



Symposium SFNEP:

Effets métaboliques des biothérapies anticancéreuses



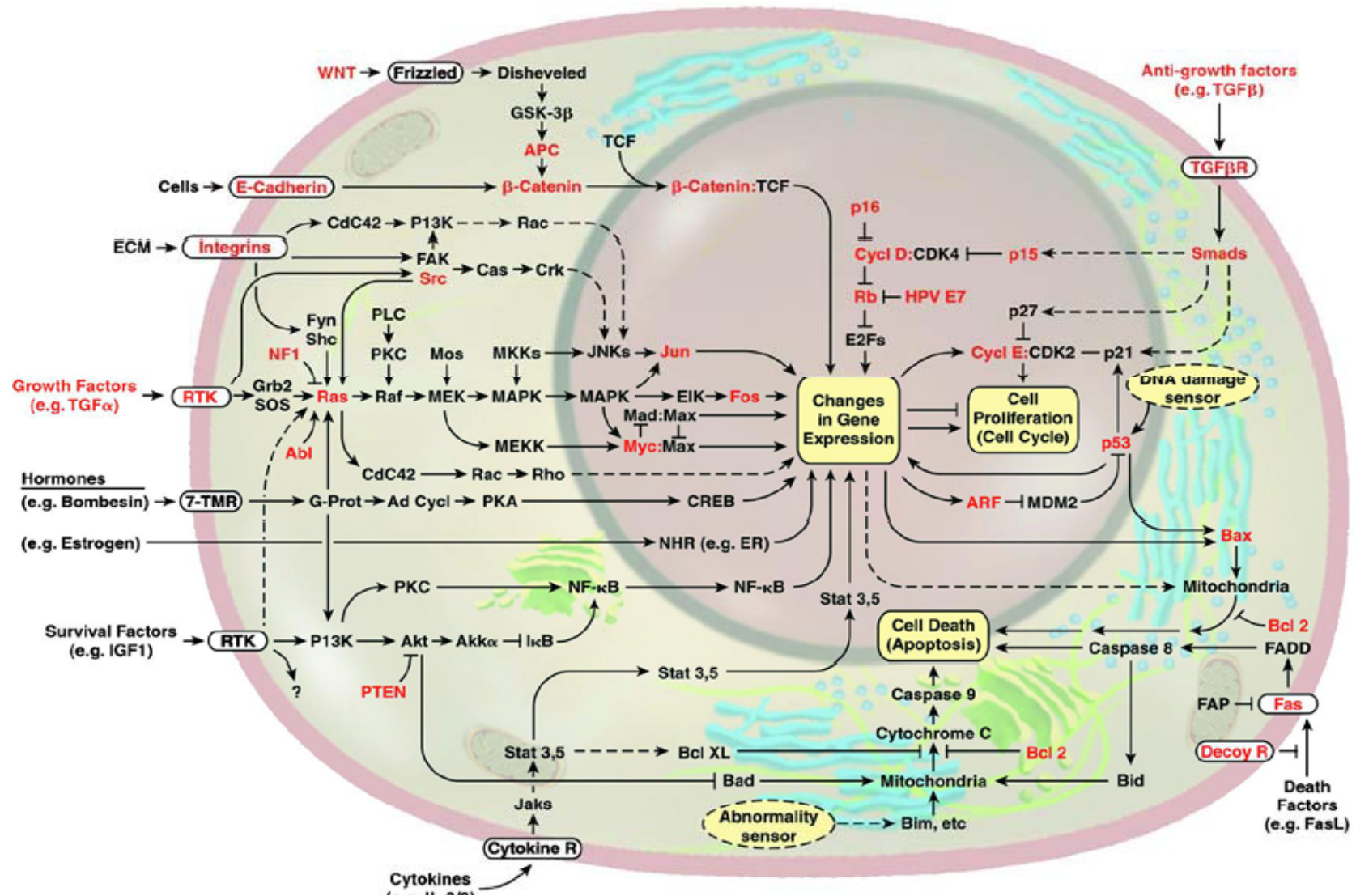
REIMS
7 - 9 décembre 2011

Bruno Raynard 08/12/2011

- 1) Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**

- 1) Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) Effets secondaires des thérapies ciblées
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) Effets métaboliques des thérapies ciblées
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) Des thérapies nutritionnelles ciblées ?

→ Les thérapies ciblées, c'est fastoche !!!

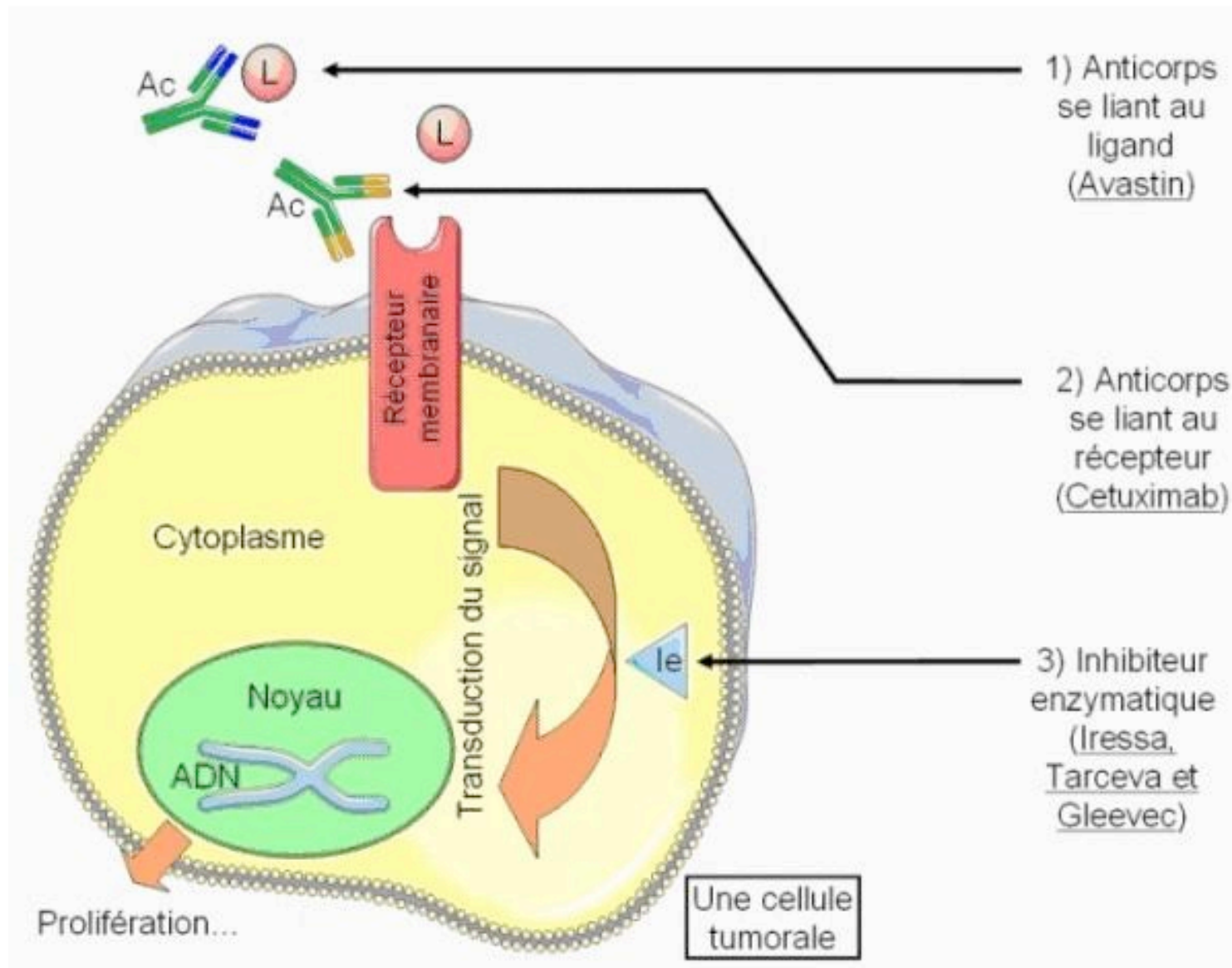


- **Thérapies ciblées = molécules bloquant une ou plusieurs voies de signalisation intracellulaire**
 - Leur but: la mort des cellules tumorales
 - Leur moyen: les voies des « tyrosine kinases »
- Limiter ou supprimer la prolifération cellulaire (trastuzumab ou *Herceptin*®, lapatinib, ...)
- Inhiber l'angiogenèse: (bevacizumab ou *Avastin*®, sunitinib ou *Sutent*®, ...)
- Favoriser l'apoptose (cetuximab ou *Erbix*®, ...)

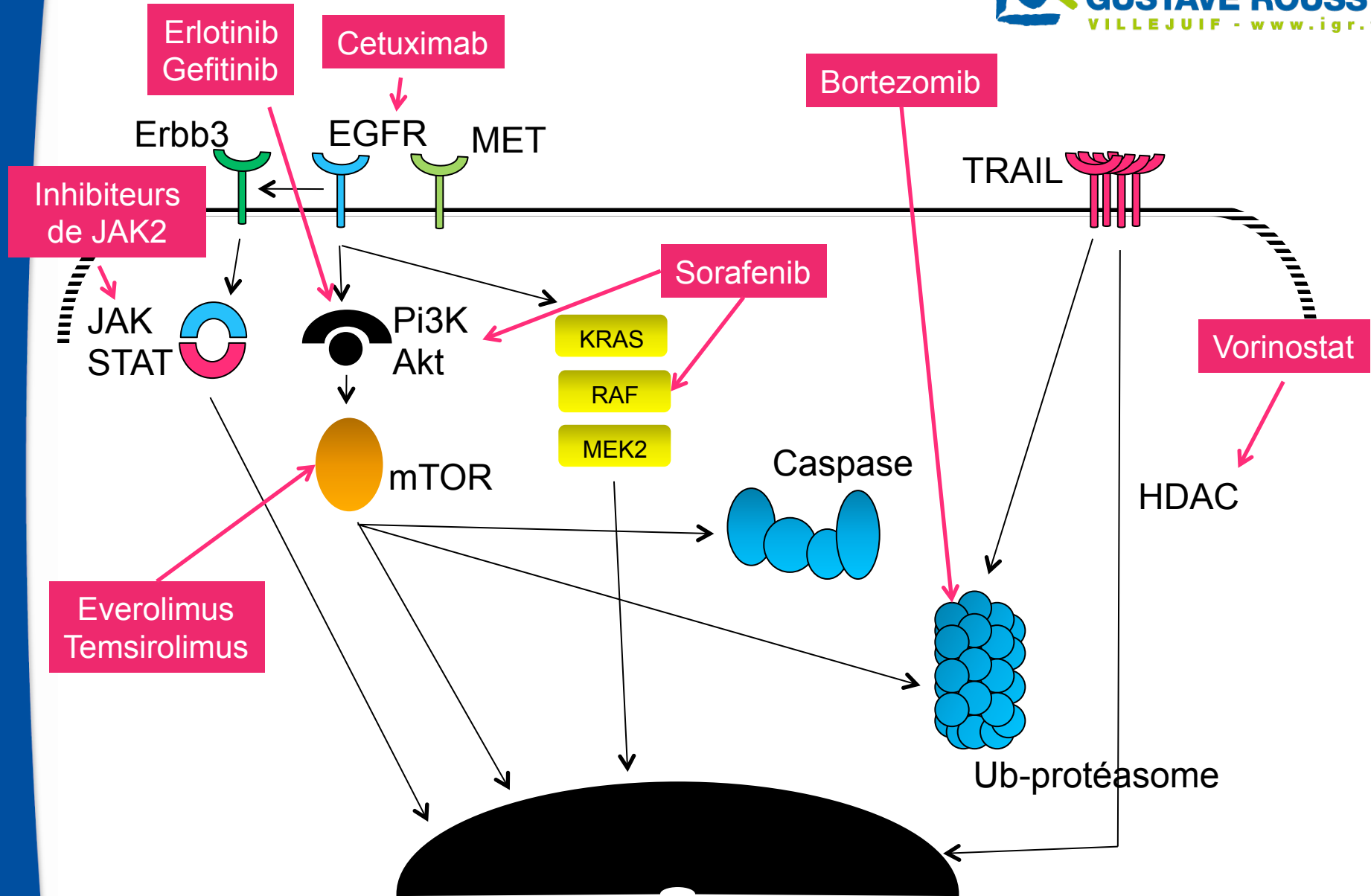
« mab » = anticorps monoclonaux

« inib » = inhibiteurs enzymatiques

→ Leurs mécanismes: généralités



→ Mécanismes intracellulaires



- 1) Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques**
- 2) Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**

- **Spectaculaires dans certaines indications:**
 - Bevacizumab en néo-adjuvant et adjuvant des cancers coliques métastatiques +++ (avec CT conventionnelle)
 - Imatinib dans les GISTs: survie à 2 ans 25 → 75%
 - Gécitinib ou erlotinib dans CBPNC stade III ou IV (mutation EGFR <10%): 70% de taux de réponse et survie globale 10 → 23 mois
- **Modestes mais significatifs dans d'autres:**
 - Anti angiogéniques et cancer du rein métastatique: SSR 8 → 14 mois sans gain de survie globale
 - Sorafénib dans le CHC non opérable: survie globale 7 → 11 mois

- 1) Thérapies ciblées: une révolution ?
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) Effets métaboliques des thérapies ciblées
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) Des thérapies nutritionnelles ciblées ?

→ Des troubles digestifs fréquents !!!

pazopanib 10-20% bevacizumab 15-20% sunitinib 20-30% sorafenib 35-40% lapatinib 10-50% temserolimus 50-60%

Anorexie

sunitinib 25-50% everolimus 50-60% inhib hedgehog 60-70%

Dysgueusie

cetuximab 25-30% bortezomib 35-40% sorafenib 40-55% imatinib 40-50% gefitinib 40-60% lapatinib 50-55% erlotinib 50-60%

Diarrhée

- 1) Thérapies ciblées: une révolution ?
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) Effets secondaires des thérapies ciblées
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité**
- 3) Effets métaboliques des thérapies ciblées
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) Des thérapies nutritionnelles ciblées ?

A Clinical Prognostic Index for Patients Treated with Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21

(*J Thorac Oncol.* 2008;3: 590–598)

Marie Florescu, MD, FRCPC,* Baktiar Hasan, PhD,† Lesley Seymour, MD,† Keyue Ding, PhD,† and Frances A. Shepherd, MD, FRCPC*

731 pts IIIb/IV en échec de 1 ou 2 lignes de traitement Erlotinib vs. Placebo

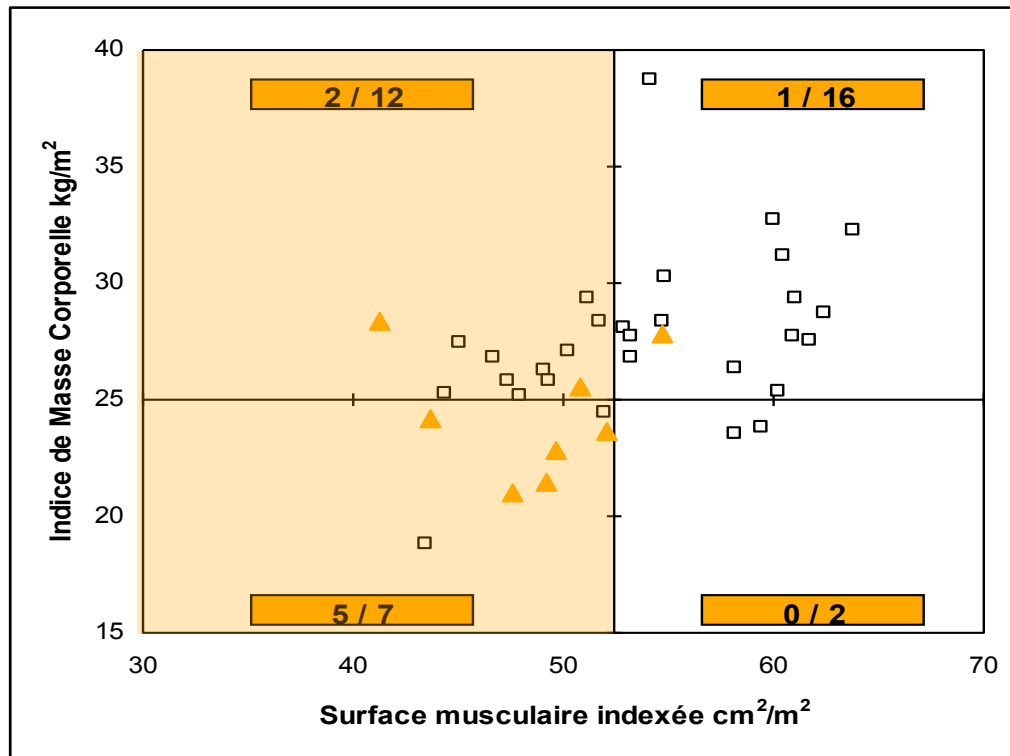
La dénutrition est un facteur de mauvaise réponse aux thérapies ciblées !

TABLE 3. Coefficient Estimates From the Final Model in Multivariate Cox regression Model

Factors and Levels	Coefficient	<i>p</i>
ECOG PS 2–3	0.4677	<0.0001
Response to prior chemotherapy CR or PR	0.0485	0.69
Response to prior chemotherapy PD	0.3295	0.022
Number of prior regimens 2 or 3	0.1947	0.071
Smoking history unknown	0.4881	0.056
Current smoker	0.5302	<0.001
Former smoker	0.8219	<0.001
FISH unknown	0.6195	0.019
FISH low copy	0.8549	0.004
Ethnicity other than Oriental	0.4258	0.016
Time from diagnosis to randomization <12 mo	0.2825	0.012
Weight loss unknown	0.0603	0.83
Weight loss >5%	0.4576	<0.001
LDH unknown	0.1537	0.57
LDH increased	0.3055	0.008
Anemia	0.2618	0.038

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FISH, fluorescent *in situ* hybridization; LDH, lactic dehydrogenase; Anemia, women Hb <120 g/L, men Hb <136 g/L.

Distribution de l'indice de masse corporelle, de la surface musculaire indexée et de la toxicité responsable d'une limitation des doses chez les hommes traités par sorafenib pour un cancer du rein



(□) traitement dans sa totalité
 (▲) toxicité limitant les doses

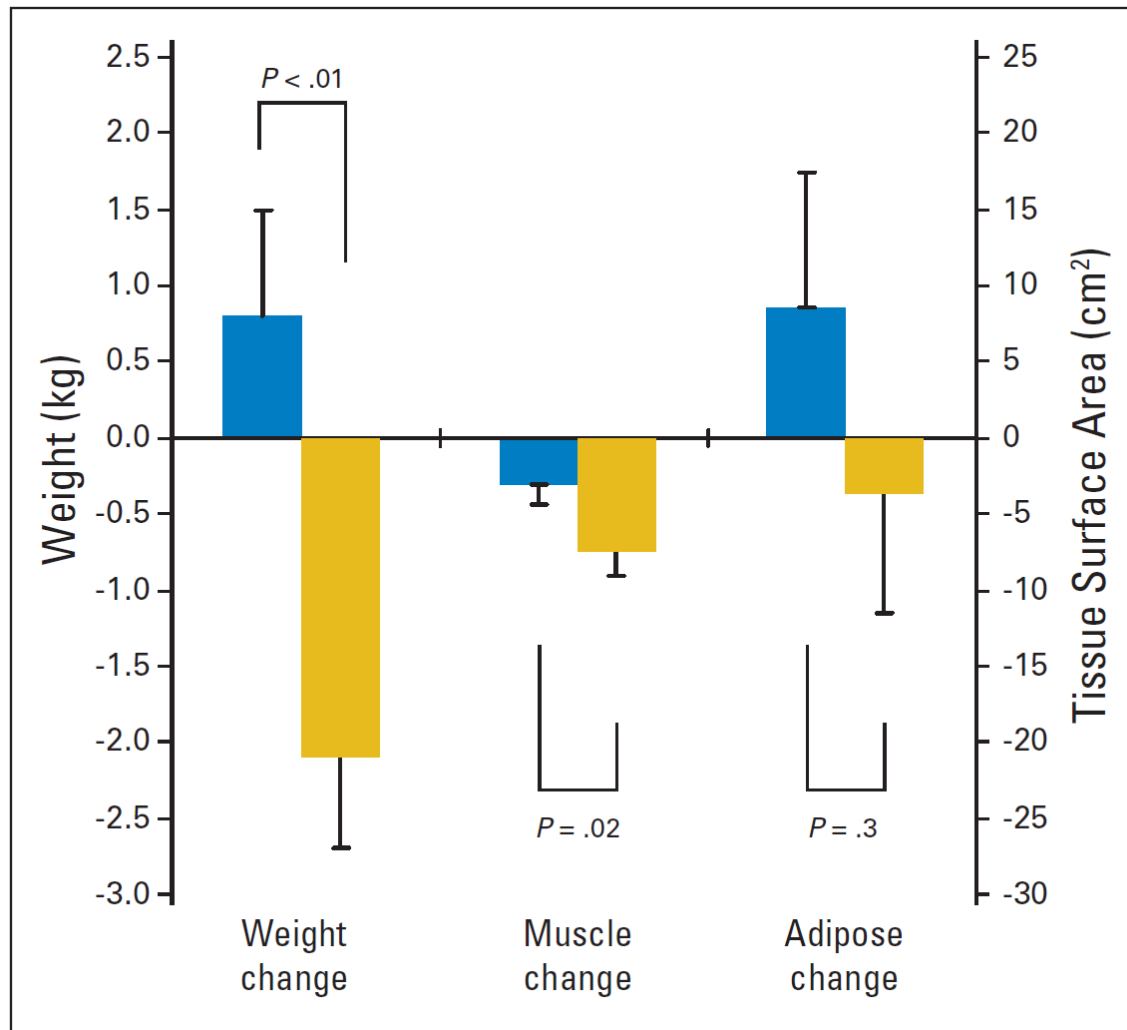
Patients sarcopéniques (7/19) ont une probabilité plus élevée d'avoir une toxicité limitant les doses que ceux à masse musculaire normale (1/18) $P=0.04$

Patients sarcopéniques avec IMC < 25 kg/m² (5/7) ont une probabilité plus élevée d'avoir une toxicité limitant les doses que ceux à l'extérieur du quadrant inférieur (3/30) $P=0.002$

Pour l'ensemble des patients
Dans le quadrant inférieur 7/15 ont une limitation des doses vs
5/40 $p=0.035$

- 1) **Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) **Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) **Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) **Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**

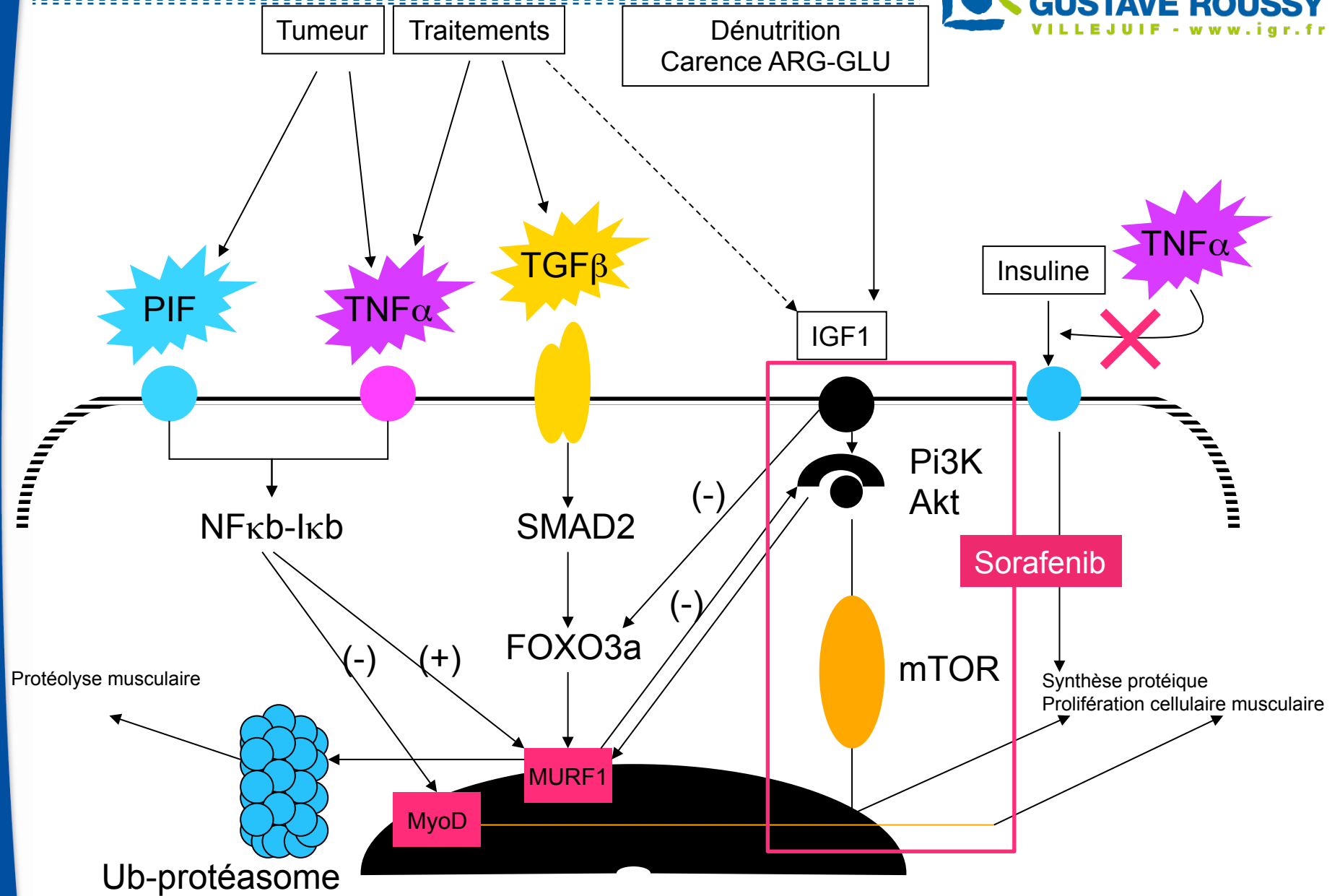
80 patients avec carcinome rénal avancé
sorafenib vs. placebo



placebo
sorafenib

Pas de différence
entre répondeurs et
non répondeurs +++

→ Perte de masse musculaire ?

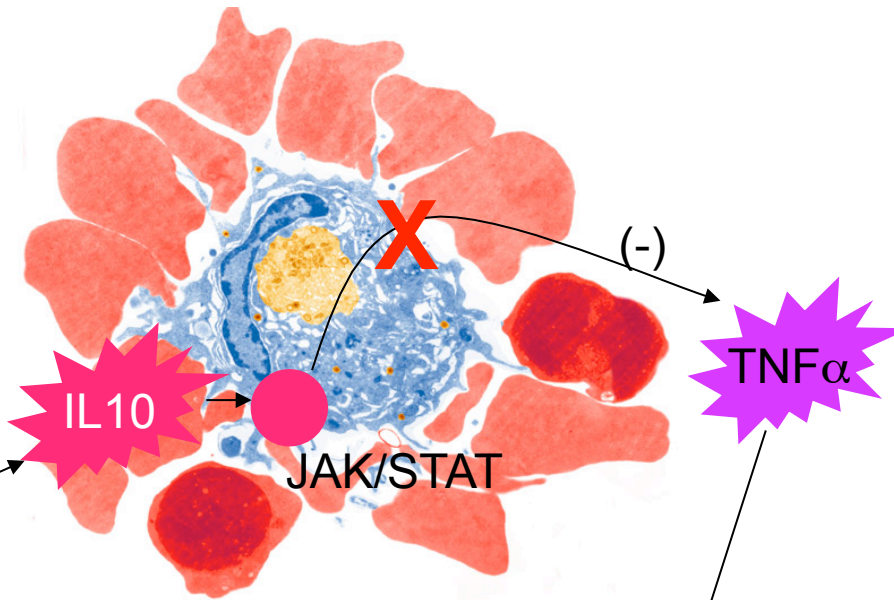
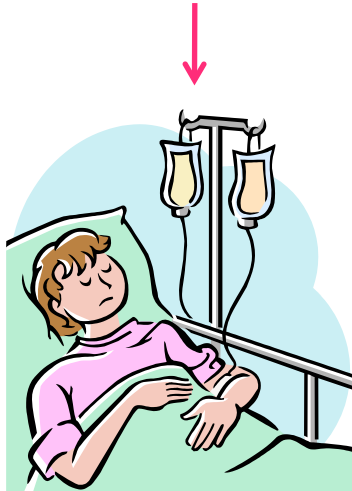


- **Carence d'apport protéique** (anorexie, dysgueusie, ...)
- **Toxicité directe sur les fibres musculaires:**
 - Imatinib (élévation des CPK et faiblesse musculaire)
- **Troubles endocriniens:**
 - Sunitinib, pazopanib, sorafenib (hypothyroïdie et hypogonadisme)
- **Aggravation de l'insulinorésistance:**
 - Inhibiteurs de mTOR

→ Asthénie et inactivité physique

myopathie, hypothyroïdie,
hypogonadisme, ...

30-50% d'asthénie
10-20% grade 3-4



(-)

(-)

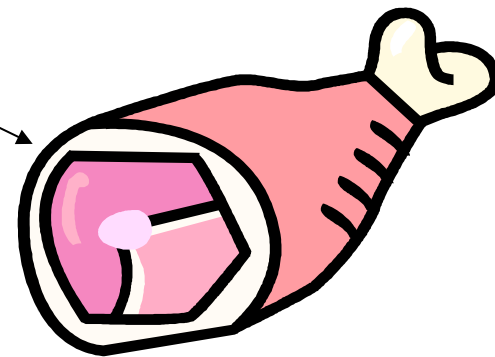
TNF α

JAK/STAT

Protéolyse musculaire

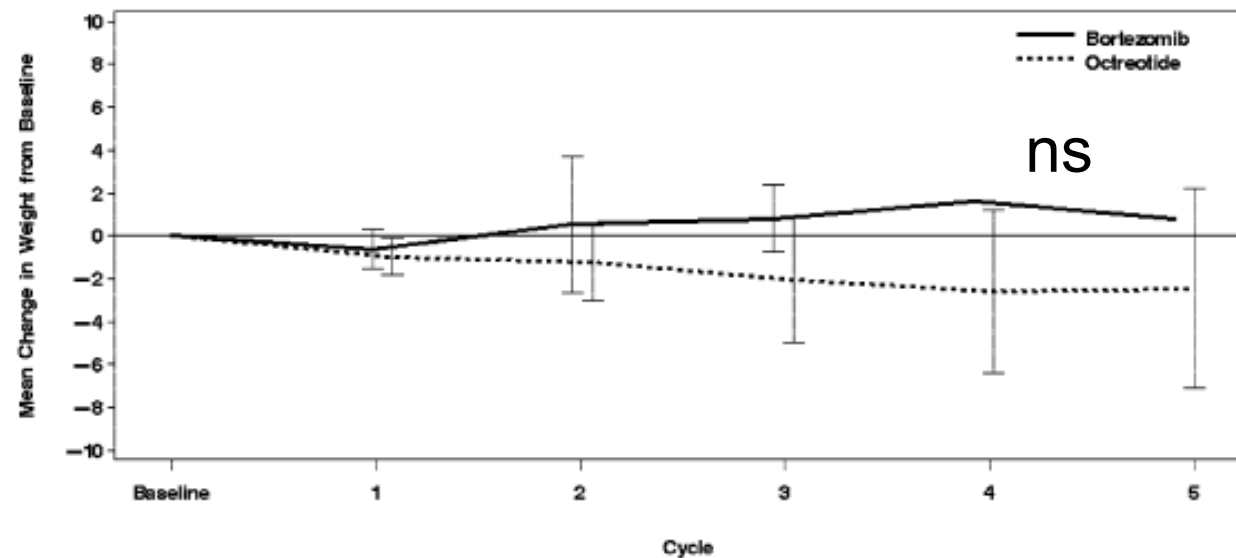
(-)

Synthèse protéique
Prolifération cellulaire musculaire



- Bortezomib

- Inhibition de NF κ B (TNF α et IL6)
- Effets secondaires digestifs fréquents (anorexie ...)
- 1 EC non R:
 - 46 pts avec cancer du pancréas localement avancé ou métastatique
 - Bortezomib 1.5 mg/m² (J 1, 4, 8 et 11) toutes les 3 semaines
 - Comparaison avec l'octreotide !!!



- 1) **Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) **Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) **Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique**
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) **Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**

- **Aggravation de l'insulinorésistance:**
 - Pazopanib: 40-50% mais < 1% grade 3-4
 - Temsérolimus: 10-15% grade 3-4 (activation de la néoglucogénèse, activation de la voie JNK et réduction de 50% des cellules β de langerhans)

- **Correction du diabète:**
 - imatinib: prévient l'apoptose des cellules β de langerhans et maintient la sécrétion d'insuline sous l'effet du stress

- 1) **Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) **Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) **Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) **Effets sur le métabolisme lipidique**
- 4) **Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**

- **Hypertriglycémie:**

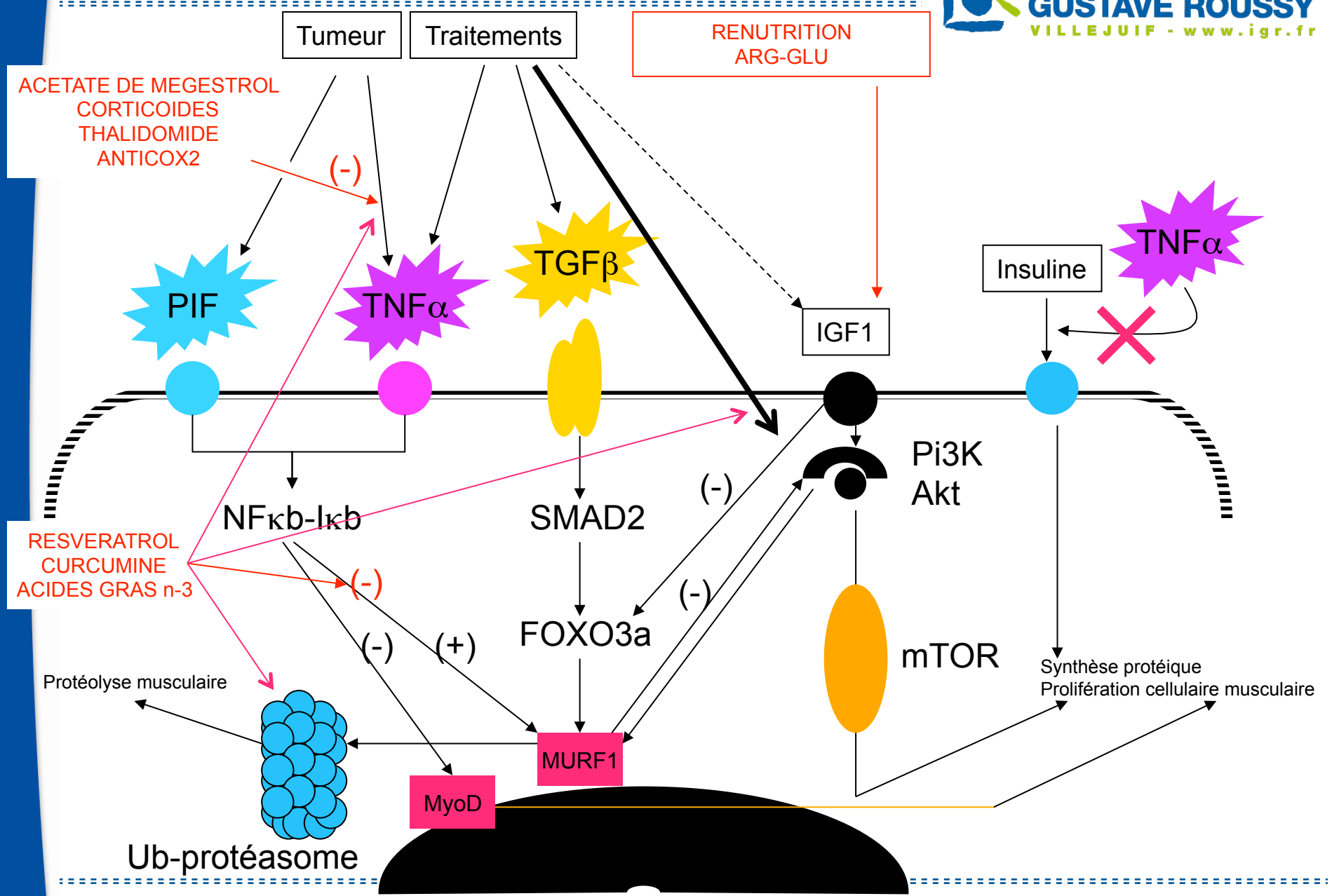
- Temsérolimus: 20-25%

- Everolimus: 75-80%: insulino-résistance, activation de la lipolyse induite (HSL),

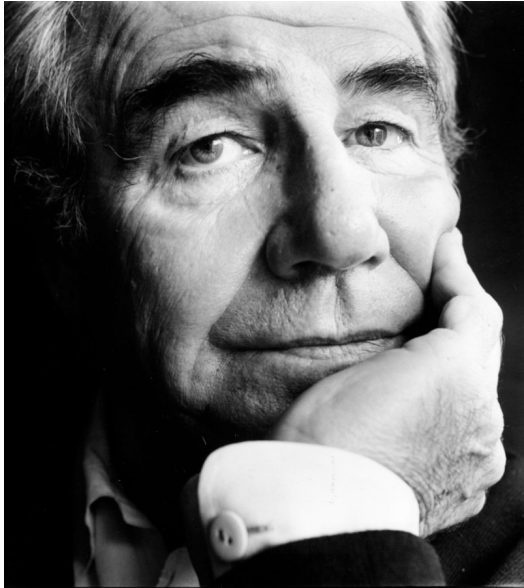
- **Effet protecteur:**

- imatinib: correction du cholestérol et des triglycérides + protection contre l'athérome

- 1) **Thérapies ciblées: une révolution ?**
 - a) Thérapies ciblées pour les nuls
 - b) Quelques résultats cliniques
- 2) **Effets secondaires des thérapies ciblées**
 - a) Des effets secondaires digestifs fréquents
 - b) Lien entre état nutritionnel et toxicité
- 3) **Effets métaboliques des thérapies ciblées**
 - a) Effets sur le métabolisme protéique
 - b) Effets sur le métabolisme glucidique
 - c) Effets sur le métabolisme lipidique
- 4) **Des thérapies nutritionnelles ciblées ?**



- **Thérapie ciblée ne veut pas dire absence de complication, et en particulier métabolique.**
- **Il existe un lien étroit entre état nutritionnel et efficacité des thérapies ciblées**
- **On peut imaginer une thérapeutique nutritionnelle multimodale et ciblée pour prévenir ces conséquences métaboliques**
- **Nous manquons encore de données sur les conséquences nutritionnelles de ces molécules (inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de HDAC, ...).**



« Il faut vivre en intelligence avec le système mais en révolte contre ses conséquences, ... »

Jean Baudrillard. Cool memories. 1985.