

R4 : nous recommandons la réalisation d'un bilan lipidique à 3 mois, puis tous les 6 mois pendant le traitement par ITK.

R5 : à l'arrêt du traitement par ITK, nous recommandons l'arrêt du traitement hypolipémiant instauré et un contrôle du bilan lipidique à 2 mois chez les patients antérieurement non traités, ou une réévaluation de la posologie optimale de traitement chez les patients antérieurement traités.

Facteur prédictif

Il n'a pas été décrit de facteur prédictif à l'apparition de dyslipidémie chez les patients sous ITK.

P. Buffier, B. Bouillet, S. Smati, B. Cariou, B. Verges

perrine.buffier@chu-dijon.fr

RÉFÉRENCES

1. Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D, et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget* 2015; 6:33944-51.
2. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-59.
3. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:841-51.
4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30:1044-54.
5. Breccia M, Muscaritoli M, Gentilini F, et al. Impaired fasting glucose level as metabolic side effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib. *Leuk Res* 2007; 31:1770-72.
6. Franklin M, Burns L, Perez S, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia in patients prescribed dasatinib or nilotinib as first- or second-line therapy for chronic myelogenous leukemia in the US. *Curr Med Res Opin* 2018; 34:353-60.
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-68.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501-13.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-38.
11. Salaroli A, Loglisci G, Serrao A, et al. Fasting glucose level reduction induced by imatinib in chronic myeloproliferative disease with TEL-PDGFR β rearrangement and type 1 diabetes. *Ann Hematol* 2012; 91:1823-24.
12. Huda MSB, Amiel SA, Ross P, Aylwin SJB. Tyrosine kinase inhibitor sunitinib allows insulin independence in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:e87-88.
13. Templeton A, Brändle M, Cerny T, Gillessen S. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2008; 19:824-25.

14. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17:197-202.
15. Veneri D, Franchini M, Bonora E. Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352:1049-50.
16. Breccia M, Muscaritoli M, Alimena G. Reduction of glycosylated hemoglobin with stable insulin levels in a diabetic patient with chronic myeloid leukemia responsive to imatinib. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl):ECR21.
17. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:4653-55.
18. Oh JJ, Hong SK, Joo YM, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:314-7.
19. Billefont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008; 99:1380-82.
20. Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012; 51:2763-66.
21. Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008; 32:1626-28.
22. Costa DB, Huberman MS. Improvement of type 2 diabetes in a lung cancer patient treated with Erlotinib. *Diabetes Care* 2006; 29:1711.
23. Dingli D, Wolf RC, Vella A. Imatinib and type 2 diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2007; 13:126-30.
24. Mariani S, Tornaghi L, Sassone M, et al. Imatinib does not substantially modify the glycemic profile in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2010; 34:e5-7.
25. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:e68-70.
26. Hamberg P, de Jong FA, Boonstra JG, et al. Non-islet-cell tumor induced hypoglycemia in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor possibly worsened by imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24:e30-31.
27. Haap M, Gallwitz B, Thamer C, et al. Symptomatic hypoglycemia during imatinib mesylate in a non-diabetic female patient with gastrointestinal stromal tumor. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:688-92.
28. Breccia M, Molica M, Alimena G. How tyrosine kinase inhibitors impair metabolism and endocrine system function: a systematic updated review. *Leuk Res* 2014; 38:1392-98.
29. Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol* 2013; 97:135-38.
30. Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013; 98:e124-126.
31. Fountas A, Diamantopoulos LN, Tsatsoulis A. Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm? *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:643-56.
32. Breccia M, Alimena G. The metabolic consequences of imatinib mesylate: Changes on glucose, lipidic and bone metabolism. *Leuk Res* 2009; 33:871-5.
33. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007; 21:618-28.
34. Karunakaran U, Park SJ, Jun DY, et al. Non-receptor tyrosine kinase inhibitors enhances β -cell survival by suppressing the PKC δ signal transduction pathway in streptozotocin-induced β -cell apoptosis. *Cell Signal* 2015; 27:1066-74.
35. Xia C-Q, Zhang P, Li S, et al. C-Abl inhibitor imatinib enhances insulin production by β cells: c-Abl negatively regulates insulin production via interfering with the expression of NKx2.2 and GLUT-2. *PLoS One* 2014; 9:e97694.
36. Mokhtari D, Al-Amin A, Turpaev K, Li T, et al. Imatinib mesylate-induced phosphatidylinositol 3-kinase signalling and improved survival in insulin-producing cells: role of Src homology 2-containing inositol 5'-phosphatase interaction with c-Abl. *Diabetologia* 2013; 56:1327-38.
37. Fred RG, Boddeit SK, Lundberg M, Welsh N. Imatinib mesylate stimulates low-density lipoprotein receptor-related protein 1-mediated ERK phosphorylation in insulin-producing cells. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128:17-28.
38. Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, et al. Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: a mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3763-67.
39. Villalta SA, Lang J, Kubeck S, et al. Inhibition of VEGFR-2 reverses type 1 diabetes in NOD mice by abrogating insulinitis and restoring islet function. *Diabetes* 2013; 62:2870-78.
40. Prada PO, Ropelle ER, Mourão RH, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (PD153035) improves glucose tolerance and insulin action in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 2009; 58:2910-19.
41. Welsh N. Does the small tyrosine kinase inhibitor Imatinib mesylate counteract diabetes by affecting pancreatic islet amyloidosis and fibrosis? *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21:1743-50.
42. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
43. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Française du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017; 11:577-591.
44. Breccia M, Loglisci G, Salaroli A, et al. Nilotinib-mediated increase in fasting glucose level is reversible, does not convert to type 2 diabetes and is likely correlated with increased body mass index. *Leuk Res* 2012; 36:e66-67.
45. Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2722-3.
46. Franceschino A, Tornaghi L, Benemacher V, et al. Alterations in creatine kinase, phosphate and lipid values in patients with chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib. *Haematologica* 2008; 93:317-18.
47. Gologan R, Constantinescu G, Georgescu D, et al. Hypolipemiant besides antileukemic effect of imatinib mesylate. *Leuk Res* 2009; 33:1285-87.
48. Song Y, Du C, Zhang W, et al. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12:174-80.
49. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99:1197-203.
50. Tassi R, Baldazzi V, Lapina A, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism among metastatic renal cell carcinoma patients taking sunitinib malate. Related or unrelated adverse events? *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:e101-105.
51. Boucher P, Gotthardt M, Li W-P, et al. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science* 2003; 300:329-32.
52. Lassila M, Allen TJ, Cao Z, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:935-42.
53. Leppänen O, Rutanen J, Hiltunen MO, et al. Oral imatinib mesylate (STI571/gleevec) improves the efficacy of local intravascular vascular endothelial growth factor-C gene transfer in reducing neointimal growth in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2004; 109:1140-6.
54. Rocha A, Azevedo I, Soares R. Anti-angiogenic effects of imatinib target smooth muscle cells but not endothelial cells. *Angiogenesis* 2007; 10:279-86.
55. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013; 27:1316-21.
56. French Society of Endocrinology (SFE), Francophone Society of Diabetes (SFD), New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Ann Endocrinol* 2017; 78:43-53.
57. Reichardt P, Blay J-Y, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012; 23:1680-87.
58. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:1879-86.