

# Inhibiteurs des tyrosine kinases et diabète

## Tyrosine kinase inhibitors and diabetes

B. Cariou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinique d'endocrinologie,  
Hôpital Guillaume & René Laënnec ;  
l'Institut du thorax, CHU de Nantes.  
<sup>2</sup> INSERM UMR 1087-CNRS UMR 6291,  
Institut du thorax, Nantes.

### Résumé

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) sont des thérapies ciblées largement utilisées en cancérologie. Il existe de nombreuses molécules qui agissent à différents niveaux des voies de signalisation des récepteurs aux facteurs de croissance, dont l'insuline, en bloquant la prolifération et la croissance tumorale ou l'angiogénèse. Néanmoins, les ITKs ne sont pas sélectifs, et peuvent avoir de nombreux effets secondaires, notamment endocriniens. Concernant l'homéostasie du glucose et le risque de diabète, leur action n'est pas univoque. En effet, les ITKs peuvent être associés à un risque accru de diabète, mais aussi à des risques d'hypoglycémies, notamment chez les patients diabétiques traités. En tout état de cause, une vigilance vis-à-vis de l'équilibre glycémique est indispensable.

**Mots-clés :** Inhibiteurs des tyrosine kinases – homéostasie du glucose – diabète – hypoglycémie.

### Summary

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are targeted therapies which are widely used in clinical oncology. TKIs target common mechanisms of growth, invasion, metastasis, and angiogenesis. However, many TKIs are nonselective and their use is associated with important side effects, especially endocrine-related side effects. Consistent data indicate that TKIs influence glucose metabolism. Surprisingly, both increased and decreased plasma glucose levels have been attributed to TKIs. Thus, it is actually recommended to monitor HbA<sub>1c</sub> and blood glucose levels periodically in patients treated with TKIs.

**Key-words:** Tyrosine kinase inhibitors – glucose homeostasis – diabetes – hypoglycemia.

### Introduction

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITKs) sont de plus en plus utilisés en cancérologie, dans le cadre des thérapies ciblées. Ce sont des molécules qui se prennent par voie orale, et qui ne nécessitent pas d'hospitalisation comme pour les chimiothérapies classiques. Nous y sommes de plus en plus souvent confrontés en tant qu'endocrinologues-diabétologues, soit en les prescrivant pour certains de nos patients dans le cas du traitement et du suivi de certains cancers (cancer thyroïdien différencié réfractaire, cancer médullaire de la thyroïde, tumeur neuro-endocrine [TNE]), soit, le plus souvent, comme

avis de recours pour l'apparition d'une perturbation endocrinienne et/ou d'un trouble métabolique.

Dans cette brève revue, nous ferons le point sur la fréquence et le type des anomalies de l'homéostasie glucidique observées sous ITKs.

### TKs : mécanisme d'action et principales indications

- La majorité des facteurs de croissance agissent *via* des récepteurs à activité tyrosine kinase (TK), qui agissent en phosphorylant des substrats sur des résidus tyrosine dans des voies de signalisation intracellulaires.

### Correspondance

Bertrand Cariou  
Clinique d'endocrinologie  
Hôpital Guillaume & René Laënnec  
Boulevard Jacques-Monod  
Saint-Herblain  
44093 Nantes cedex 1  
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

## Les diabètes iatrogènes

Des dérégulations de ces voies de signalisation sont impliquées dans la physiopathologie de nombreux cancers. En effet, les TKs sont des éléments clés des voies de prolifération, de différenciation, et de survie cellulaire [1]. Dans ce contexte, de nombreux efforts de recherche se sont concentrés à identifier de petites molécules capables de bloquer les voies de signalisation induites par les TKs. Les ITKs sont de petites molécules visant à inhiber spécifiquement les voies de signalisation oncogéniques dépendantes des TKs. Par rapport aux chimiothérapies classiques, les ITKs présentent l'intérêt d'une action plus ciblée et plus spécifique, et donc un meilleur profil de tolérance [1]. Néanmoins, l'utilisation large et prolongée de ce type de traitement a mis en évidence l'apparition de nombreux effets indésirables, notamment endocriniens et métaboliques. Parmi les principaux effets endocriniens décrits, on citera : l'hypothyroïdie, l'ostéopénie, l'hyperparathyroïdie secondaire, le retard de croissance, l'insuffisance surrénalienne, ou l'hypogonadisme [revue in 2].

- Le nombre des ITKs et leurs indications augmentent de jour en jour [revue in 3]. L'un des premiers ITKs développés a été l'imatinib, qui inhibe l'activité de l'oncoprotéine BCR-ABL, et qui a été utilisé avec succès dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Par la suite, d'autres kinases ont été la cible des ITKs, comme c-KIT ou PDGFR $\alpha$  (pour *platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs), RET et B-RAF dans les cancers thyroïdiens, mais aussi les VEGFR1 et 2 (pour *vascular endothelial growth factor receptor 1 et 2*) et l'EGFR (*epidermal growth factor*) dans les cancers du rein et du sein. Plus récemment, des nouvelles molécules ciblent les sérine-thréonine kinases situées plus en aval dans les voies de signalisation, comme Akt ou les MAP-kinases Erk1-2 [3]. L'ensemble des ITKs commercialement disponibles, avec leurs cibles moléculaires et leurs indications thérapeutiques, est listé dans le *tableau I*.

- Si l'on s'en tient aux principales indications actuelles des ITKs, on peut mentionner :

- i) l'imatinib : dans la LMC, la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome philadelphie (Ph+), la leucémie chronique à éosinophile, et les tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastro-intestinal stromal tumours*, GISTs) [4] ;

- ii) le sunitinib : en seconde ligne dans les GISTs [5], les cancers du rein [6] et, plus récemment, dans les TNE avancées [7] ;

- iii) le pazopanib : dans les sarcomes des tissus mous et les cancers du rein métastatiques [8, 9] ;

- iv) le nilotinib : dans les LMC Ph+ [10].

## ITKs et troubles de l'homéostasie du glucose

- De façon surprenante, des actions opposées ont été décrites avec les ITKs vis-à-vis de l'homéostasie du glucose, avec soit des hyperglycémies, soit des hypoglycémies. Ces effets contraires sont parfois même observés avec la même molécule (par exemple, l'imatinib ou le sunitinib) [2, 11]. Les mécanismes moléculaires par lesquels les ITKs régulent la glycémie chez l'homme demeurent imparfaitement connus. Un défaut d'insulino-sécrétion serait responsable de l'apparition du diabète sous nilotinib [12].

- Dans les essais cliniques de phase 3 avec le sunitinib, des hyperglycémies (*i.e.* glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l) ont été rapportées chez 15 % des patients traités pour un cancer du rein métastatique [6], mais pas chez ceux ayant une TNE ou un GIST (*tableau II*). Parmi les ITKs, il semble que le plus diabétogène soit le nilotinib. En effet, des épisodes d'hyperglycémie sont survenus chez 38 % des patients traités par nilotinib pour une LMC [10]. Parmi ces épisodes, 5 % étaient sévères (grade 3-4) avec une glycémie à jeun  $> 2,50$  g/l (*tableau II*). Enfin, des hyperglycémies ont été également rapportées, de façon significative, avec le pazopanib dans le cancer du rein, même si la fréquence était également élevée dans le groupe contrôle [8]. Le cas du pazopanib illustre bien la dualité d'action de certains ITKs avec, dans le même essai clinique de phase 3, 17 % d'hypoglycémies, dont 1 % de sévères ( $< 0,40$  g/l) (*tableau II*).

- Dans une étude rétrospective de vie réelle, l'utilisation des ITKs s'est

accompagnée d'une diminution, voire d'un arrêt, du traitement antidiabétique chez la moitié des patients diabétiques (8 sur 17) [13]. À l'extrême, des cas d'arrêt de l'insulinothérapie ont été décrits chez des patients diabétiques de type 2 insulino-requérants sous imatinib [14] et même chez un patient diabétique de type 1 (auto-anticorps anti-glutamate décarboxylase [GAD] positifs) sous sunitinib pour un cancer du rein métastatique [15].

## Pour la pratique

- Compte tenu des effets décrits sur le métabolisme du glucose, la mise en route d'un traitement par ITK doit faire l'objet d'une surveillance glycémique. Il convient de repérer les sujets potentiellement à risque de diabète de type 2 (DT2), défini par l'âge, l'obésité (surtout abdominale), les antécédents familiaux de DT2, les antécédents de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, et de dyslipidémie. Il est recommandé de réaliser un dosage de glycémie à jeun (GAJ) et de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, afin de dépister précocement un DT2 ou un pré-diabète [2, 11]. Par la suite, la GAJ peut-être contrôlée tous les mois durant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois, notamment sous nilotinib ou pazopanib.
- L'apparition d'un diabète durant le traitement par ITK, dépisté par :
  - une GAJ  $> 1,26$  g/l (7 mmol/l) vérifiée à deux reprises et/ou une HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5$  % ;
  - ou, devant la présence de signes cliniques de diabète (amaigrissement à appétit conservé, polyuro-polydypsie)

## Les points essentiels

- Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITKs) agissent spécifiquement sur certaines kinases impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.
- Les ITKs peuvent être associés à l'apparition d'un diabète, notamment le nilotinib et le pazopanib.
- À l'inverse, les ITKs peuvent être responsables d'hypoglycémies, nécessitant une adaptation des traitements hypoglycémisants chez les patients diabétiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274224>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274224>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)