

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 mTOR*

Benjamin Bouillet^{1,3}, Perrine Buffier¹, Sarra Smati², Françoise Archambeaud⁴, Bertrand Cariou², Bruno Verges^{1,3}

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

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

³ INSERM LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne

⁴ Service de Médecine Interne B - Endocrinologie, CHU de Limoges, Hôpital Le Cluzeau, Limoges

Mots clés: diabète, dyslipidémie, inhibiteurs mTOR

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 22. pii: S0003-4266(18)31188-0. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.010. [Epub ahead of print]

Résumé

L'utilisation des inhibiteurs mTOR (mTORi) comme anticancéreux est responsable d'hyperglycémies (12-50 %) et d'hyperlipidémies (7-73 %) dans les études de phase III. Ces chiffres élevés justifient une prise en charge adaptée à la population oncologique. Avant l'instauration d'un traitement par mTORi, nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun (EAL) chez tous les patients, d'une glycémie à jeun chez les patients non diabétiques et d'une HbA1c chez les patients diabétiques. Après instauration du traitement, une surveillance de l'EAL à jeun (tous patients) et de la glycémie à jeun (patients non diabétique) est recommandée tous les 15 jours le premier mois puis mensuellement. Nous recommandons un objectif d'HbA1c inférieur à 8 %, avant et après l'instauration du traitement chez les patients diabétiques connus et en cas d'apparition d'un diabète sous mTORi. Les objectifs de LDL-cholestérol devront être adaptés à l'état général et aux pronostics cardiovasculaire et oncologique du patient. En cas d'introduction d'un traitement, la pravastatine sera prescrite en première intention ; l'atorvastatine et la simvastatine sont contre-indiquées. Nous recommandons l'instauration de fénofibrate en cas d'hypertriglycéridémie > 5 g/L résistante aux mesures diététiques adaptées à l'état oncologique du patient. En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé.

Hyperglycémies et diabètes induits par les inhibiteurs mTOR

Épidémiologie

L'utilisation des mTORi comme agents anticancéreux est associée à des perturbations du métabolisme glucidique. Les hyperglycémies sont rapportées chez 12 à 50 % des patients inclus dans des études de phase III pour l'everolimus [1-6] et le temsirolimus [7-9], alors que les hyperglycémies majeures (G3-4, > 13,9 mmol/L) surviennent moins fréquemment (4 à 12 %) (Tableau 1). Il n'est pas décrit de décompensation cétosique ou acido-cétosique. Dans une méta-analyse

incluant 24 essais cliniques avec everolimus ou temsirolimus dans différents types tumoraux chez 4261 patients, le ratio du taux d'incidence d'une hyperglycémie chez les patients recevant un mTORi en comparaison avec un contrôle était de 2,95 et de 5,25 pour les hyperglycémies majeures [10]. La fréquence la plus élevée de diabète dans les études sur les mTORi est observée chez les patients avec des carcinomes rénaux avancés [2, 6-8]. Cependant, les hyperglycémies induites par les mTORi ont été observées dans toutes les études indépendamment du type de cancer étudié. De plus, nous ne pouvons pas exclure que certaines combinaisons

de thérapies anticancéreuses associées aux mTORi aient un pouvoir diabétogène plus important. Cependant, les données de ces études ne donnent qu'une vision incomplète du réel effet des mTORi sur le métabolisme glucidique. Le nombre de patients traités par des antidiabétiques et une éventuelle intensification du traitement antidiabétique sous mTORi ne sont pas précisés dans ces études et les patients diabétiques mal contrôlés sont généralement exclus.

Une étude récente a montré que la durée médiane pour atteindre le plus haut grade d'hyperglycémie était de 58 jours chez 75 patients traités par everolimus ou temsirolimus

Tableau 1. Incidence des hyperglycémies dans les études de phase III des inhibiteurs mTOR.

	Type de cancer	n	Hyperglycémie (%)	
			Tous grades > 1,26 g/L (%)	Grades 3-4 > 2,51 g/L (%)
Everolimus				
Everolimus vs placebo [2]	Carcinome rénal	269/135	50/23	12/1
Everolimus vs placebo [1]	Tumeur neuro-endocrine, pancréas	204/203	13/4	5/2
Everolimus+Octréotide vs placebo+Octréotide [5]	Tumeur neuro-endocrine, gastro-intestinale	215/211	12/2	5/0,5
Everolimus vs placebo [3]	Cancer du sein	482/238	13/2	4/<1
Everolimus+trastuzumab+paclitaxel vs placebo+trastuzumab+paclitaxel [6]	Cancer du sein Her2+	472/238	13/5	6/1
Temsirolimus				
Temsirolimus vs interféron vs temsirolimus+interféron [7]	Carcinome rénal	208/200/208	26/11/17	11/2/6
Temsirolimus+letrozole vs placebo+letrozole [9]	Cancer du sein	550/553	13/5	4/1
Temsirolimus+bevacizumab vs interféron+bevacizumab [8]	Carcinome rénal métastatique	400/391	22/5	6/1
Grade 1 : glycémie à jeun entre 1,26 et 1,60 g/L. Grade 2 : glycémie à jeun entre 1,61 et 2,50 g/L. Grade 3 : glycémie à jeun entre 2,51 et 5 g/L. Grade 4 : glycémie à jeun supérieure à 5 g/L.				

pour un carcinome rénal [11]. Cependant, aucune n'étude n'a spécifiquement évalué le délai d'apparition d'une hyperglycémie après l'introduction d'un mTORi.

Le caractère dose-dépendant de l'induction des hyperglycémies par les mTORi ne peut pas être affirmé avec les études à disposition.

Mécanismes physiopathologiques

Influence de mTOR sur le métabolisme glucidique

Les effets de mTOR sur l'homéostasie glucidique sont complexes avec des résultats opposés en fonction du site d'activité de mTORC1 [12]. mTORC1 favorise l'insulino-résistance dans le tissu adipeux en favorisant la phosphorylation de la sérine sur IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) responsable d'une diminution de l'activation de PI3kinase [13]. L'activité mTORC1 est augmentée dans le tissu adipeux, le foie et le muscle des animaux insulino-résistants, ce qui plaide pour un effet délétère de mTORC1 sur la sensibilité à l'insuline

[13, 14]. Dans le foie, la phosphorylation d'IRS-1 par mTORC1 réduit l'activation de la voie PI3kinase, ce qui augmente la néoglucogenèse.

A l'inverse, mTORC1 favorise le métabolisme oxydatif au niveau musculaire. Des souris présentant une invalidation spécifique de mTORC1 au niveau musculaire présentent une diminution de la masse musculaire et des capacités oxydatives musculaires [15]. Dans le foie, l'activité mTORC1 inhibe la cétogenèse en atténuant l'activité PPAR- α , principal modulateur transcriptionnel des gènes de la cétogenèse [16].

mTORC1 régule aussi la masse et la fonction des cellules β de Langerhans. L'activation constitutive de mTORC1 dans les cellules β améliore l'insulino-sécrétion, en augmentant le nombre et la taille des cellules β [17]. Cependant, une activation prolongée de mTORC1 dans les cellules β entraîne un épuisement de leur capacité à sécréter de l'insuline, en favorisant l'apoptose des cellules β [18]. Ainsi, dans des conditions physiologiques, une régulation fine de l'ac-

tivité mTOR apparaît nécessaire au contrôle de l'homéostasie glucidique.

Les fonctions de mTORC2 sont moins connues. mTORC2 exerce un contrôle sur la croissance cellulaire et le métabolisme par l'intermédiaire d'Akt et SGK1 (*serum- and glucocorticoid-induced protein kinase-1*) et régule l'organisation du cytosquelette cellulaire en activant la protéine kinase C- α [19].

Influence des mTORi sur le métabolisme glucidique

Les mécanismes moléculaires liant l'inhibition de mTOR à la survenue de troubles du métabolisme glucidique sont complexes et imparfaitement connus. Il existe des divergences inexplicables entre les études précliniques *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et les données des études de phase II et III chez l'homme. En effet, puisque l'activation chronique de mTORC1 entraîne une insulino-résistance, l'inhibition chronique de la voie mTOR devrait améliorer l'homéostasie glucidique. Cependant, l'utilisation des mTORi favorise l'hyperglycémie

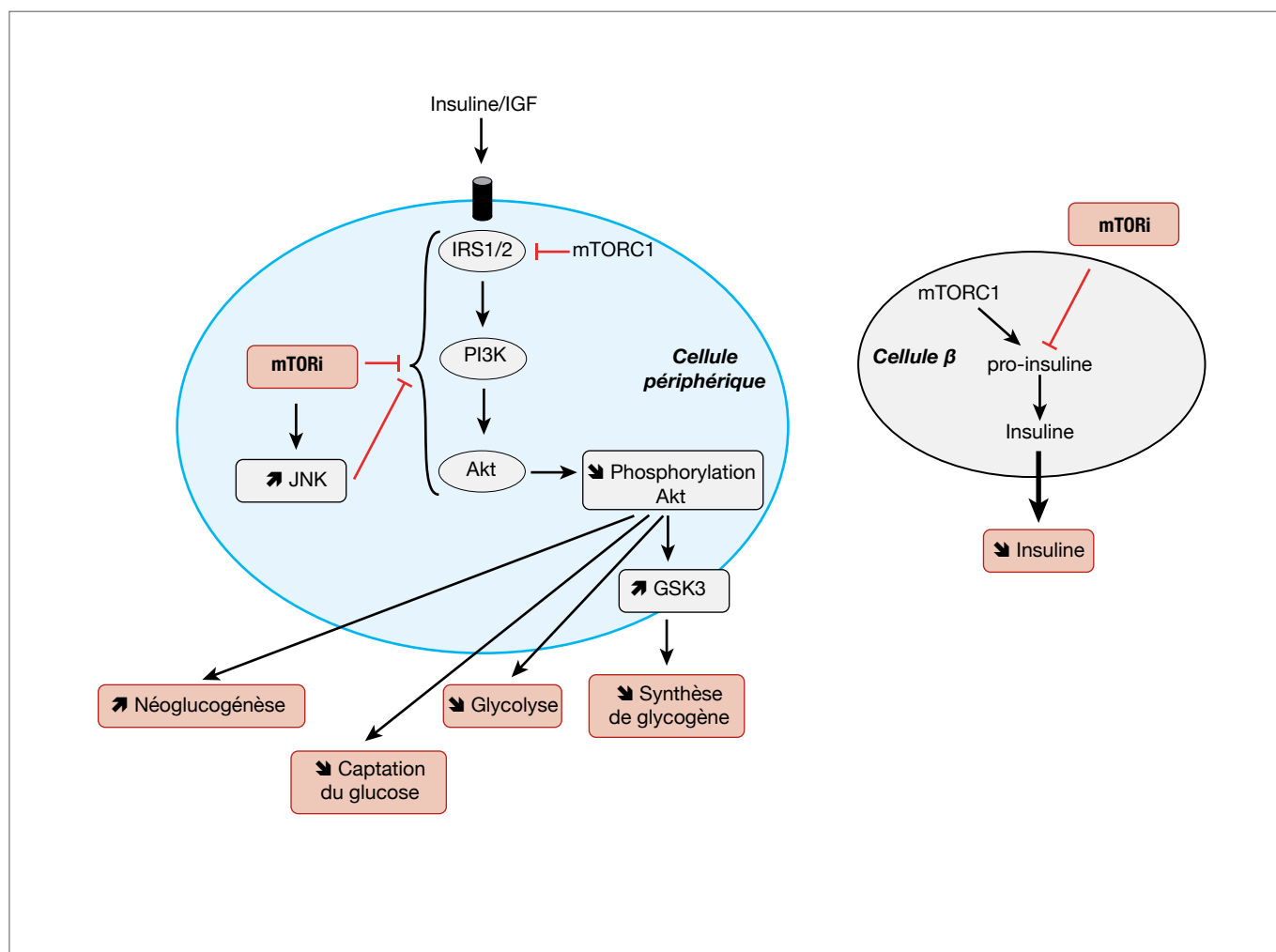


Figure 1. Physiopathologie de l'hyperglycémie induite par les inhibiteurs mTOR. IRS: Insulin Receptor Substrate; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; JNK: Jun N-terminal kinase; GSK3: Glycogen synthase kinase 3 β . D'après [49].

(Figure 1). Laplante et Sabatini [12] ont suggéré que les mTORi exerçaient un effet «Janus» sur le métabolisme glucidique suivant une courbe en U, au sein de laquelle une activité trop faible ou trop importante a des effets métaboliques délétères. La rapamycine favorise l'apparition d'un diabète sucré, par la combinaison d'une altération de la sécrétion d'insuline et d'une insulino-résistance sévère dans plusieurs modèles de rongeur [20, 21].

mTORi et insulino-résistance

Dans un modèle de souris diabétiques, un traitement par rapamycine a entraîné une diminution de l'insulino-sensibilité en parallèle d'une diminution de la phosphorylation d'Akt et d'une augmentation de l'acti-

tivité Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK3) à l'origine d'une diminution de la synthèse de glycogène [20] et une augmentation de la phosphorylation de Jun N-terminal kinase 2/3 (JNK2/3) et de JNK1 [20]. Il a également été démontré qu'un traitement par rapamycine perturbait le complexe mTORC2 et abolissait l'effet inhibiteur de PI3Kinase-Akt sur la néoglucogénèse hépatique [22].

Une diminution de la captation de glucose secondaire à une altération de la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline a été démontrée dans des adipocytes humains traités avec la rapamycine [23]. A l'échelle de l'organisme, le remplacement des inhibiteurs de calcineurine par le sirolimus induit une aggravation de l'insuli-

no-résistance associée à une altération de l'insulino-sécrétion compensatoire, favorisant ainsi l'apparition d'un diabète [24].

mTORi et insulino-sécrétion

L'hyperglycémie induite par l'inhibition de mTOR est également liée à une diminution de l'insulino-sécrétion. Plusieurs études montrent que l'inhibition de mTOR diminue l'insulino-sécrétion par les cellules β [17]. L'inhibition de mTOR par la rapamycine entraîne une diminution de 33 % de l'insulino-sécrétion gluco-induite et une réduction de 50 % la masse de cellules β , en augmentant leur apoptose [20]. Un effet hyperglycémique «bénéfique» des mTORi a été mis en évidence chez des patients porteurs d'insulinomes mé-

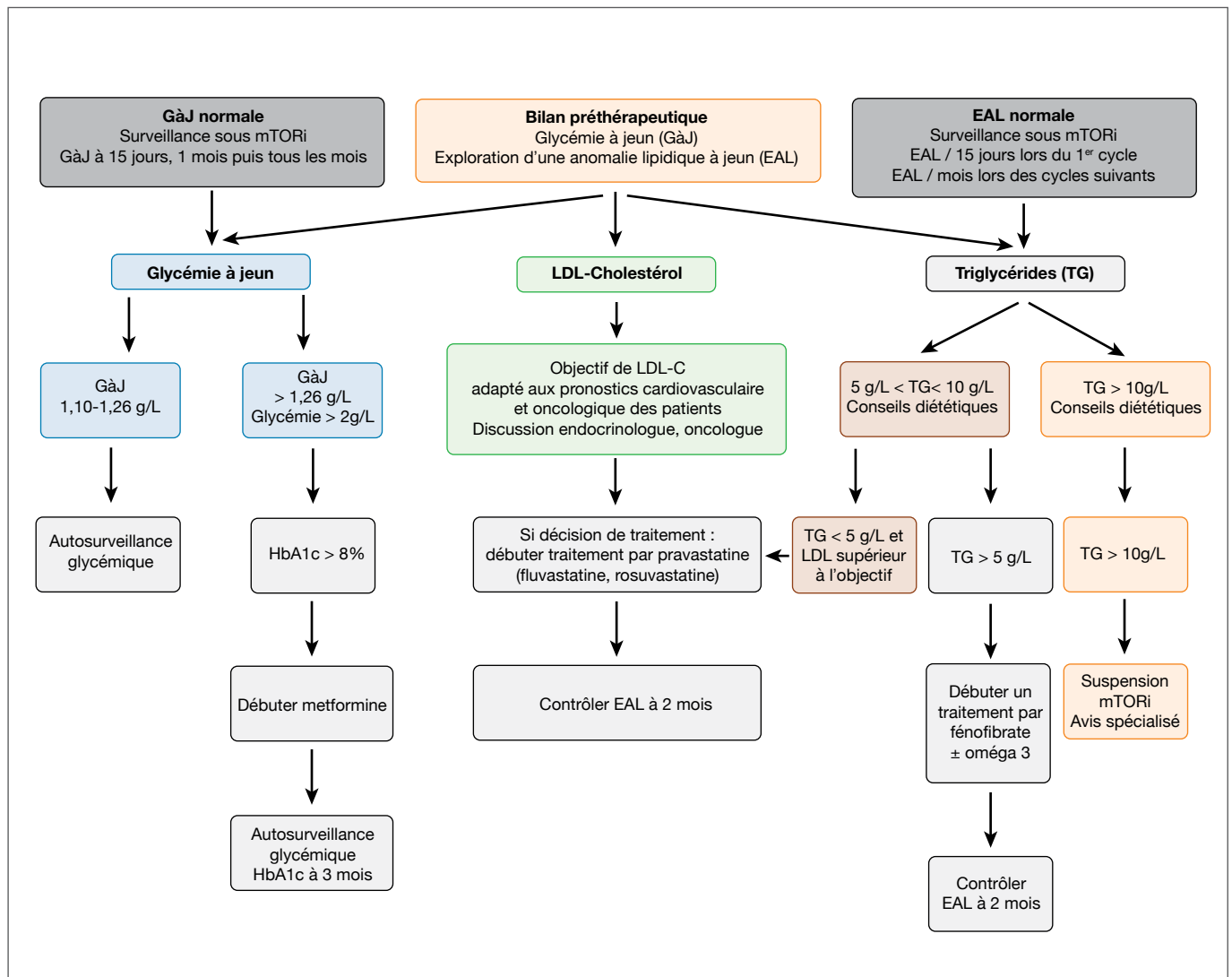


Figure 2. Surveillance et conduite à tenir devant la découverte d'une anomalie métabolique induite par un mTORi.

tastatiques avec des hypoglycémies réfractaires, qui présentaient une réduction de l'intensité et de la fréquence de leurs hypoglycémies [25].

Diagnostic clinique et biologique

Il n'est pas décrit dans la littérature de spécificité symptomatique dans l'apparition des cas d'hyperglycémie, ni de profil clinique favorisant l'apparition d'une hyperglycémie. 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 associée à des signes d'hyperglycémie.

R1 : le diagnostic de diabète sous mTORi 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.

Traitement (d'après 2 avis d'experts [26, 27]) (Figure 2)

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. Sur le

plan pharmacologique, la metformine est le traitement de première intention au vu de la physiopathologie des mTORi. Il est recommandé de débuter un traitement par metformine, en respectant ses contre-indications, dès lors que le diagnostic de diabète est porté. En cas de contrôle glycémique insatisfaisant sous metformine seule, la stratégie médicamenteuse sera celle présentée dans la prise de position récente de la société francophone du diabète, en restant adaptée à l'objectif d'HbA1c (cf infra) [28].

R2 : en cas de diabète sous mTORi, nous recommandons l'utilisation de la metformine en 1^{re} intention, le

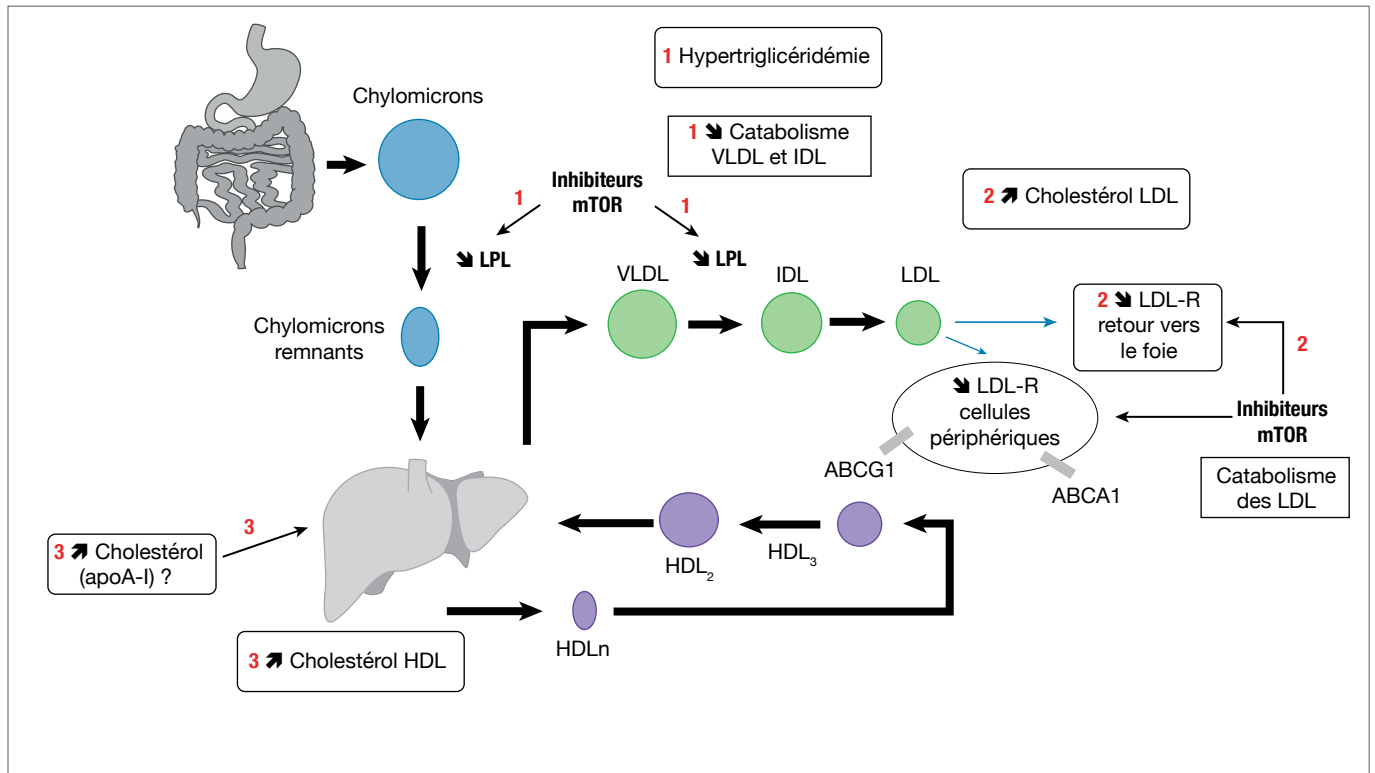


Figure 3. Physiopathologie de la dyslipidémie induite par les inhibiteurs mTOR.

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.

Dans les rares cas d'hyperglycémie persistante supérieure à 2,5 g/L (ou HbA1c > 9%) malgré un traitement antidiabétique optimal, il est conseillé de suspendre le mTORi après discussion avec les oncologues jusqu'à la stabilisation des chiffres glycémiques puis de reprendre le mTORi à dose réduite.

R3 : un diagnostic de diabète sous mTORi ne contre-indique pas la poursuite de mTORi, sauf en cas d'hyperglycémie menaçante malgré un traitement antidiabétique optimal. Dans ce dernier cas, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi jusqu'à normalisation des glycémies. La reprise sera discutée avec les oncologues.

Surveillance (d'après 2 avis d'experts [26, 27]) (Figure 3)

Bilan initial avant d'instaurer le traitement
Chez les patients non diabétiques, il conviendra de réaliser une glycémie à jeun pour diagnostiquer une éventuelle anomalie du métabolisme glucidique pré-existante (hyperglycémie à jeun, diabète). Chez les patients diabétiques, il conviendra de réaliser une HbA1c pour évaluer l'équilibre glycémique. Une consultation auprès d'un endocrinologue est vivement recommandée [27]. Au vu du risque accru de décompensation hyperglycémique, un équilibre glycémique adapté est nécessaire avant de débuter un mTORi.

Au vu des recommandations françaises en vigueur, l'objectif d'HbA1c sera inférieur ou égal à 8% (comorbidités graves avérées et/ou espérance de vie limitée) en cas de diabète pré-existant ou de diabète induit par un mTORi [28].

R4 : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun chez un patient

non diabétique avant toute instauration d'un traitement par mTORi. En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de mTORi.

R5 : nous recommandons un objectif d'HbA1c < 8% en cas de diabète induit par mTORi ou pré-existant.

Surveillance pendant le traitement
Chez les patients normoglycémiques, une surveillance stricte de la glycémie veineuse à jeun toutes les 2 semaines pendant le premier mois du traitement, puis de manière mensuelle est conseillée. Chez les patients présentant une hyperglycémie à jeun non diabétique (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/L), l'instauration d'une autosurveillance glycémique est conseillée. Chez les patients diabétiques connus, il est conseillé de renforcer l'autosurveillance glycémique, en s'adaptant au contexte oncologique. Dans tous les cas, une surveillance de l'HbA1c

tous les 3 mois est préconisée.

R6: chez les patients non diabétiques, nous suggérons la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun tous les 15 jours pendant le 1^{er} mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement par mTORi.

R7: pendant le traitement par mTORi, chez les patients avec hyperglycémie modérée à jeun ou un diabète, nous recommandons une autosurveillance glycémique dont la fréquence sera adaptée au contexte oncologique. En cas de bon contrôle glycémique, l'auto-surveillance glycémique pourra être allégée. L'HbA1c doit être réalisée de façon trimestrielle.

Surveillance à l'arrêt du traitement

Une autosurveillance renforcée sera poursuivie pendant 4 semaines chez les patients chez qui un traitement antidiabétique a été instauré ou majoré suite à l'instauration d'un mTORi. Cela doit permettre de diminuer ou d'arrêter le traitement antidiabé-

tique si besoin. Il est nécessaire de réaliser une HbA1c 3 mois après l'arrêt du mTORi.

R8: à l'arrêt du mTORi, chez les patients chez qui un traitement antidiabétique a été instauré ou majoré, nous suggérons une autosurveillance glycémique pendant 4 semaines pour déterminer si le traitement antidiabétique doit être arrêté ou diminué.

Facteurs prédictifs

Il n'a pas été décrit de facteurs prédictifs à l'apparition d'une hyperglycémie chez les patients traités par mTORi.

Hyperlipidémies induites par les inhibiteurs mTOR

Épidémiologie

L'utilisation des mTORi comme agents anticancéreux est associée à des perturbations du métabolisme lipidique. Une hypercholestérolémie (hyperChol) est rapportée chez 12 à 88% des patients inclus dans des études de phase III, qui évaluent l'everolimus [2, 3, 29, 30] et le temsirolimus [7-9, 31] (Tableau

2). Les hyperChol majeures (CT > 4 g/L) sont rapportées chez 1 à 8% des patients. Les hypertriglycéridémies (hyperTG) sont retrouvées chez 7 à 73% des patients alors que les hyperTG majeures (TG > 5 g/L) sont plus rares (1-6%). Les taux de LDL-C et de HDL-C ne sont pas renseignés dans ces études. Des augmentations du LDL-C [32] et du HDL-C [32, 33] ont été observées avec l'everolimus chez des patients transplantés, où les doses utilisées sont moins importantes.

L'incidence des hyperChol et des hyperTG a été évaluée dans une méta-analyse [10] incluant 24 essais cliniques, qui comparaient l'everolimus ou le temsirolimus à un traitement contrôle, dans différents types de tumeurs solides, chez 4261 patients. Les hyperTG et les hyperTG sévères (TG > 5 g/L) étaient respectivement 2,49 et 2,01 fois plus fréquentes avec les mTORi. Les hyperChol et les hyperChol sévères (cholestérol > 4 g/L) étaient respectivement 3,35 et 6,51 fois plus fréquentes avec les mTORi. Cette méta-analyse prenait en compte des études où le mTORi pouvait être en monothérapie ou en association. Une méta-analyse récente [34], a inclus des études de phase II et III (n=15) où le mTORi était utilisé en monothérapie.

Tableau 2. Incidence des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies reportées dans les études de phase III des inhibiteurs mTOR.

	Type de cancer	N	Hypercholestérolémie		Hypertriglycéridémie	
			Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Everolimus						
Everolimus vs placebo [2]	Carcinome rénal	274/137	77/35	4/0	73/34	1/0
Everolimus vs placebo [29]	Cancer du sein	18/21	88,9/76,2	0/0	72,2/38,1	0/0
Everolimus +vinorelbine vs placebo+vinorelbine [30]	Cancer du sein	280/282	NC/NC	NC/NC	7,7/2	0,7/<1
Temsirolimus						
Temsirolimus vs interféron vs temsirolimus+interféron [7]	Carcinome rénal	208/200	24/4/26	1/0/2	NC/NC/NC	NC/NC/NC
Temsirolimus vs sorafenib [31]	Carcinome rénal	249/252	20/6	2/1	21/7	3/<1
Temsirolimus+letrozole vs placebo+letrozole [9]	Cancer du sein	550/553	12/6	1/<0,5	NC/NC	NC/NC
Temsirolimus+bevacizumab vs interféron+bevacizumab [8]	Carcinome rénal métastatique	393/391	32/10	6/1	29/21	7/4

Hypercholestérolémie: Grade 1: cholestérolémie <3 g/L. Grade 2: cholestérolémie entre 3 et 4 g/L. Grade 3: cholestérolémie entre 4 et 5 g/L. Grade 4: cholestérolémie > 5 g/L.

Hypertriglycéridémie: Grade 1: triglycéridémie entre 1 et 2 N. Grade 2: TG entre 2,5 et 5 N. Grade 3: TG entre 5 et 10 N. Grade 4: TG>10N

L'utilisation des mTORi était associée à une augmentation du risque de 2,22 pour les hyperTG, de 1,88 pour les hyperTG sévères, de 2,48 pour les hyperChol et de 4,26 pour les hyperChol sévères.

Une étude rétrospective a montré que la durée médiane pour atteindre le plus haut grade d'hyperChol et d'hyperTG était respectivement de 28 et 56 jours chez 75 patients traités par everolimus ou temsirolimus pour un carcinome rénal [11].

Mécanismes physiopathologiques

Influence de mTor sur le métabolisme lipidique

mTORC1 agit sur le métabolisme lipidique à différents niveaux :

- il augmente l'activité du facteur de transcription SREBP-1c, qui stimule l'expression d'enzymes impliquées dans la lipogénèse. Il a été démontré que l'altération de l'activité de mTORC1 par la rapamycine bloquait l'expression des enzymes de la lipogénèse induite par SREBP-1c [35],
- il augmente l'expression de PPAR γ et favorise l'adipogénèse [36],
- il augmente l'activité de la lipin-1, une phosphatase de l'acide phosphatidique, qui favorise la synthèse des triglycérides et l'activité de PPAR γ [37], et entraîne une sur-régulation de l'expression de SREBP-1c.

Le rôle de mTORC2 dans le métabolisme lipidique reste beaucoup moins clair : il pourrait agir sur la synthèse *de novo* des sphingolipides en régulant l'activité de la céramide synthase [38].

Influence de l'inhibition de mTor sur le métabolisme lipidique

La physiopathologie de la dyslipidémie induite par les mTORi n'est pas complètement élucidée (Figure 3).

Concernant les triglycérides, *in vitro*, la rapamycine entraîne une augmentation de la β -oxydation des acides gras (AG) [39], et une diminution du flux des AG vers les voies de stockage, en faveur d'une altération de la clairance périphérique plutôt qu'une augmentation de la synthèse hépatique. La rapamycine diminue aussi l'expression de

gènes d'enzymes de la lipogénèse comme l'acetyl-CoA carboxylase [39], la fatty acid synthase [40] et la stearoyl-CoA desaturase [41]. La rapamycine diminue le catabolisme des VLDL via une diminution d'activité de la lipoprotéine lipase [42] : elle diminue l'effet stimulateur de l'insuline sur la lipoprotéine lipase [43], et diminue l'apolipoprotéine C-III, un inhibiteur de la LPL [44]. La rapamycine augmente la libération des AG du tissu adipeux en augmentant l'action de la lipase hormono-sensible [44].

Concernant le LDL-C, la rapamycine entraîne une diminution du catabolisme de LDL-*apoB*100 [42]. *In vitro* la rapamycine diminue l'expression du LDL-récepteur (LDL-R) entraînant une diminution de la captation des LDL [45]. Cela est probablement lié à l'augmentation de l'expression de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin type 9*), un inhibiteur endogène du LDL-R [46].

Diagnostic clinique et biologique

Il n'existe pas dans la littérature actuelle de symptomatologie, ni de profil clinique spécifiques chez les patients présentant une dyslipidémie induite par un mTORi. La réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique est donc indispensable pour porter le diagnostic de dyslipidémie, dont les critères sont détaillés dans les récentes recommandations de la HAS [47].

Traitement (d'après 2 avis d'experts [26,27]) (Figure 2)

Hypercholestérolémie

Elle sera évaluée sur le taux de LDL-C puisque seule la baisse du LDL-C a fait la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Les recommandations actuelles sur le prise en charge des dyslipidémies [47] sont destinées à la population générale et ne sont pas transposables chez des patients ayant une pathologie néoplasique.

Les taux de LDL-C justifiant l'introduction d'un traitement hypolipémiant (avant ou après l'introduction d'un traitement par mTORi) devront être adaptés aux pronostics cardio-vasculaire et oncologique des patients. Malgré l'absence de données

scientifiques dans cette population, la présence d'un bon pronostic oncologique peut permettre d'envisager l'utilisation des recommandations en vigueur. Dans les autres situations carcinologiques, il convient de se fixer des objectifs moins stricts issus d'une discussion au cas par cas entre l'endocrinologue et l'oncologue. Une réévaluation régulière de ces objectifs sera réalisée en fonction de l'évolution du pronostic du patient.

Le respect des règles diététiques (limitation du cholestérol alimentaire et des acides gras saturés) n'est pas justifié chez des patients parfois dénutris ou à risque de dénutrition. L'activité physique sera adaptée aux possibilités et aux envies du patient.

Pour les patients déjà traités par un hypolipémiant, les objectifs seront adaptés au contexte clinique du patient [47, 48]. Il conviendra d'adapter le traitement hypolipémiant au besoin (cf infra) et d'alléger les conseils diététiques.

Les statines sont le traitement de première intention. La simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées, car du fait de leur pouvoir inducteur enzymatique du cytochrome P450, elles interfèrent avec le métabolisme de l'everolimus et diminuent potentiellement son activité. La pravastatine est prescrite en première intention. En cas de mauvaise tolérance, elle pourra être remplacée par la fluvastatine. En cas d'efficacité insuffisante, la rosuvastatine pourra être prescrite à la dose de 5 à 20 mg par jour. La surveillance des statines sous mTORi est identique à celle des statines prescrites dans un contexte non néoplasique. En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe est utilisé en monothérapie. Il pourra être associé aux statines si elles s'avèrent insuffisantes.

L'efficacité du traitement sera évaluée par un bilan lipidique 2 mois après son introduction. Le bilan lipidique sera répété tous les 3 mois jusqu'à obtention de l'objectif lipidique. Une fois l'objectif atteint, le bilan lipidique sera réalisé deux fois par an.

RI : les objectifs de LDL cholestérol 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 respect des règles diététiques n'est pas justifié chez des patients parfois dénutris ou à risque de dénutrition. Nous recommandons l'utilisation de statines en première intention en cas d'élévation des taux de LDL cholestérol. Nous recommandons l'utilisation de pravastatine, et dans un 2^e temps, de fluvastatine ou rosuvastatine. L'atorvastatine et la simvastatine sont contre-indiqués du fait de leur élimination par CYP 450 3AC.

Hypertriglycéridémie

Lorsque le taux de TG est supérieur à 5 g/L, il conviendra de rappeler la nécessité de diminuer la consommation de produits sucrés et d'éviter la consommation d'alcool, en restant souple dans les conseils diététiques. L'activité physique sera adaptée aux possibilités et aux envies du patient. Il conviendra de débiter en première intention un traitement par fénofibrate en l'absence de contre-indications, du fait du risque de pancréatite aiguë. Des acides gras oméga3 (EPA DHA 2 g/j) pourront être utilisés en plus ou si les fibrates ne sont pas supportés ou contre-indiqués [47]. L'efficacité du traitement sera évaluée par un bilan lipidique 2 mois après son introduction. Le gemfibrozil est à éviter du fait de nombreux interactions médicamenteuses.

En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé. La reprise sera discutée avec les oncologues.

La prescription de l'association statine+fibrates nécessitera un avis spécialisé.

R3 : sous mTORi, nous recommandons l'instauration de fénofibrate en cas d'hypertriglycéridémie > 5 g/L résistante aux mesures diététiques adaptées. Des acides gras oméga-3 (EPA-DHA 2 g/j) pourront être utilisés en complément ou si les fibrates ne sont pas supportés ou contre-indiqués. En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé. La reprise du traitement par mTORi sera discutée avec les oncologues.

Surveillance (Figure 2)

Avant introduction d'un mTORi

Il est recommandé de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique à jeun avant la mise en place d'un mTORi.

R4 : nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun avant l'instauration de mTORi.

Après introduction d'un mTORi

En l'absence d'anomalie du bilan lipidique avant l'introduction d'un mTORi (chez un patient traité ou non par hypolipémiant), il est conseillé de surveiller le bilan lipidique tous les 15 jours pendant le premier cycle du traitement par mTORi, puis mensuellement lors de chaque nouveau cycle de traitement

R5 : au cours du traitement par mTORi, nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun tous les 15 jours pendant le 1^{er} cycle du traitement, puis tous les mois lors de chaque nouveau cycle de traitement.

Après l'arrêt d'un mTORi

Si le mTORi a entraîné des perturbations du bilan lipidique responsables de l'introduction

ou du renforcement d'un traitement hypolipémiant, il est souhaitable de reprendre la posologie de l'hypolipémiant avant l'introduction du mTORi ou de stopper l'hypolipémiant introduit sous mTORi et de contrôler le bilan lipidique 2 mois après l'arrêt du mTORi.

R6 : à l'arrêt du traitement par mTORi, nous recommandons l'arrêt du traitement hypolipémiant instauré et le contrôle du bilan lipidique à 2 mois chez les patients antérieurement non traités. Chez les patients traités par hypolipémiants avant la mise sous mTORi, nous recommandons de revenir à la posologie antérieure et de contrôler le bilan lipidique à 2 mois.

Facteurs prédictifs

Il n'a pas été décrit de facteurs prédictifs à l'apparition d'une hyperlipidémie chez les patients traités par mTORi.

B. Bouillet, P. Buffier, S. Smati, F. Archambeaud, B. Cariou, B. Verges
benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

RÉFÉRENCES

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-23.
2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56.
3. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-29.
4. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:125-32.
5. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378:2005-12.
6. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet* 2015; 16:816-29.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;

- 356:2271-81.
8. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:752-9.
9. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:195-202.
10. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:190-96.
11. Jebali M, Elaidi R, Brizard M, et al. Biological toxicities as surrogate markers of efficacy in patients treated with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17:27.
12. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274-93.
13. Um SH, Frigerio F, Watanabe M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004; 431:200-205.
14. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* 2005; 146:1473-81.
15. Bentzinger CF, Romanino K, Cloëtta D, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. *Cell Metab* 2008; 8:411-24.
16. Sengupta S, Peterson TR, Laplante M, et al. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature* 2010; 468:1100-104.
17. Rachdi L, Balcazar N, Osorio-Duque F, et al. Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:9250-55.
18. Shigeyama Y, Kobayashi T, Kido Y, et al. Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. *Mol Cell Biol* 2008; 28:2971-79.
19. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004; 6:1122-28.
20. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:945-57.
21. Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes* 2010; 59:1338-48.
22. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012; 335:1638-43.
23. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:96-105.
24. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3128-35.
25. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:665-74.
26. Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012; 30:2919-28.
27. Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B, et al. [Management of metabolic disorders induced by everolimus in patients with differentiated neuroendocrine tumors: expert proposals]. *Bull Cancer (Paris)* 2014; 101:175-83.
28. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017; 11:577-593.
29. Maass N, Harbeck N, Mundhenke C, et al. Everolimus as treatment for breast cancer patients with bone metastases only: results of the phase II RADAR study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139:2047-56.
30. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 15:580-91.
31. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760-67.
32. Spinelli GA, Felipe CR, Park SI, Mandia-Sampaio EL, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Lipid profile changes during the first year after kidney transplantation: risk factors and influence of the immunosuppressive drug regimen. *Transplant Proc* 2011; 43:3730-37.
33. Baur B, Oroszlan M, Hess O, et al. Efficacy and safety of sirolimus and everolimus in heart transplant patients: a retrospective analysis. *Transplant Proc* 2011; 43:1853-61.
34. Lew S, Chamberlain RS. Risk of Metabolic Complications in Patients with Solid Tumors Treated with mTOR inhibitors: Meta-analysis. *Anticancer Res* 2016; 36:1711-18.
35. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8:224-36.
36. Zhang HH, Huang J, Düvel K, et al. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *PLoS One* 2009; 4:e6189.
37. Huffman TA, Mothe-Satney I, Lawrence JC. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:1047-52.
38. Aronova S, Wedaman K, Aronov PA, et al. Regulation of ceramide biosynthesis by TOR complex 2. *Cell Metab* 2008; 7:148-58.
39. Brown NF, Stefanovic-Racic M, Sipula IJ, Perdomo G. The mammalian target of rapamycin regulates lipid metabolism in primary cultures of rat hepatocytes. *Metabolism* 2007; 56:1500-5007.
40. Peng T, Golub TR, Sabatini DM. The immunosuppressant rapamycin mimics a starvation-like signal distinct from amino acid and glucose deprivation. *Mol Cell Biol* 2002; 22:5575-84.
41. Mauvoisin D, Rocque G, Arfa O, et al. Role of the PI3-kinase/mTOR pathway in the regulation of the stearoyl CoA desaturase (SCD1) gene expression by insulin in liver. *J Cell Commun Signal* 2007; 1:113-25.
42. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72:1244-50.
43. Kraemer FB, Takeda D, Natu V, Sztalryd C. Insulin regulates lipoprotein lipase activity in rat adipose cells via wortmannin- and rapamycin-sensitive pathways. *Metabolism* 1998; 47:555-59.
44. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002; 43:1170-80.
45. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, et al. Sirolimus modifies cholesterol homeostasis in hepatic cells: a potential molecular mechanism for sirolimus-associated dyslipidemia. *Transplantation* 2007; 84:1029-36.
46. Ai D, Chen C, Han S, et al. Regulation of hepatic LDL receptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest* 2012; 122:1262-70.
47. Haute Autorité de Santé- Recommandations: Principales dyslipidémies: stratégies de prise en charge.
48. 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. *Diabetes Metab* 2016; 42:398-408.
49. Vergès B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110:101-108.