



HAL
open science

Nivolumab et interférences analytiques dans les explorations thyroïdiennes

Romain Le Bolc'H

► **To cite this version:**

Romain Le Bolc'H. Nivolumab et interférences analytiques dans les explorations thyroïdiennes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01663919

HAL Id: dumas-01663919

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01663919>

Submitted on 21 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Romain LE BOLC'H

Né le 01 Décembre 1987 à Caen (14)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2017

**Nivolumab et interférences analytiques dans les
explorations thyroïdiennes.**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

Monsieur le Dr Frédéric ZIEGLER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation **SJ – Saint Julien Rouen**

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Vous me faites l'honneur de présider et diriger ma thèse,

Pour votre enseignement de qualité, votre encadrement pendant ces quatre années,

Pour votre soutien et votre grande disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Ziegler

Vous me faites l'honneur d'avoir codirigé cette thèse.

Pour votre entière collaboration, sans laquelle ce travail n'aura jamais été possible,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Prévost

Vous me faites l'honneur d'être présent et de juger cette thèse,

Pour votre enseignement de qualité et les précieux conseils,

Veillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Guisier

Merci pour votre implication dans ce travail de thèse, qui a permis de suivre un grand nombre de patients dans le service de Pneumologie.

A Monsieur le Docteur Fraissinet et Antoine-Guy

Merci pour toute la logistique au laboratoire, pour avoir réceptionné et pris soin de tous les dosages et surtout d'avoir supporté mes demandes incessantes.

A Wafa, Jasmine et Antoine

Merci pour votre accueil dans vos services, pour la masse de travail que vous avez abattu dans l'ombre et surtout d'avoir permis que le recueil de données se passe toujours dans la bonne humeur.

A Anca

Merci pour ton aide, ta disponibilité et ta grande rapidité pour réaliser les analyses statistiques.

A Adeline

Tu es la chef avec laquelle j'ai sûrement partagé le plus de visites, merci à toi pour ce que tu as pu m'apprendre, je te dois sûrement toutes mes bases en diabétologie. Je dois te faire un aveu, je n'ai jamais prescrit les VS que tu m'avais suggéré... J'espère que tu me pardonneras. Ha... j'allais oublier, merci pour ta bonne humeur !

A Sandrine

Merci à toi car tout comme Adeline tu auras grandement participé à mon apprentissage initial, en m'épargnant toute pression. Mais plus que tout tu m'auras enseigné la notion de l'opération bureau vide ! Mais vraiment c'est compliqué...

A Lucille

Tu auras vraiment passé beaucoup trop de temps au CIC, cela m'a empêché de profiter plus tôt de tout ce que tu peux nous enseigner à l'heure actuelle. J'aurai plaisir à travailler avec toi dans les prochaines années !

A Clémence

Six mois au Havre, qui sont passés trop vite, avec une équipe formidable dirigée par une chef hors-norme ! Et dire qu'avant d'arriver je me demandais si j'avais fait le bon choix entre Dieppe et Le Havre... La question ne s'est pas posée bien longtemps et depuis deux ans je fais tout mon possible pour vendre ton service. Merci pour tout ce que tu m'as appris !

A Anne-Françoise

Merci à toi, pour tout ce que tu as pu m'enseigner, pour m'avoir laissé une totale liberté dans mon travail et pour m'avoir aiguillé sur la voie des immunothérapies un soir de cours improvisé.

A Catherine

Merci pour tout ce que tu as pu m'enseigner, c'est sans aucun doute grâce à toi que mon stage de Pneumologie a été aussi intéressant. Et pourtant j'imagine quelle angoisse cela a dû être pour toi lorsque l'on t'a annoncé que tu avais hérité de l'interne d'Endocrino !

A l'équipe de Néphrologie d'Elbeuf

Merci à vous pour avoir facilité à ce point le début de mon internat, de m'avoir permis de devenir plus rigoureux, synthétique et surtout de toujours chercher à aller plus loin que l'évidence.

A notre équipe de secrétaires préférées : les Aurélie's, les Stephanie's, Vanessa

Merci pour votre patience et pourtant j'ai dû mettre vos nerfs à rude épreuve ! Je me demande bien quel est mon record de compte-rendus en-retard accumulés ? Promis je vais continuer de m'améliorer.

A toute l'équipe paramédicale d'Endocrino

Merci à toutes pour votre gentillesse, pour avoir rattrapé toutes mes petites erreurs et pour tous ces petits-déjeuners et déjeuners partagés !

A Suzanne, Jeanne, Arthur, Pauline, Anne-Sophie, Mélanie, Timothée, Nicolas D, Stephanie, Pierre, Nicolas S, les Mathildes

Que de bons moments partagés au-cours de cet internat avec vous tous !

A Camille

Merci pour l'incroyable soutien pendant les longs mois de préparation de cette thèse !

A Matthieu, Julien, Vincent et Loïc

Merci à vous de m'avoir poussé durant tous l'externat et merci à la meilleure des Coach Marion ! Non mais en vrai ce n'est pas ça le plus important, il y a tous les moments passés devant le hand, sur le Tour, en tonus, à Caen Sud, etc... Ca c'était la meilleure des motivations !

A Aurélie, Martin, Camille, Sam, Camille, Alex, Chloé, Mathieu, Anne-Laure, Martin, Léa, Elodie et Mathilde

Sur l'ensemble d'une promotion, on a beaucoup de connaissances et quelques vrais amis, vous faites définitivement partis de ceux-là et c'est toujours avec plaisir que je traverse la région pour nos soirées, réunions ou mieux week-end !

A Camille, Etienne, Anaïs et Bapt'

Je ne saurais dire combien de temps on a passé ensemble, dans nos différents QG, pour une soirée raclette, à ruiner les apparts d'Anaïs ou Etienne... Probablement plus de temps que sur les bancs de la fac, mais qui regretterait tous ces moments fantastiques !?

A Loïc et Vincent

Je crois que la prépa n'aura pas trop voulu de nous... Tant pis on s'y est bien amusé et surtout on s'est rencontré pour des moments fantastiques.

A Méli, Kevin, Nils, Manu, Delphine, Camille et Jérémie

Je ne compte plus les années et pourtant dès l'instant que l'un d'entre vous annonce un événement avec regroupement de toute la bande, je l'attends toujours avec impatience !

A mes amis de très longues dates : Clément, Rémi, Thomas, ou plus proche comme Philippine

Même si l'on ne se voit que trop rarement, c'est toujours avec plaisir que je partagerai une soirée avec vous et vos familles, j'espère juste que vous me pardonnerez mon irrégularité pour prendre de vos nouvelles !

A toute l'équipe du Havre : Selim, Michaël, Astrid, Zoé, Marine, Marie, Thibaut, Clémence et mes collocs préférés Philippe et Cosme

Merci à vous pour tous ces moments de bonheur depuis 2 ans, je ne me rappelle pas de tout, mais ca veut surement dire que c'était génial !

A Pauline, Clémence, Justine, Delphine et Chloé

Que dire hormis qu'on ne peut pas trouver d'équipe plus formidable pour accompagner ses premiers pas en Endocrinologie, mais heureusement que j'ai aussi été bien soutenu par Xavier, Bruno, Matthieu et Adrian

A Anne-Laure, Renée, Malanie, Marc-Antoine, Julien, Valentina, Antoine-Guy , Caroline, Caroline, Henry et Stephanie

Merci à vous de m'avoir supporté pendant toutes ces années dans le service, en journée DES, ca n'a vraiment pas du être facile pour vous !

A mes parents, mon frère, ma belle-sœur préférée

Merci, pour votre soutien sans faille, pour tout ce que vous avez pu faire pour moi de cette thèse, tout au long de l'année ou même depuis toujours. Ca a du être long et il a fallu en faire des sacrifices et des déplacements pour ce sale gamin et ses lubies.

Liste des abréviations

Tg : Thyroglobuline

T3 : tri-iodothyronine

T4 : tétra-iodothyronine

I⁻ : Iodure

NIS : Symporteur Sodium Iodure

PDS : Pendrine

TPO : Thyroperoxydase

TR : Récepteurs aux hormones thyroïdiennes

TRE : Eléments de réponse aux hormones thyroïdiennes

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

TSH : Thyro Stimuline Hormone

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TAAR 1 : Trace Amine Associated Receptor 1

UCP : Protéines Découplantes

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4

PD1 : Programmed cell Death 1

IgG : Immunoglobulines G

TCR : Récepteur des lymphocytes T

PDL1 / PDL2 : Programmed cell Death Ligand 1 / Programmed cell Death Ligand 2

HAMA : human anti-mouse antibody

HAHA : Human anti-human antibody

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

Sommaire

Sommaire	19
INTRODUCTION	21
1. La Thyroïde	22
A. Généralités	22
B. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	23
C. Mode d'action des hormones thyroïdiennes	26
D. Dysthyroïdies auto-immunes	29
2. Les immunothérapies anti-cancéreuses.....	34
A. Généralités	34
B. Voie de signalisation du PD1	35
C. Etudes d'efficacité du Nivolumab et Indications.....	37
D. Effets Indésirables du Nivolumab.....	38
3. Les dosages immunologiques et les interférences analytiques	40
A. Généralités	40
B. Les différents types d'interférence et leur influence sur le dosage des hormones thyroïdiennes.....	41
4. Objectifs de l'étude	44
Matériel et méthodes.....	46
1. Caractéristiques de l'étude.....	47
2. Population	47
A. Critères d'inclusion	47
B. Critères de non inclusion.....	47
3. Critères de jugement.....	47
A. Principal.....	47
B. Secondaires	48
4. Analyses statistiques	48
5. Déroulement de l'étude	48
6. Ethique	50
Résultats.....	51
1. Caractéristiques de la population	52
2. Critère de jugement principal.....	55
3. Critères de jugement secondaires.....	56
Discussion	60

1. Recherche d'interférences analytiques :.....	61
2. Recherche de facteurs favorisant la survenue d'anomalie du bilan thyroïdien	63
3. Forces et faiblesses de l'étude	64
4. Perspectives.....	65
5. Conclusion	66
Références Bibliographiques	67
Résumé.....	75

INTRODUCTION

1. La Thyroïde

A. Généralités

Chez l'homme, la glande thyroïde est une glande impaire et médiane, située à la face antérieure du cou. Elle comporte deux lobes latéraux, réunis par un isthme, pèse environ 20 à 30 grammes et mesure 10 à 20 cm³.

Il existe deux types cellulaires dans la glande thyroïde. Les cellules folliculaires (ou vésiculaires) représentent 99 % du contingent et assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline (Tg). Ce sont des cellules polarisées, reposant sur une membrane basale, réalisant une formation sphérique de 200 µm de diamètre : le follicule.

Les cellules parafolliculaires ou cellules C produisent la calcitonine, elles sont en contact avec la membrane basale du follicule.

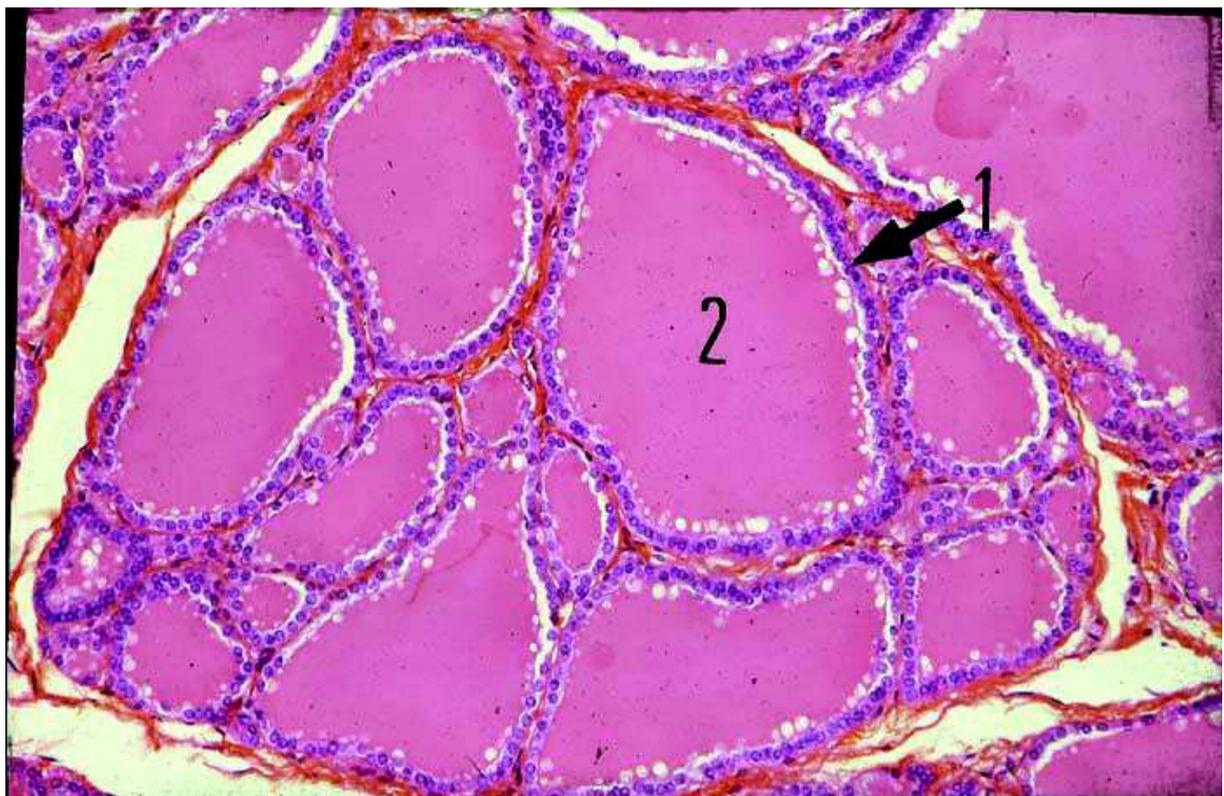


Figure 1 : Coupe histologique de plusieurs follicules thyroïdiens.

1 : épithélium glandulaire ; 2 : colloïde.

Reproduite d'après l'Atlas d'histologie humaine et animale, Thibaut et al.

B. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

i. *Structure des hormones thyroïdiennes*

Les hormones thyroïdiennes sont produites dans le follicule sous forme de triiodothyrosine (T3) ou tétraiodothyrosine (T4). Leur structure commune, la thyronine, dérive de l'acide-aminé tyrosine comprenant deux cycles phénols reliés par un pont di-phényl-éther.

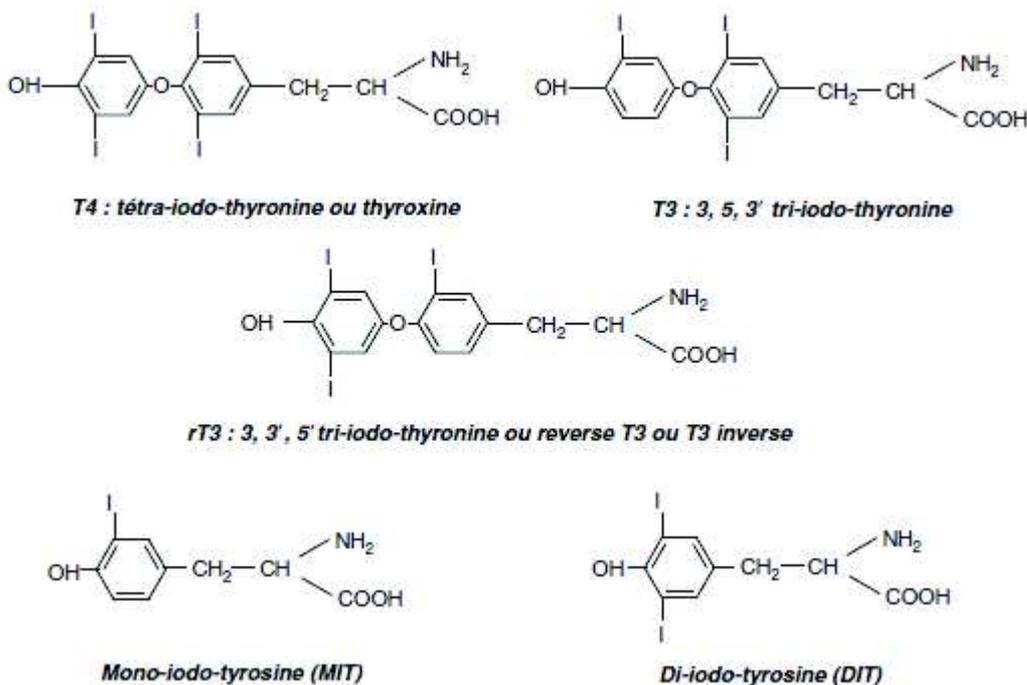


Figure 2 : Structure des hormones thyroïdiennes, reproduite d'après Les maladies de la thyroïde, Wemeau et al. 2012

ii. *Le Follicule*

Les thyrocytes organisés en formation sphérique, ont leur pôle apical au contact de la colloïde et leur pôle basolatéral au contact des capillaires. Ils sont responsables de la production des hormones thyroïdiennes.

iii. L'iode : transport et intégration

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ; il s'agit d'un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme.

Sa pénétration dans les thyrocytes se fait sous forme d'ion iodure (I^-), contre un gradient de concentration, via le symporteur sodium iodure (NIS). L'énergie nécessaire à ce transport est fournie par un flux sodique entretenu par une pompe Na^+/K^+ ATPase.

Il est ensuite transporté jusqu'au pôle apical vers la colloïde, localisée dans la lumière au centre du follicule, via la pendrine (PDS).

L'iode présent dans la lumière folliculaire est incorporé à la thyroglobuline. Cette protéine de 330 kDa possède 134 résidus tyrosine, dont une fraction seulement participera à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette étape, nécessitant de l' H_2O_2 est catalysée par la thyroperoxydase (TPO). L'iodation de la thyroglobuline ne se fait que sur certains résidus tyrosyls spécifiques chacun d'entre eux pouvant fixer un ou deux atomes d'iodes : soit sur le carbone 3 du cycle phénol formant ainsi la mono-iodotyrosine, soit en 3 et en 5 générant la di-iodotyrosine. La formation des hormones thyroïdiennes est le résultat du couplage oxydatif de deux di-iodotyrosine pour la T4 et d'une mono-iodotyrosine avec une di-iodotyrosine dans le cas de la T3, ces deux étapes étant là encore catalysées par la TPO.

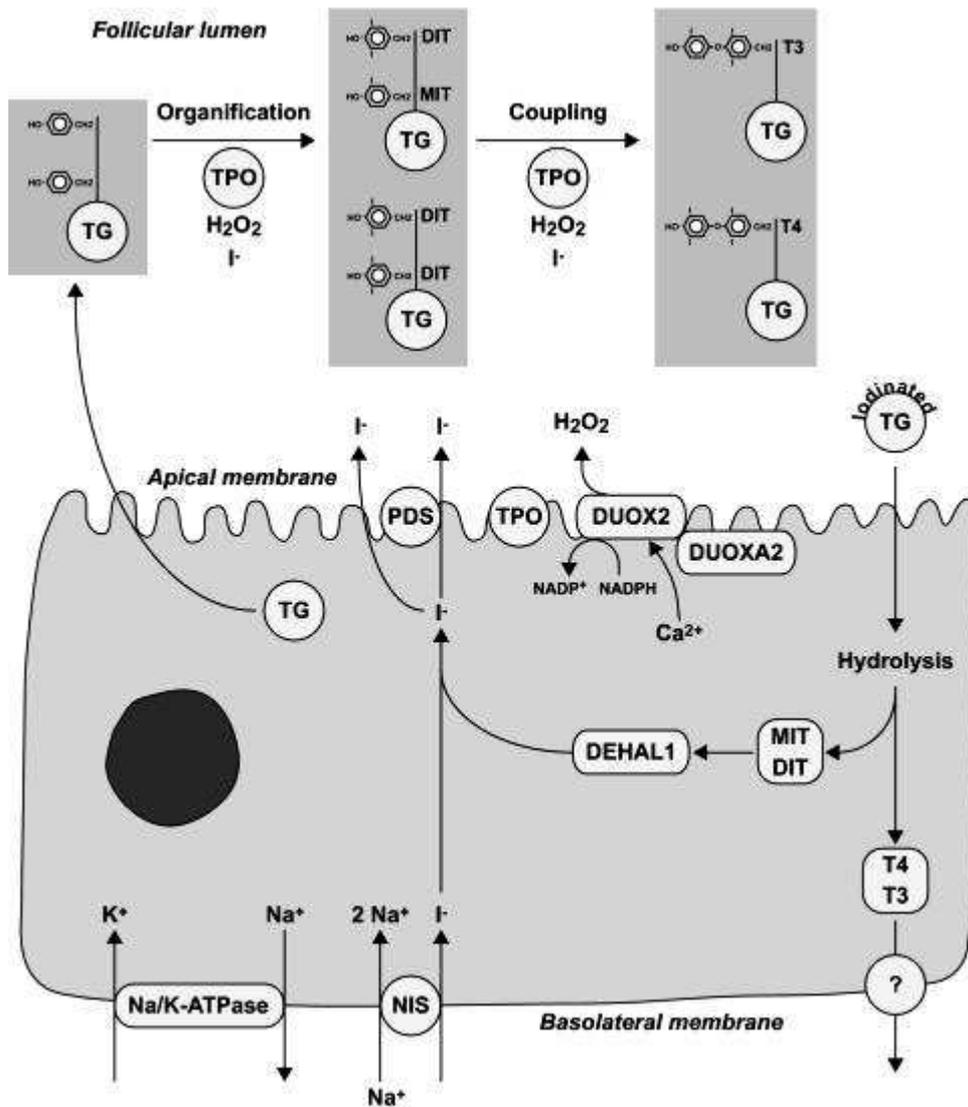


Figure 3 : Etapes principales de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, d'après : Bizhanova et Kopp, 2009

Une fois iodée, la thyroglobuline est réintégrée via un processus d'endocytose. Au niveau de la face cytoplasmique de la membrane plasmique il se produit un réarrangement de protéines (clathrines, adaptines) va entraîner une invagination de la membrane, puis la formation de vésicules. Les vésicules contenant des molécules de Tg perdent leur manteau de clathrine et, via un processus complexe de fusion, délivrent leur contenu dans un premier type de compartiment d'endocytose : les endosomes précoces. Une partie des molécules est convoyée via un système de transport vésiculaire vers un deuxième type de compartiments d'endocytose, les endosomes tardifs ou pré-lysosomes. Cette route aboutissant aux

lysosomes correspond à la voie de dégradation de la Tg qui favorise la génération des hormones thyroïdiennes libres (Rousset 2003).

C. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

i. Internalisation et désiodation des hormones thyroïdiennes

La forme biologiquement active de ces hormones est la T3, sécrétée en faible quantité par la thyroïde(20%), la majorité de la production de T3 provenant de la désiodation périphérique de la T4. Ces hormones ont un effet extranucléaire dans la quasi-totalité des tissus évoqué dans les paragraphes suivants, mais leur action principale se fait via la régulation de la transcription de certains gènes cibles. Bien que lipophiles, l'entrée dans la cellule et le noyau des hormones thyroïdiennes se fait de manière active via différentes protéines : MCT8, OATP1 et MCT10.

L'étape de désiodation permet le maintien d'une concentration constante de T3 dans les tissus périphériques. Elle est assurée par trois sélénoprotéines différentes : la désiodase de type 1 est présente dans le foie, le rein, la thyroïde et l'hypophyse. Elle soustrait un atome d'iode en position 5' du noyau phénol et serait responsable de 70 % de la production de T3. La désiodase de type 2 est exprimée dans le système nerveux central, le muscle squelettique, le tissu adipeux brun, l'hypophyse et le placenta. Contrairement à la désiodase de type 1, elle n'est pas inhibée par le propylthio-uracile et le tonus inhibiteur qu'elle subit naturellement est levé en cas d'hypothyroïdie. Enfin, la désiodase de type 3 inactive les hormones thyroïdiennes en clivant l'atome d'iode en position 5' ce qui aboutit à la formation de reverse-T3 : hormone quasi-inactive permettant un ajustement fin des du taux d'hormones thyroïdiennes. On la trouve dans le système nerveux central, le tissu cutané et le placenta.

ii. Effets des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action via des récepteurs nucléaires spécifiques, les "thyroid hormone receptor" ou TR, dont il existe deux types TRalpha et TRbeta et deux sous-types 1 et 2 obtenus par épissage alternatif. Le TR est lié à l'ADN, au

niveau du promoteur d'un gène-cible, sur une séquence particulière appelée élément de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). Les TR peuvent se présenter sous plusieurs formes, mais on les retrouve le plus souvent sous forme d'hétérodimères, associés au récepteur X des rétinoïdes (RXR). Ils peuvent avoir deux actions opposées : en l'absence d'hormones thyroïdiennes, l'hétérodimère fixe un corépresseur, l'ensemble inhibant la transcription du gène-cible, en présence d'hormones thyroïdiennes, le TR change de conformation, libère le corépresseur, lie le coactivateur et active la transcription du gène cible (Cayrou, 2003).

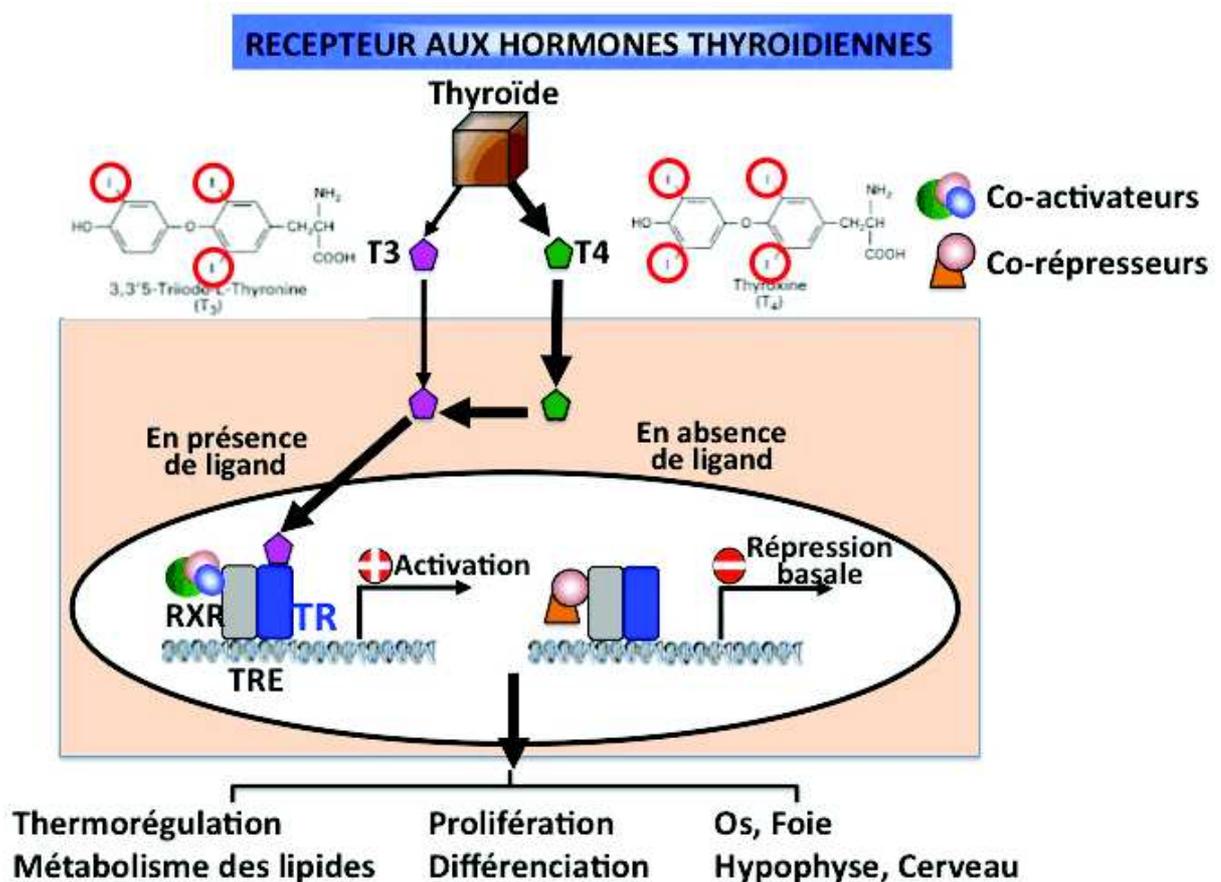


Figure 4 : Mode d'action des hormones thyroïdiennes, reproduite d'après Magnan et al. 2016

Toutefois ce mode d'action n'est pas univoque, les hormones thyroïdiennes pouvant avoir un effet nucléaires opposé. Ainsi, dans le cas des gènes codant pour la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ou pour la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), la liaison de la T3 aux TR provoquera une inhibition de la transcription des gènes codant ces hormones.

Par ailleurs , les hormones thyroïdiennes ont des effets extra-nucléaires et donc non génomiques. On peut citer dans ce cadre l'activation de la voie des MAPKinases par la T4 conduisant à une phosphorylation du TRbêta1 et à la libération du corépresseur (Davies 2000).

Certaines molécules dérivées des hormones thyroïdiennes, les thyronamines, exercent également des actions biologiques. Les thyronamines correspondent aux hormones thyroïdiennes sous une forme décarboxylée. Des progrès importants ont été fait depuis dix ans et la découverte de leur récepteur. Il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines G appelé trace amine associated receptor 1 (TAAR1). Des expériences d'injection de thyronamines chez des souris a permis de décrire différents effets tels qu'une hypothermie, une hyperglycémie, une cétonurie, un effet chronotrope et inotrope négatif ainsi qu'une réduction de la masse grasse (Piehl et al. 2011).

Chronologiquement le premier effet des hormones thyroïdiennes est leur participation à l'embryogenèse, notamment au développement du système nerveux central à partir de la onzième semaine de vie foetale. Leur absence au-delà de la vingtième semaine s'accompagne de lésions irréversibles : retard mental, ataxie et surdité. Ces lésions sont liées à un retard de la myélinisation, de la prolifération et de la migration cellulaires, de la synaptogenèse et enfin de la croissance axonale et dendritique (Cayrou, 2003).

Au plan métabolique, les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'O₂ de tous les tissus métaboliquement actifs et ont une action calorigénique. Cette dernière s'effectue via l'activation de la transcription des gènes codant pour les protéines découplantes (UCP). Ces protéines présentes sur la membrane interne des mitochondries agissent en diminuant le gradient de proton, ce qui réduit la force protonmotrice utilisée pour la synthèse d'ATP, une partie de l'énergie étant alors dissipée sous forme de chaleur (Ricquier et Boulaud, 1998).

Les hormones thyroïdiennes favorisent la dégradation du LDL-cholestérol, activent la lipolyse ce qui augmente le taux d'acides gras libres et sont hyperglycémiantes via une augmentation de l'absorption intestinale de glucose et l'augmentation de la production hépatique de glucose. Enfin, elles induisent le catabolisme protidique.

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance et la maturation osseuse, sauf en cas de thyrotoxicose, où l'on note une résorption osseuse accrue.

Au niveau cardiovasculaire, les hormones thyroïdiennes augmentent la fréquence cardiaque, la contractilité, la vitesse de conduction et la vitesse de relaxation ventriculaire, l'ensemble étant responsable d'une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoute une diminution des résistances vasculaires périphériques.

iii. Régulation de la fonction thyroïdienne

Le facteur majeur de régulation de la fonction thyroïdienne est la TSH, glycoprotéine de 211 acides aminés, libérée par l'anté-hypophyse. La TSH exerce son action via un récepteur couplé aux protéines G et favorise la production des hormones thyroïdiennes par le biais de l'augmentation de la synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, l'iodation de la thyroglobuline, la synthèse des iodothyronines, l'hydrolyse de la thyroglobuline, la sécrétion des hormones. La TSH active en outre la prolifération des thyrocytes.

La sécrétion hypophysaire de TSH est stimulée par la TRH produite au-niveau de l'hypothalamus. Les hormones thyroïdiennes sont responsables d'un rétrocontrôle négatif sur la TRH et la TSH, notamment via le récepteur nucléaire TRbêta2 uniquement présent au-niveau cérébral, qui en présence de T3 inhibe la transcription du gène codant pour la TSH.

D'autres facteurs sont responsables d'une inhibition de la sécrétion de la TSH tels que la somatostatine, la dopamine, les glucocorticoïdes.

D. Dysthyroïdies auto-immunes

i. Généralités

Il existe deux formes principales de dysthyroïdies auto-immunes, la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto. Décrite initialement en 1840 (von Basedow, 1840) la maladie de Basedow associe classiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose. La thyroïdite d'Hashimoto, décrite en 1912 (Hashimoto, 1912) associe un goitre à des signes d'hypothyroïdie.

ii. Epidémiologies et facteurs favorisants

Les dysthyroïdies auto-immunes ont une prévalence estimée à 5%. Plusieurs facteurs de risque ont pu être mis en évidence dans de nombreuses études. On retient notamment : le sexe féminin avec un ratio de 4 à 10 femmes pour un homme ; l'âge, notamment du fait d'une augmentation de la prévalence d'anticorps antithyroïdiens, avec un pic autour de 45 – 50 ans et parallèlement une augmentation de la prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto avec l'âge (McLeod et Cooper 2012).

Plusieurs études menées chez des jumeaux, ont pu constater l'existence d'une forme d'héritabilité dans le cadre des dysthyroïdies auto-immunes avec jusqu'à 79 % d'atteintes chez des jumeaux monozygotes et une présence d'anticorps antithyroïdiens pouvant atteindre les 70 % (Philips 2002, Brix 2012).

Partant de cette observation, de nombreuses études ont été conduites pour rechercher l'existence de prédispositions génétiques aux dysthyroïdies auto-immunes. Plusieurs études cas-témoins ont permis de déterminer l'implication de certains gènes jouant un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire des lymphocytes T :

- PTPN22 impliqué dans la transduction du signal du récepteur des lymphocytes T (TCR) (Smyth 2004).
- Le "cytotoxic T-lymphocyte antigen-4", ou CTLA-4, impliqué dans la régulation des lymphocytes T (UEDA 2003).
- Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, qui joue un rôle dans la présentation des antigènes aux Lymphocytes T CD4 + permettant leur maturation en lymphocytes T-helper (Gough 2007).
- CD25, impliqué dans la régulation de l'activité des lymphocytes T (Lowe 2007).

L'implication d'autres gènes, suspecté lors d'études cas-témoins, a pu être confirmée par le biais d'études d'association pangénomique :

- FCRL3, fortement exprimé durant la maturation des lymphocytes B (Kochi 2005).
- Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, qui joue un rôle dans la présentation des antigènes pour les lymphocytes CD8 + (Gough 2007).
- Le récepteur de la TSH, qui est l'autoantigène cible principal dans la maladie de Basedow (Brand 2009).

Une étude anglaise a pu montrer une association entre certains polymorphismes nucléotidiques du gène codant pour la molécule "Programmed cell Death 1", ou PD1 et la survenue de Maladie de Basedow (Newby et al. 2007).

Enfin, il existe plusieurs facteurs environnementaux précipitant la survenue de dysthyroïdies auto-immunes tels que l'apport en iode (Rose 2002, Li 2007), la prise de certains traitements comme l'amiodarone ou l'interféron alpha (Oppenheim 2004), le tabagisme et le stress.

On note également une association entre les dysthyroïdies auto-immunes et l'infection par le virus de l'hépatite C, y compris au cours d'études contrôlées tenant compte des apports iodés et des traitements concomitants (Tomer 2004, Antonelli 2004).

iii. Aspect clinico-biologiques

L'hyperthyroïdie se définit comme étant le syndrome clinico-biologique résultant de l'élévation de T3 et T4 dans le sérum en lien avec une augmentation de l'activité sécrétoire thyroïdienne. Cliniquement, ce syndrome est caractérisé par une irritabilité, une asthénie, une faiblesse, une hypersudation, une thermophobie, des tremblements, une hyperactivité, des palpitations, une modification de l'appétit et du poids, une dysménorrhée, une tachycardie/FA, une hypertension artérielle et une faiblesse musculaire. Biologiquement, il existe une élévation de T4 et T3 associée à une diminution de la TSH, ces symptômes étant dépendants de l'âge du patient, mais également de ses comorbidités. De plus, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des atteintes cliniques et celle des perturbations biologiques (Werner et Ingbar 2012).

L'hypothyroïdie se caractérise par un défaut de biosynthèse et de sécrétion des hormones par la glande thyroïdienne, ne permettant pas de combler les besoins du cerveau et des tissus périphériques. Cliniquement, on retrouve une asthénie, une somnolence, une frilosité, une humeur dépressive, une peau sèche et une diminution de la sudation, une prise de poids et une diminution de l'appétit, un ralentissement du transit, un myxoedème, une bradycardie et une hyporéflexie. Biologiquement, il peut exister une anémie macrocytaire, une hyponatrémie de dilution, une hypercholestérolémie, une élévation de la créatinine

kinase associées à une diminution de T3 et T4 et à une élévation de la TSH si l'origine du syndrome est une dysfonction primitivement thyroïdienne (Werner et Ingbar 2012).

iv. Physiopathologie

Ainsi, les deux grandes dysthyroïdies auto-immunes que sont la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto se caractérisent respectivement par une thyrotoxicose et par une hypothyroïdie. Toutefois, on note de nombreuses similitudes au plan physiopathologique. Il existe dans les deux cas une infiltration lymphocytaire de la glande et une production d'anticorps antithyroïdiens (Armengol et al. 2001).

Au plan histologique, l'infiltration est constituée majoritairement de lymphocytes T, avec malgré tout une différence importante entre thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow : dans le premier cas les follicules thyroïdiens sont atrophiés et fibreux, alors que dans la maladie de Basedow les follicules sont hypertrophiés, en raison de l'action trophiques des anticorps (Armengol et al. 2001).

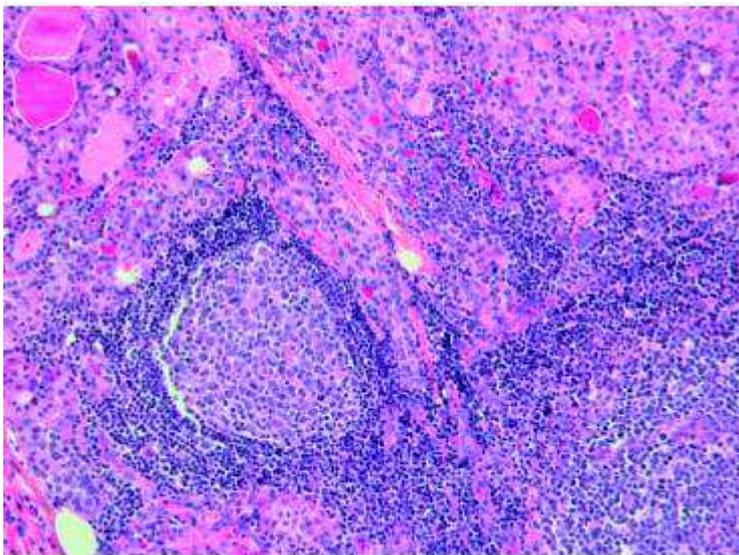


Figure 5.1 : Coupe histologique de tissu thyroïdien au-cours d'une thyroïdite d'Hashimoto reproduite d'après le collège des pathologistes, 2011

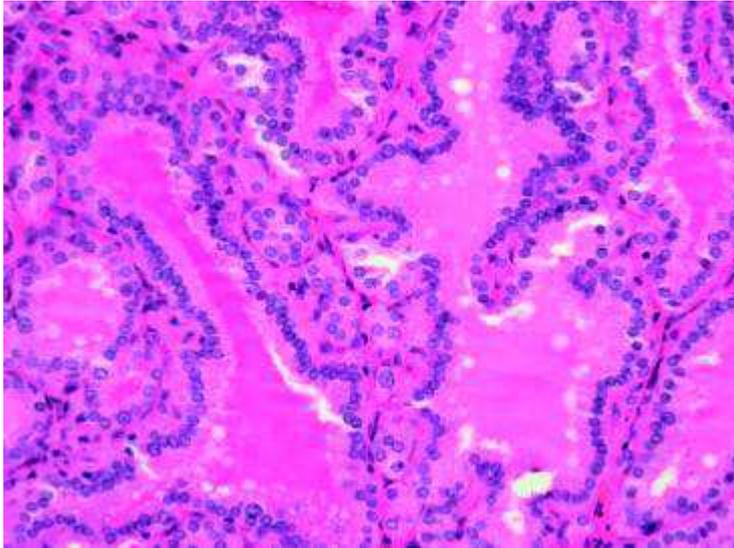


Figure 5.2 : Coupe histologique de tissu thyroïdien au-cours d'une maladie de Basedow reproduite d'après le collège des pathologistes, 2011

Dans le sang périphérique, le nombre de lymphocytes T CD8+ est diminué dans les dysthyroïdies auto-immunes, à l'image des données retrouvées dans les autres maladies auto-immunes. Cette anomalie a pour conséquence un ratio CD4/CD8 augmenté. On retrouve également un taux plus important de lymphocytes T activés exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité HLA DR. Dans le tissu thyroïdien, l'infiltration est composée à la fois de lymphocytes CD4+ et CD8+ souvent dans un état activé (Antonelli 2015).

Concernant les lymphocytes B, leur taux plasmatique est normal dans les dysthyroïdies auto-immunes. Dans le tissu thyroïdien des patients présentant une thyroïdite, on observe la présence de lymphocytes B organisés en follicules secondaires, et responsables d'une production d'anticorps, mais ils n'en sont pas la seule source, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques péri-thyroïdiens étant eux aussi une source d'anticorps anti-thyroïdiens (Antonelli 2015).

Dans les thyroïdites la prévalence des anticorps anti-thyroglobuline est de 25 à 50 %. Ces anticorps n'activant pas le complément, ils ne sont pas impliqués dans la pathogénie (Huber 2002). La prévalence des anticorps anti-thyroperoxydase atteint quant à elle 90 % (Pearce et al. 2003) dans les thyroïdites. Ce sont des Immunoglobulines G (IgG), polyclonales, ayant la capacité de fixer le complément, elles jouent donc un rôle dans la cytotoxicité et dans l'inhibition de la thyroperoxydase. Ces anticorps sont aussi présents dans les maladies de

Basedow et peuvent être considérés comme un marqueur sensible de dysthyroïdie auto-immune (McLachlan 2007).

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH, évoqués précédemment du fait de leur impact histologique, sont majoritairement des IgG de type 1. Ils ont pour particularité d'avoir la capacité d'exercer plusieurs effets biologiques : ils peuvent être stimulants et mimer l'effet de la TSH, ou au contraire jouer le rôle d'antagoniste (d'Herbomez, Wémeau 2001).

2. Les immunothérapies anti-cancéreuses

A. Généralités

Dans le domaine des traitements des cancers, les années 2000 ont été marquées par le développement d'une nouvelle génération de thérapies basées sur la stimulation de l'immunité cellulaire. Le premier représentant de cette classe est l'Ipilimumab (Yervoy) : un anticorps monoclonal, humain, dirigé contre le CTLA4 approuvé en seconde ligne de traitement des mélanomes métastatiques en 2010 (Wolchok et al. 2010). Dans un second temps sont apparus les bloqueurs du PD1 dont le Nivolumab (Opdivo), auquel nous nous intéresserons spécifiquement dans ce travail.

L'apparition de ces nouvelles thérapies a été rendue possible par les progrès faits dans la compréhension des voies de régulation de l'activité des lymphocytes T. Au centre de cette régulation se trouvent les récepteurs de la famille du CD28. Découvert en 1985 (Hara et al.), le CD28 est responsable d'une stimulation de la réponse des lymphocytes T (Thompson, 1989). Le CTLA4 est le second membre de cette famille, il partage son ligand avec le CD28, mais est responsable d'un effet opposé avec une inhibition de la prolifération lymphocytaire T et de la production d'Interleukine 2 (Krummel et Allison, 1996).

Le Nivolumab (Opdivo ©) est une immunoglobuline du sous-type G4, monoclonale et humaine, dirigé contre le PD1 humain. En se fixant au PD1, cet anticorps empêche l'interaction de ce dernier avec ses ligands : "Programmed cell Death Ligand", ou PDL1 et PDL2, ce qui permet de stimuler la prolifération lymphocytaire T et la production de cytokines (Brahmer et al. 2010).

B. Voie de signalisation du PD1

i. Historique :

Le gène du PD1 a été découvert au-cours d'expériences sur la mort cellulaire programmée, via la détection de son ARNm, présent dans deux modèles cellulaires : 2B4.11 un hybridome de lymphocytes T murins et LyD9 une lignée de cellules souches hématopoïétiques murines (Ishida et al. 1992). Le peptide issu de sa transcription est une protéine exprimée à la surface des cellules dont l'action n'est finalement pas en lien avec l'apoptose, mais dont l'expression est régulée par la transduction du signal du récepteur aux antigènes. (Agata et al. 1996)

La première hypothèse de régulation négative de la réponse immunitaire est formulée quelques années plus tard, suite à l'observation d'un équivalent de glomérulonéphrite lupique et d'une réaction graft versus host chez des souris déficiente en PD1 (Nishimura et al. 1999).

ii. Rôle du PD1 dans la régulation de l'immunité cellulaire

Le PD1 appartient à la famille du CD28, dont l'ensemble des membres est impliqué dans la régulation immunitaire, son action s'exerçant via deux résidus Tyrosine porté par l'extrémité cytoplasmique de la molécule.

En effet lors de la présentation d'un antigène au TCR, par les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II (CD4) ou I (CD8), la phosphorylation des résidus tyrosines est responsable d'une inhibition de la phosphorylation des seconds messagers du TCR : Lck et ZAP-70, et consécutivement du blocage des voies de signalisation PI3K-Akt-mTOR et Ras-MEK-ERK. Ce mécanisme aboutit in fine à l'altération de la prolifération et du métabolisme des lymphocytes T (Boussiotis et al. 2016).

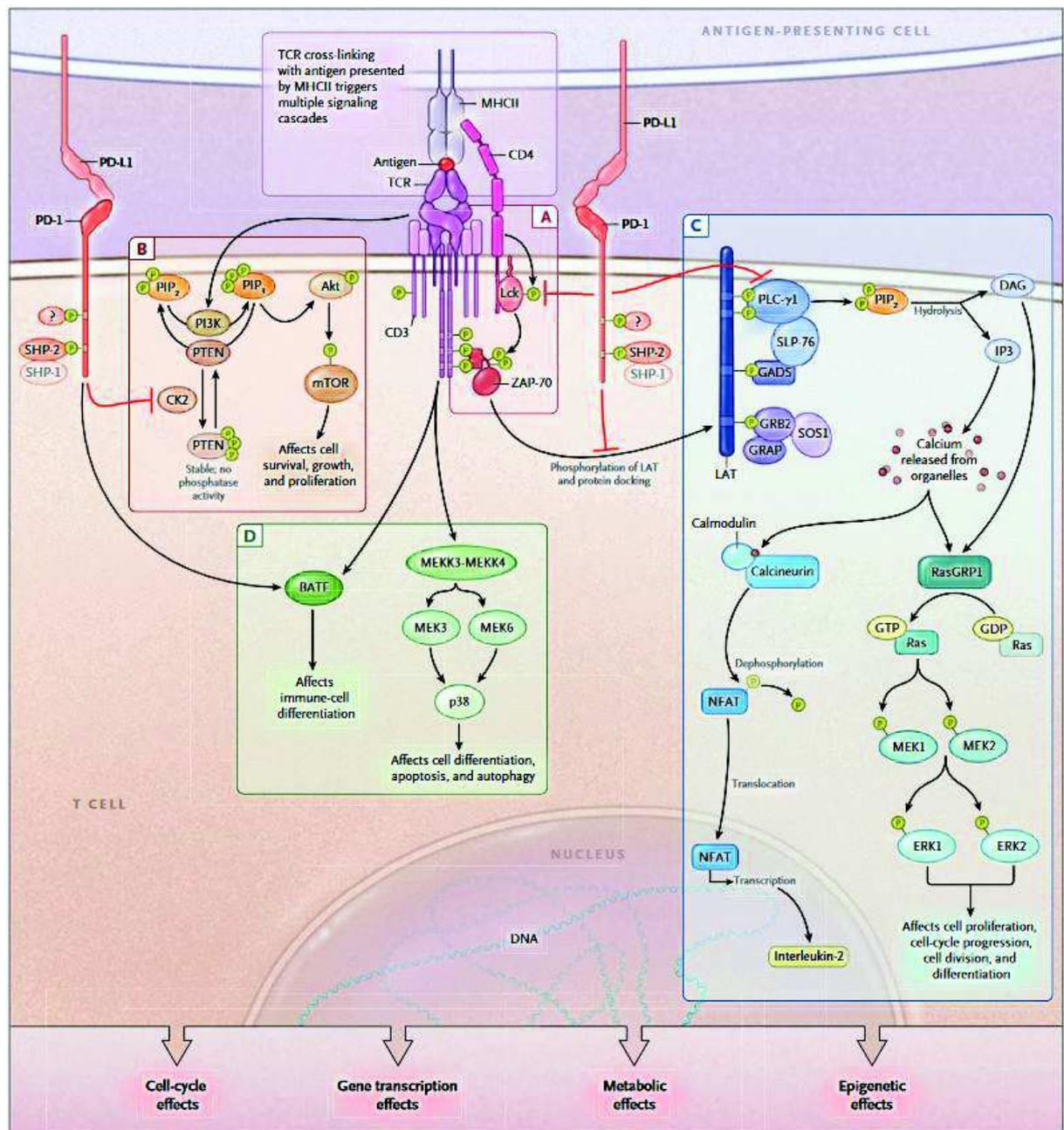


Figure 6 : mécanisme d'action du PD1, reproduit d'après Bousiotis, 2016

Par ailleurs, plusieurs équipes ont évalué des modèles d'anomalies du PD1, notamment certains polymorphismes nucléotidiques évoqués dans le paragraphe traitant des facteurs de risques de dysthyroïdies auto-immunes. Certains de ces polymorphismes (PD1.3, PD1.5, PD1.9) sont responsables d'une instabilité de l'ARN messager du PD1, ce qui conduit à un défaut d'inhibition de l'immunité et à une surproduction d'interféron gamma. Cliniquement de nombreuses maladies auto-immunes apparaissent favorisées par ces polymorphismes :

diabète de type 1 (Nielsen et al. 2003), sclérose en plaques (Kroner et al. 2005, Pawlak-Adamska et al. 2017), spondylarthrite ankylosante (Lee et al. 2006).

iii. Rôle dans les pathologies néoplasiques

En cas de pathologie néoplasique, les antigènes de la tumeur seront présentés aux lymphocytes T, ce qui déclenche leur activation et la destruction des cellules tumorales.

Parmi les mécanismes qui permettent aux tumeurs d'échapper au système immunitaire, il a été décrit une surexpression anormale du PDL1 à la surface des cellules tumorales responsable d'une stimulation de PD1 et d'une diminution de la réponse antitumorale lymphocytaire (Dong et al. 2002). Cette anomalie moléculaire est secondaire à l'activation constitutive de voies de signalisation telles que les voies des MAPKinase, PIK3 et EGFR (Pardoll 2012 et Akbay 2013), mais résulte également de l'influence des cytokines telles que les Interleukines 4 et 10 ou les Interferon alpha, bêta ou gamma. La surexpression de PDL1 a été retrouvée dans de nombreux cancers et est souvent responsable d'un plus mauvais pronostic. (Thompson et al. 2004)

C. Etudes d'efficacité du Nivolumab et Indications

L'étude de la voie de signalisation du PD1 a permis peu à peu de suggérer que le PD1 pouvait constituer une cible intéressante pour stimuler l'immunité à côté de l'inhibition du CTLA4. Ce nouveau concept a pu être renforcé au cours d'expérience sur les infections virales chroniques. Ainsi, l'exposition au virus de la chorioméningite lymphocytaire chez des souris déficientes en lymphocyte CD4+ mettait en évidence un épuisement des lymphocytes CD8+ concomitant d'une stimulation importante de la voie des PD1. Dans ce modèle, l'utilisation d'un bloqueur du PD1 a permis de lever cet état d'épuisement (Barber et al. 2006).

Chez l'homme les premiers essais de phase 1 d'immunothérapie ciblée sur la voie du PD1 ont été publiés en 2010 (Brahmer et al. 2010). Trente-neuf patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules, prostatiques, colorectaux, mélanomes ou de carcinomes urothéliaux ont reçu le Nivolumab, tous étaient au-delà de toute ressource thérapeutique.

Les auteurs ont observé une réponse complète, deux réponses partielles et deux réponses mais avec une diminution des cibles tumorales inférieure à 25 %, donc ne répondant pas aux critères habituels.

Au plan pharmacodynamique, cette étude a montré des taux d'occupation des lymphocytes T circulants par la molécule de plus de 70 %, persistant pendant près de deux mois après une injection.

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont été publiées suites aux essais de phase II ou III montrant l'efficacité du Nivolumab dans le traitement de nombreux cancers dont :

- Les mélanomes : 40 % de réponses objectives versus 13 % pour la Dacarbazine, dans les mélanomes non mutés BRAF (Robert et al. 2015) ; 30 % de réponses objectives versus 10 % en 2ème ligne de traitements pour des mélanomes mutés BRAF (Weber et al. 2015)

- Les cancers pulmonaires non à petites cellules : 20 % de réponses objectives versus 9 % pour les patients traités par Docetaxel en 2ème ligne de traitement (Brahmer et al. 2015)

- Les cancers rénaux à cellules claires : 25 % de réponses objectives versus 5 % pour les patients traités par Everolimus, en 2ème ligne de traitement après traitement anti-angiogénique (Motzer et al. 2015).

D. Effets Indésirables du Nivolumab

Comme pouvait le laisser supposer l'étude de Nishimura (Nishimura et al. 1999) et le mécanisme d'action de ces molécules, les effets indésirables des immunothérapies observés, chez les patients qui en bénéficient, sont inhabituels dans le domaine de la cancérologie. En effet, comparativement aux chimiothérapies conventionnelles, les atteintes hématologiques sont plutôt rares, tandis que les cliniciens voient apparaître des atteintes inflammatoires ou auto-immunes. Une méta-analyse (De Velasco et al. 2017) confirmera cette hypothèse en montrant des risques relatifs significativement plus élevés de développer certaines atteintes auto-immunes sous immunothérapie telles que :

- Colite auto-immune : Risque Relatif (RR) : 7.66 ; Intervalle de confiance à 95% (IC95) : [4.58 ; 12.8] ; $p < 0.001$,

- Hypothyroïdie : RR 6.81; IC95 : [4.20 ; 11.0] ; $p < 0.001$,

- Pneumopathie interstitielle : RR 4.14 ; IC95 : [1.37 ; 12.5] ; p = 0.012

Dans le cas de l'ipilimumab, ces effets indésirables ont été décrits dès les études pré-cliniques : 25 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (respectivement : nécessitant une hospitalisation, engageant le pronostic vital) dont des colites auto-immune, des hypophysites, des thyroïdites, etc...(Attia et al. 2005).

Ce tableau s'est trouvé confirmé lors de l'utilisation du Nivolumab et là encore dès les études de phase 1 avec l'observation d'une colite auto-immune, d'une hypothyroïdie et de deux polyarthrites inflammatoires (Brahmer et al. 2010). Des données similaires ont été retrouvées dans les études cliniques ultérieures avec la description de cas de pneumopathies interstitielles, de vitiligos, de colites, d'hépatites, d'hypophysites et de thyroïdites. Toutefois, comparativement à l'ipilimumab, l'incidence semble moins importante avec 14 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (Topalian et al. 2012). Ces données seront validées quelques années plus tard dans une méta-analyse mesurant une incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 significativement plus importante chez les patients traités par anti-CTLA4 (Chen et al. 2015).

Au plan endocrinologique, il existe dans la littérature de nombreux effets indésirables auto-immuns non thyroïdiens imputables au Nivolumab. Dans la majorité des cas il s'agit d'observations isolées d'hypoparathyroïdie (Win et al. 2017), d'insuffisance corticotrope (Kitajima et al. 2017) ou surrénalienne (Trainer et al. 2016) ou de diabètes de type 1 (Gauci et al. 2017, Usui et al. 2017, Matsumura et al. 2017, Ishikawa et al. 2017, Godwin et al. 2017).

L'incidence des dysthyroïdies tous types confondus (hypothyroïdie, hyperthyroïdie infra-clinique, etc...) a été évaluée à 39.1 % lors d'une étude menée chez des patients traités par Nivolumab pour un mélanome (Morganstein et al. 2017). Toutefois, comme cela est souligné dans une autre méta-analyse (Costa et al. 2017), les définitions de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie sont assez hétérogènes, voire non précisées dans certains essais cliniques. Il est donc possible que de nombreux cas d'atteintes infra-cliniques ait été comptabilisées.

3. Les dosages immunologiques et les interférences analytiques

A. Généralités

Comme nous avons pu le voir précédemment, les dosages hormonaux tiennent une place importante dans le diagnostic des maladies thyroïdiennes. Depuis plusieurs décennies ces dosages sont réalisés à l'aide d'anticorps. Le principe d'un dosage immunologique a été décrit pour la première fois en 1959 (Yallow et Berson), dans lequel un anticorps repère et capture une substance à doser reconnue comme un antigène.

Il existe deux types d'immunodosages (Sapin 2008) :

- Les dosages par compétition utilisent un anticorps en faible concentration par rapport à l'antigène, la substance à doser rentre en compétition avec un traceur fixant également l'anticorps. Les deux types de complexes formés précipitent ou se fixent sur une phase solide. Le signal émis par le traceur décroît quand la concentration de la substance à analyser augmente.

- Les dosages immunométriques ou en excès d'anticorps : la substance y est reconnue par au-moins deux anticorps dont l'un est marqué et l'autre fixé sur une phase solide, le signal émis augmente donc avec la concentration de l'analyte.

Du fait d'une meilleure sensibilité et spécificité, les dosages immunométriques sont les seuls utilisés de nos jours pour les analytes de masse moléculaire élevée, telle que la TSH. Les hormones thyroïdiennes, à l'inverse, sont dosées via des dosages par compétition. (Examens biologiques thyroïdiens discordants, d'Herbomez, 2016)

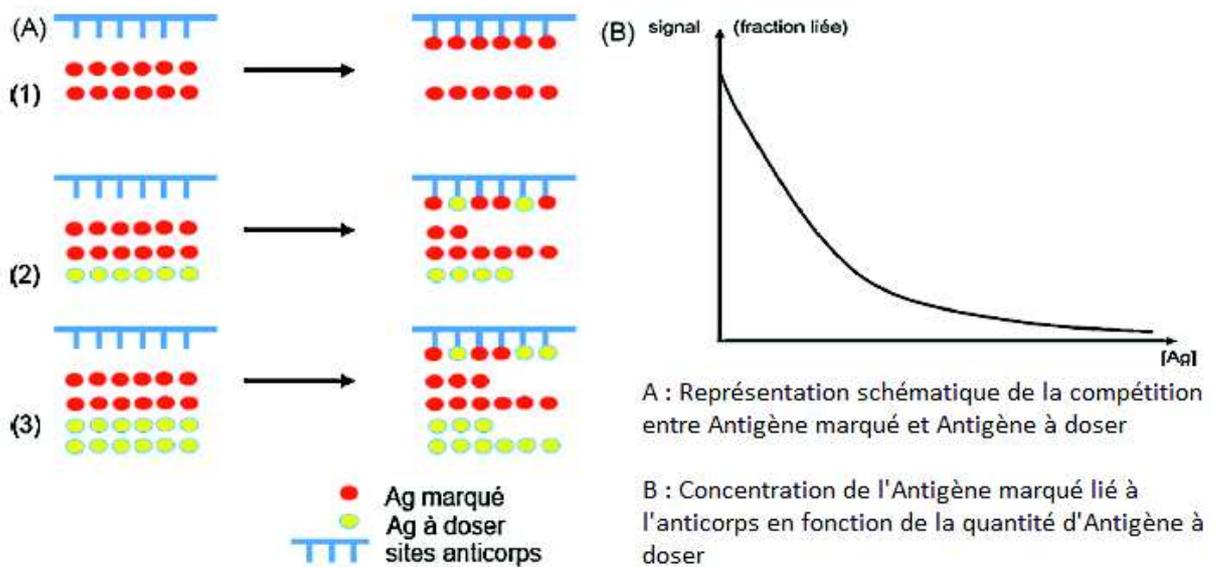


Figure 7.1 : Schéma d'un dosage par compétition, reproduit d'après Sapin, 2008.

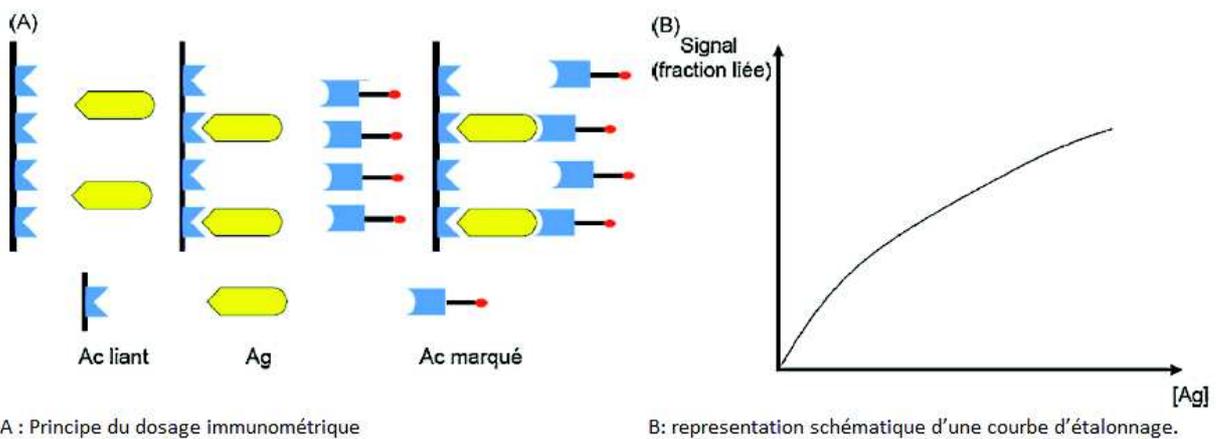


Figure 7.2 : Schéma d'un dosage immunométrique, reproduit d'après Sapin, 2008.

B. Les différents types d'interférence et leur influence sur le dosage des hormones thyroïdiennes

i. Définition

Les interférences analytiques ont été définies comme étant la résultante de "l'effet d'une substance, présente dans l'échantillon, responsable d'une altération de la valeur correcte du résultat d'un analyte, ce dernier étant généralement exprimé en concentration ou en activité." (Kroll et Elin, 1994).

Une interférence peut soit augmenter la valeur du résultat, elle est alors dite positive, ou le diminuer et est définie comme négative.

Il existe plusieurs interférences indépendantes de l'analyte mesuré. Elles sont classiquement secondaire à une hémolyse, un ictère, une concentration en lipides élevée, l'effet des anticoagulants ou au stockage des échantillons, mais il ne s'agit pas de l'objet de ce travail de thèse, qui sera consacré aux interférences dépendantes de l'analyte.

ii. L'effet crochet

Il s'agit d'une interférence observée uniquement avec les dosages immunométriques. En effet, si la concentration en antigène est nettement supérieure à celle des anticorps, le dosage de l'antigène peut-être rendu faussement abaissé. Ce phénomène concerne des analytes dont la concentration peut varier sur plusieurs ordres de grandeurs. Il peut-être évité par l'utilisation de dosage en deux étapes ou en diluant l'échantillon. Toutefois un tel mécanisme n'a pas été décrit pour la TSH.

iii. Anticorps hétérophiles

Certains sérums contiennent des anticorps humains anti-immunoglobulines, anticorps hétérophile, capables de former des complexes avec les anticorps utilisés comme réactifs dans les dosages. (Sapin 2003). Les anticorps hétérophiles peuvent faire varier le résultat dans un sens ou dans l'autre, selon la combinaison d'anticorps présente dans l'échantillon (Chiu et Christopoulos 2012). Ils peuvent apparaître consécutivement à une vaccination ou à une injection diagnostique ou thérapeutique d'anticorps monoclonaux (Examens biologiques thyroïdiens discordants, d'Herbomez, 2016). Il s'agit alors d'anticorps anti-animal, anti-souris (HAMA pour *human anti-mouse antibody*) le plus souvent. Les HAMA ont été initialement décrits dans le cadre d'utilisation d'anticorps monoclonaux au-cours d'immunoscintigraphies chez des patients atteints de mélanomes (Sakahara et al. 1989). Par ailleurs, dans le cadre de la prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde, des anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène carcinoembryonnaire ont été développés. Dès les premiers essais,

plus de la moitié des patients présentaient des HAMA après deux à six semaines de traitement (Juweid et al. 1999).

D'autres anticorps sont susceptibles de générer des interférences. Les facteurs rhumatoïdes sont dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines et se comportent comme des anticorps hétérophiles pouvant ainsi provoquer de fausses élévations de TSH ou de T4L (Mongolu et al. 2016). Par ailleurs, certains immunodosages utilisent la liaison avidine-biotine ou streptavidine-biotine pour fixer des anticorps biotinylés à la phase solide couverte d'avidine ou de streptavidine. Des anticorps anti-avidine ont été décrits comme agents perturbateurs de cette réaction. Cette interférence se traduit par une fausse élévation de la T4L ou de la T3L (Sapin 2003). De la même façon plusieurs cas d'interférences ont été décrits chez des patients supplémentés

iv. Auto-anticorps

Les anticorps dirigés contre les analytes eux-mêmes ont été décrits pour les hormones thyroïdiennes T3 et T4, mais également pour la TSH. Ce sont des anticorps endogènes qui peuvent se lier soit à l'hormone libre, soit au ligand marqué entrant en compétition avec l'hormone à doser et peuvent donc être responsables d'une interférence positive ou négative

Par exemple dans un dosage de T4, il peut exister des anticorps dirigés contre le ligand marqué en compétition avec la T4. La présence de cet anticorps, diminue la quantité de ligand marqué fixé aux anticorps sur la phase solide, diminue le signal mesuré et ainsi surestime le taux de T4L. Or ce ligand cible d'anticorps peut-être de la T3 marquée, ainsi un anticorps anti T3 peut-être responsable d'une interférence dans le dosage de la T4. Toutefois les interférences liées à des auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes ont été essentiellement décrits surtout lors de l'utilisation de dosage de T4 ou de T3 totales, qui ne sont plus utilisés à l'heure actuelle. De plus cette interférence peut-être évitée par l'utilisation d'un dosage en deux étapes durant lequel : le sérum est mis en contact avec les anticorps immobilisés sur phase solide, le ligand marqué étant ajouté après lavage pour mesurer les sites restés libres. Cette méthode évite de mettre le ligand et le sérum en contact.

Dans le cas de la TSH, ce type d'interférence est plus rare, mais il a été décrit récemment des cas de macroTSH (Sakai et al. 2009). Dans cette situation une molécule de TSH est liée à une immunoglobuline anti-TSH, l'ensemble formant un complexe de haut poids moléculaire d'activité biologique réduite mais pouvant être reconnu par certains dosages de TSH aboutissant à une fausse élévation du taux de l'hormone. Pour contourner cette difficulté, on peut utiliser une précipitation par le poly-éthylène-glycol.

v. *Biotine*

Comme cela a été mentionné dans un paragraphe précédent, certains dosages utilisent de la biotine (vitamine B7) qui a la particularité d'avoir une affinité très élevée pour la streptavidine. Cette dernière est utilisée dans la deuxième phase du dosage compétitif de T4, étape au cours de laquelle elle se lie au ligand marqué (de la T4-biotinylée), fixé aux anticorps avant la mesure du signal. Il a été proposé aux patients souffrant de sclérose en plaques une supplémentation en biotine pouvant atteindre 10000 fois les apports journaliers recommandés (Elston et al. 2016). Dans ce contexte la biotine atteints des concentrations très supra-physiologiques et va se lier à la streptavidine en lieu et place de la T4-biotinylée. La T4-biotinylée non fixée à l'anticorps est donc éliminée lors du lavage, ce qui provoque une diminution du signal et créé une interférence positive.

Dans le cas de la TSH, le mécanisme est différent, puisqu'il s'agit alors de dosages immunométriques. La molécule biotinylée est l'anticorps anti-TSH, qui sera capturé dans la seconde phase par liaison à la streptavidine, ce qui évite son élimination avant mesure du signal. En cas de présence de biotine entrant en compétition avec la streptavidine, une partie des complexes anticorps-TSH sera libre et éliminée lors du lavage. Il en résulte une diminution de signal et consécutivement, une interférence négative (Elston et al. 2016).

4. Objectifs de l'étude

A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude ayant cherché à détecter d'éventuelles interférences analytiques dans les dosages hormonaux réalisés au cours des immunothérapies.

L'objectif principal de ce travail est de rechercher l'existence d'interférences analytiques liées à l'utilisation du Nivolumab dans la surveillance du bilan biologique thyroïdien.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'incidence des dysthyroïdies chez ces mêmes patients et d'en déterminer les facteurs favorisants.

L'intérêt de rechercher de telles interférences serait d'identifier d'éventuelles fausses dysthyroïdies et d'éviter ainsi des suspensions de traitement par Nivolumab, traitement qui par ailleurs est globalement bien toléré et efficace.

Matériel et méthodes

1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, monocentrique. Elle s'est déroulée dans les services de Pneumologie, de Dermatologie et d'Urologie du CHU de Rouen de Mars à Septembre 2017.

2. Population

A. Critères d'inclusion

- Tout patient de plus de 18 ans, suivi au CHU de Rouen
- Ayant eu une néoplasie traitée par Nivolumab entre le 01 Mars et le 31 Aout 2017
- Dont les bilans thyroïdiens avant traitement et de suivi sont disponibles

B. Critères de non inclusion

- Patients mineurs
- Absence de traitement par Nivolumab
- Traitement par Nivolumab associé à une autre immunothérapie
- Bilan thyroïdien manquant avant l'initiation, ou pas de suivi disponible
- Nivolumab interrompu avant Mars 2017
- Chez un patient ayant un bilan thyroïdien anormal, impossibilité de réaliser un contrôle au CHU

3. Critères de jugement

A. Principal

L'existence d'interférence analytique a été recherchée au laboratoire de biochimie sur un échantillon de plasma prélevé au CHU de Rouen pour un dosage de contrôle de TSH et de T4L, avec une méthode de dosage différentes de celle utilisée en ville et de celles employées habituellement au CHU de Rouen. Un dosage d'anticorps anti-thyroperoxydase positif signait

la présence d'une dysthyroïdie auto-immune. A contrario, en l'absence d'anticorps anti-thyroïdiens, l'hypothèse d'une authentique dysfonction thyroïdienne ne pouvait être totalement écartée lorsque plusieurs signes cliniques évocateurs d'une dysthyroïdie étaient présents, et l'interférence analytique paraissait alors peu plausible.

B. Secondaires

L'évaluation de l'incidence des dysthyroïdies a été menée à partir des échantillons de plasma prélevé au CHU de Rouen pour un dosage de contrôle de TSH et de T4L, associé à un dosage des anticorps anti-thyroperoxydase.

4. Analyses statistiques

- Une analyse univariée a été réalisée :
 - Les variables qualitatives ont été analysées par un test de chi-2 ou un Test de Fischer si l'effectif est inférieur à 5.
 - Une différence est considérée significative pour une valeur de p inférieure ou égale à 0.05.
 - Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide d'un Test de Student.
- 100 patients sont à inclure, sur la base de 30 % de bilan altérés dans la littérature, avec une précision de 9 %, IC95 : [21 – 39].
- Les patients dont les dossiers comportent des données manquantes ont été exclus de l'analyse.
- Une analyse multivariée a été réalisée avec les variables significatives en analyse univariée.

5. Déroulement de l'étude

Du 01 Mars au 31 Aout 2017, les patients ont été recrutés après étude des dossiers clinico-biologiques par l'étudiant dans tous les services du CHU de Rouen réalisant des cures de Nivolumab.

Les paramètres suivants ont été recueillis :

- Sexe
- Age
- Antécédents personnels et familiaux, dont tabagisme, infection par le virus de l'hépatite C et maladies auto-immunes
- Type de néoplasie
- Chimiothérapie précédentes
- Nombre de cures de Nivolumab
- Effets indésirables rapportés au Nivolumab
- Bilan thyroïdien initial
- Bilan thyroïdien anormal lors du suivi

Les patients ont été ensuite séparés en deux groupes principaux selon qu'il ait été observé ou non une perturbation du bilan thyroïdien au-cours du suivi.

En cas de bilan thyroïdien perturbé, les patients bénéficiaient, lors d'une cure suivante et dans la mesure du possible, du prélèvement d'un second bilan thyroïdien au CHU de Rouen avec recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase, lors d'une cure suivante.

Ces patients ont été ensuite séparés en deux groupes :

- Ceux ayant des anticorps positifs ou des signes cliniques fortement évocateurs d'une dysthyroïdie : variations rapide du poids, troubles du transit, modification de la thymie, frilosité/thermophobie.
- Ceux ne présentant aucun signe clinique et dont le dosage d'anticorps est revenu négatif, et donc suspect de présenter une interférence analytique.

Des analyses complémentaires ont été réalisées sur les échantillons de ces patients pour déterminer s'il existe une interférence analytique, après avoir sélectionné les patients les plus suspects d'interférence selon les critères suivants :

- observation d'au-moins 20 % de variations sur la TSH ou la T4L sur deux bilans successifs
- résultats contradictoires intertechniques pour la TSH ou la T4L vis à vis de la normale ou une incohérence intra-technique entre les résultats de TSH et de T4L.

L'analyse complémentaire consiste en un dosage de contrôle sur une autre trousse de dosage de la marque Beckman DXI, disponible au CHU de Caen.

6. Ethique

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche Non-Interventionnelle du CHU de Rouen le 07/06/2017.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

132 patients ayant reçu au-moins une dose de Nivolumab du 1er Mars 2017 au 31 Aout 2017 au CHU de Rouen ont été évalués pour notre étude.

6 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : 3 pour traitement concomitant par une autre immunothérapie, 2 pour absence de bilan thyroïdien de contrôle (du fait d'un trop faible nombre de cures) et 1 patient du fait d'un dossier clinique non disponible.

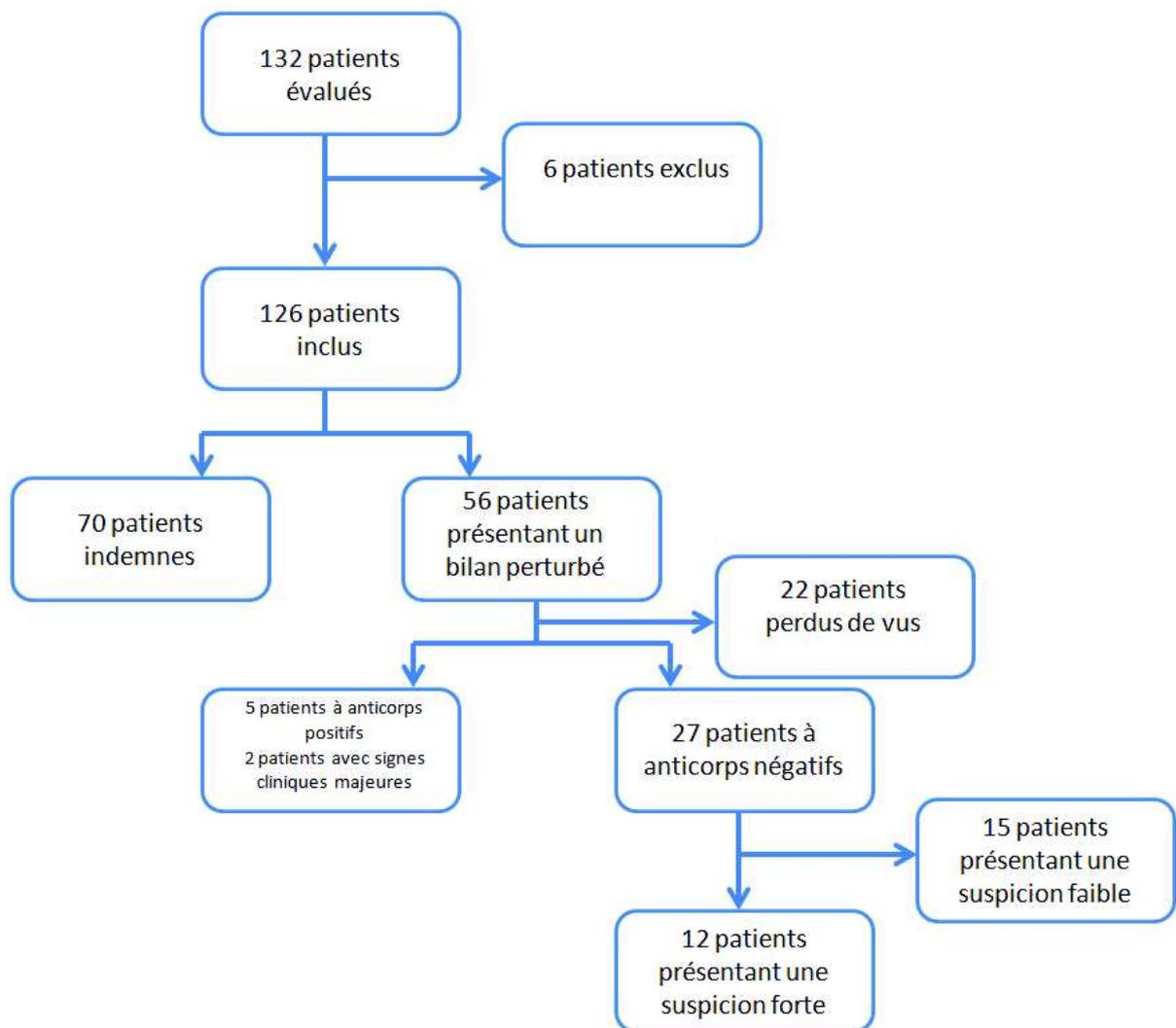


Figure 8 : Diagramme de flux des patients au-cours de l'étude

Au total 126 patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes : l'effectif comportait 46 femmes et 80 hommes, l'âge moyen au-début de l'étude ou à la première cure était de 64.8 années.

Le pourcentage d'antécédent de maladies auto-immunes à l'inclusion était de : 10.3 %, avec : 5 dysthyroïdies, 2 hypophysites secondaires à une immunothérapie, 2 polyarthrites rhumatoïdes, 3 psoriasis, 1 Recto-colite hémorragique.

Le statut tabagique n'était pas disponible pour 15 patients. 18 patients étaient non fumeurs, 53 fumeurs sevrés, 40 fumeurs actifs.

La consommation de tabac n'était pas disponible pour 31 patients. Elle s'élevait à 43.0 +/- 19.6 paquet-années en moyenne.

Aucune infection par le virus de l'hépatite C ou supplémentation par biotine n'a été retrouvée.

37 patients étaient suivis pour un mélanome, 52 pour un adénocarcinome bronchique, 20 pour un carcinome épidermoïde bronchique, 5 pour un carcinome rénal à cellules claires, 12 pour une autre forme de néoplasies (Mésothéliome, Lymphome, Cancer bronchique à petites cellules, Cancer bronchiques indifférenciés ou mixtes et Carcinome bronchiolo-alvéolaire)

Pour ce qui concerne le stade évolutif de la maladie néoplasique à l'évaluation : 82 patients présentaient des métastases ganglionnaires, 20 des métastases surrenaliennes, 19 des atteintes hépatiques, 24 des atteintes osseuses, 21 des atteintes cutanées, 63 des atteintes pulmonaires, 38 des atteintes cérébrales et 34 d'autres localisations secondaires (péritoine, plèvre, splénique, pancréatique, ...).

La recherche de mutations somatiques tumorales n'était pas disponible pour 30 patients : 86 ont bénéficié d'une recherche de mutation qui s'est révélée négative dans 46 cas. Les mutations somatiques retrouvées concernaient les gènes : BRAF (16 cas), KRAS (20 cas), EGFR (2 cas), HRAS (2 cas), NRAS (4 cas) et 6 autres (RET, c-kit, Pi3ck)

La recherche de mutation du PDL1 n'a été effectuée que chez 33 patients et a fourni un résultat positif chez 17 d'entre eux.

Le nombre moyen de ligne de chimiothérapie avant l'utilisation du Nivolumab est de 1.65 (+/- 1.58). 80 patients ont reçu de sels de platines, 35 des Taxanes, 65 des traitements appartenant à la classe des antimétabolites, 19 ont reçu des inhibiteurs de tyrosine kinase, 9 une autre immunothérapie, 16 ont reçu de l'Avastin dirigé contre l'EGFR, 18 patients ont reçu un autre type de chimiothérapies (Navelbine, Interféron, Etoposide, Temodal, Irinotecan, Doxorubicine, Endoxan, Oncovin), enfin 28 patients n'ont préalablement reçu aucune chimiothérapie préalablement.

Le nombre moyen de cure de Nivolumab est de 14.8 (+/- 13.3) et la durée moyenne de suivi est de 7 (+/- 7) mois.

53 patients ont eu d'autres effets indésirables imputables au Nivolumab, répartis ainsi : 6 atteintes pulmonaires (pleurésie, pneumopathies interstitielles), 19 atteintes dermatologiques (éruptions, prurit, pigmentation, poussées de psoriasis, xérose), 8 atteintes rhumatologiques (poussée de polyarthrite rhumatoïde, arthralgies, cruralgies, douleurs musculaires), 6 atteintes hématologiques (anémies, neutropénie, bicytopénies), 5 atteintes endocriniennes (insuffisance surrénales, hypophysites), 21 atteintes digestives (nausées, diarrhées, vomissements, colites, constipation) et 12 autres atteintes (uvéites, thrombose, douleurs neuropathiques, cytolyses hépatiques, malaises, vertiges, cataracte, mucites)

56 patients ont présenté une perturbation du bilan thyroïdien au-cours de leur suivi et étaient éligibles à un bilan thyroïdien de contrôle au CHU avec recherche d'anticorps.

22 patients ont été perdus de vue du fait d'une impossibilité de réaliser le bilan thyroïdien de contrôle (changement de ligne, de région, décès, etc...).

5 ont présenté un dosage d'anticorps positifs, 2 avaient une atteinte clinique majeure. Les 27 autres patients étaient considérés comme à risque de présenter une interférence analytique, l'étude de leur bilans thyroïdiens a permis de répartir les patients entre suspicion "faible"(15 patients) ou "forte" (12 patients). Ces derniers patients présentaient :

- une TSH ou une T4L variant d'au-moins 20 % sur deux bilans successifs
- des résultats contradictoires intertechniques pour la TSH ou la T4L vis à vis de la normale ou une incohérence intra-technique entre les résultats de TSH et de T4L.

Les patients présentant cette suspicion forte ont bénéficié d'un contrôle du bilan thyroïdien, prélevé au CHU de Rouen, sur une autre trousse de dosage de la marque Beckman DXI, disponible au CHU de Caen.

2. Critère de jugement principal

Parmi les patients ayant eu une perturbation du bilan thyroïdien : 7 n'étaient pas suspects d'interférence : 5 avaient des anticorps positifs, 2 une atteinte clinique majeure sans anticorps.

28 patients avaient des perturbations sans atteintes cliniques, ni anticorps. Parmi ces 28 patients, 12 répondaient aux critères suivants :

- au-moins 20 % de variations sur la TSH ou la T4L sur deux bilans successifs
- ou résultats contradictoires intertechniques pour la TSH ou la T4L vis à vis de la normale ou une incohérence intra-technique entre les résultats de TSH et de T4L.

Ces douze prélèvements ont été contrôlés à Caen avec une trousse de dosage Beckman/DXI, à partir du même sérum. Le comparatif entre les différentes méthodes est représenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Comparatif entre les différentes méthodes de dosage. TSH exprimé en mUI/L, T4L en pmol/L, entre parenthèses les résultats en pourcentage de la norme haute. Le délai est exprimé en jour. Il existe une incohérence en cas de ratios variant de plus de 20 points.

	TSH ville	T4L ville	TSH Rouen	T4L Rouen	TSH Caen	T4L Caen	Délai Ville - Rouen	Cohérence Rouen - Caen
Patient 1	5,84 (135,4)	10,4 (45,8)	4,01 (95,5)	12,1 (55,0)	3,36 (84,0)	11,1 (69,5)	15	Oui
Patient 2	0,02 (0,4)	18,4 (96,3)	0,01 (0,2)	27,7 (125,9)	0,01 (0,25)	24,7 (154,8)	2	Oui
Patient 3	2,36 (42,1)	15,7 (109,0)	1,42 (33,8)	19,7 (89,5)	1,25 (31,2)	16,3 (102,1)	1	Oui
Patient 6	5,27 (106,7)	16,5 (86,5)	2,34 (55,7)	19,2 (87,2)	1,66 (41,5)	21,5 (134,7)	29	Non
Patient 12	1,24 (29,5)	17,5 (79,5)	3,19 (75,9)	17,5 (79,5)	1,98 (49,5)	17,6 (110,3)	45	Non

Les patients 1 et 2 présentent des incohérences inter-techniques dans un délai court (pas d'injection de Nivolumab entre deux), mais les résultats des mesures faites à Rouen et Caen sur le même sérum sont cohérentes. Le patient 3 présente une incohérence sur deux sérums prélevés à un jour d'intervalle, mais sur le sérum du CHU la différence en ratio de la T4L n'est pas considéré comme suffisante. La patiente 6 présente une incohérence entre la ville et Rouen, mais dans un délai assez long, mais également une incohérence entre les deux mesures réalisées sur le même sérum. La patiente 12 présente une variation importante de TSH entre la ville et Rouen, dans un délai également long, mais elle aussi une incohérence entre les deux mesures réalisées avec le même sérum.

Les variations observées chez les patientes 6 et 12, entre les mesures faites à Rouen et à Caen sur un même sérum sont ici importantes et nous font évoquer fortement l'hypothèse d'interférence analytique.

3. Critères de jugement secondaires

L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs favorisant l'apparition de perturbations du bilan thyroïdien au-cours du suivi chez des patients sous Nivolumab.

70 patients n'ont jamais eu d'anomalies, 56 ont présenté au-moins une anomalie.

Une analyse univariée a été réalisée sur les différents paramètres relevés lors de l'étude des dossiers cliniques. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Il y avait significativement plus d'hommes dans le groupe présentant des bilans thyroïdiens normaux : 74.3 % versus 50 % dans le groupe avec perturbations biologiques thyroïdiennes ($p = 0.006$).

Il n'y avait pas de différences sur l'âge, ni sur les antécédents de maladie auto-immunes.

Concernant le statut tabagique, cette donnée n'était pas toujours disponibles et aucune différence significative n'a été retrouvée. A l'inverse en ce qui concerne la consommation de tabac, le groupe des patients sans anomalie thyroïdienne avait une consommation de tabac significativement supérieure : 39.45 PA +/- 24.79 versus 29.07 +/- 23.01 ($p = 0.037$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée selon le type histologique.

Pour ce qui concerne la diffusion métastastique, le groupe des bilans normaux présentait significativement plus de métastases osseuses : 25 % versus 10.7 % ($p = 0.04$) et significativement moins de métastases inclassées : 18.6 % versus 37.5 % ($p = 0.026$).

La comparaison des différentes chimiothérapies utilisées antérieurement ne montre de différence que dans le cadre de l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase, moins fréquemment utilisé chez les patients sans anomalie : 8.57 % versus 23.2 % ($p = 0.026$).

Pour les modalités de l'utilisation du Nivolumab, les patients sans anomalies présentaient un nombre de cures plus faibles : 11.94 +/- 11.12 versus 18.46 +/- 15.00 ($p = 0.008$) et une durée de suivi sous Nivolumab plus réduite : 6.06 +/- 5.70 mois versus 9.10 +/- 7.65 ($p = 0.014$). Aucune différence n'a été retrouvée quant à la survenue d'effets indésirables non thyroïdiens.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients sans et avec anomalie du bilan thyroïdien : Analyse univariée

	Bilans thyroïdiens normaux (n=70)		Bilans thyroïdiens perturbés (n=56)		p
	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	
Sexe					0.006*
Femmes	18	25.7	28	50	
Hommes	52	74.3	28	50	
Age (années)	64.89	10.44	63.42	12.62	0.480
Antécédent Auto-immuns	7	10	6	10.7	1
Histologie					0.335
Adénocarcinome bronchique	30	42.9	22	39.3	
Carcinome épidermoïde	10	14.3	10	17.9	
Mélanome	20	28.6	17	30.4	
Type de Métastases					
Ganglionnaires	48	68.6	34	60.7	0.452
Surrénalienne	13	18.6	7	12.5	0.464
Hépatiques	10	14.3	9	16.1	0.807
Osseuses	18	25.7	6	10.7	0.040*
Cutanées	9	12.9	12	21.4	0.234
Pulmonaires	33	47.1	30	53.6	0.591
Cérébrales	19	27.1	19	33.9	0.440
Autres	13	18.6	21	37.5	0.026*
Chimiothérapie préalable					
Immunothérapie	6	8.57	3	5.36	0.730
Sels de platine	48	68.6	32	57.1	0.198
Taxanes	21	30	14	25	0.555
Inhibiteur de tyrosine kinase	6	8.57	13	23.2	0.026*
Avastin	8	11.4	8	14.5	0.604
Antimetabolites	39	55.7	26	46.4	0.370
Nivolumab					
Nombres de cures	11.94	11.12	18.46	15.00	0.008*
Suivi (mois)	6.06	5.70	9.10	7.65	0.014*
Effets indésirables	28	40	25	44.6	0.717
Pulmonaires	3	4.29	3	5.36	1
Dermatologiques	8	11.4	11	19.6	0.220
Rhumatologiques	3	4.29	5	8.93	0.465
Hématologiques	4	5.71	2	3.57	0.692
Endocriniens	2	2.86	3	5.36	0.655
Digestifs	13	18.6	8	14.3	0.633
Autres	9	12.9	3	5.36	0.224
Tabac					0.183
Actif	22	34.9	18	37.5	
Non	7	11.1	11	22.9	
Sevré	34	54	19	39.6	
Paquets année					0.037*
	39.45	24.79	29.07	23.01	

* p significatif si inférieure à 0.05

Devant ces résultats, une analyse multivariée a été menée, dont les résultats sont résumés dans le **Tableau 3** ci-dessous.

Tableau 3 : Facteurs impliqués dans l'apparition d'anomalies du bilan thyroïdien : Analyse multivariée

	OR	IC95%		p-value
Durée du suivi	0.73	0,39	1,27	0,288
Nombres de cures	1,25	0,93	1,75	0,157
Sexe Masculin	0,25	0,07	0,82	0,025*
Paquets année	0,99	0,97	1,01	0,368
Métastases Osseuses	0,23	0,05	0,83	0,032*
Autre types de Métastases	8,81	2,66	35	< 0,001*
Inhibiteur de tyrosine kinase	2,89	0,63	16,1	0,188

Plusieurs paramètres restent significatifs après analyse multivariée, ainsi le sexe masculin est inversement corrélé à l'apparition d'anomalies du bilan thyroïdien : OR = 0.25 ; IC95 = [0.07 ; 0.82] (p = 0.025). De la même façon, la présence de métastases osseuses semble protecteur vis à vis de l'apparition d'anomalies biologiques thyroïdiennes : OR = 0.23 ; IC95 = [0.05 ; 0.83] (p = 0.032).

La présence d'autres types de métastases semble être un facteur de risque d'apparition de perturbations du bilan thyroïdien : OR = 8.81 ; IC95 [2.66 ; 35] (p < 0.001).

Discussion

Chez les patients traités par Nivolumab, il a été observé de nombreuses perturbations du bilan thyroïdien. Ces atteintes sont fréquemment de faibles intensités au plan biologiques et très rarement associées à la survenue de signes cliniques. En effet, dans les essais internationaux pré-cliniques, la majorité des effets indésirables thyroïdiens sont classés de grade I et les effets indésirables de grade III (i.e : nécessitant une hospitalisation) sont rares. Il faut aussi souligner que le système de classification des effets indésirables CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) semble assez peu adapté aux thyropathies. En particulier, l'hypothyroïdie a ici une définition très large : « diminution de la production d'hormones thyroïdiennes » et les atteintes thyroïdiennes nécessitant une hospitalisation ou menaçant le pronostic vital sont très rares de nos jours. On note également que les indications des anticorps monoclonaux stimulant le système immunitaire s'élargissent progressivement, à l'image de celles du Pembrolizumab, un autre anticorps anti-PD1, dont l'AMM a été étendue au traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules présentant une mutation du PDL1, suite aux résultats de l'essai Keynote 024 (Martin et al. 2016).

La fréquence de ces perturbations thyroïdiennes et la perspective d'une augmentation progressive du nombre de patients traités par ce type de thérapies dans l'avenir rendent nécessaire une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine des variations des taux des hormones thyroïdiennes sous l'influence de ces nouvelles thérapies. Le double objectif de ce travail est donc d'une part de déterminer l'existence d'éventuelles interférences analytiques dans le dosage des hormones thyroïdiennes. D'autre part de rechercher des facteurs influençant la perturbation des bilans thyroïdiens.

1. Recherche d'interférences analytiques :

Sur 56 patients ayant présenté au-moins une anomalie du bilan, 12 répondaient aux critères de suspicion forte d'interférence analytique. Sur ces 12 patients, 7 ne présentaient aucune incohérence, 3 présentaient une incohérence entre les dosages fait en ville et au CHU de Rouen dans un délai raisonnable, mais les résultats d'un même sérum sur deux techniques différentes était comparables et 2 patientes présentaient une incohérence entre deux mesures faites sur un même sérum fortement évocatrices d'interférences analytiques.

Malgré tout, plusieurs points peuvent être discutés. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude similaire dans la littérature cherchant à déterminer l'existence d'interférences analytiques médiées par le Nivolumab, ni pour aucune autre immunothérapie.

Quelque soit le résultat de la recherche d'interférence, ceux-ci doivent être nuancés du fait d'un grand nombre de perdus de vue : 39 % des patients ayant eu un bilan perturbé n'ont jamais pu avoir de dosage de contrôle au CHU.

Mécanistiquement, les hypothèses pouvant expliquer l'apparition d'interférences sont multiples. D'une manière générale toutes interférences secondaires à la présence d'un anticorps peut-être systématiquement envisagée, mais avec une probabilité plus ou moins importante selon le type d'anticorps administré. L'hypothèse d'HAMA paraît ici peu probable. En effet, lors de la pratique des immunoscintigraphies, les anticorps monoclonaux utilisés étaient d'origine murine, du fait de réactions anaphylactiques sévères le développement d'anticorps partiellement puis complètement humanisé a permis de réduire l'impact immunologique des HAMA. Toutefois l'apparition d'anticorps dirigés contre des anticorps monoclonaux humains (« Human anti-human antibodies » ou HAHA) a pu être prouvé (Bartelds et al. 2006). Cependant, aucune donnée de la littérature n'évoque de lien entre HAHA et dosages hormonaux notamment thyroïdiens ou entre HAHA et immunothérapies ciblant PDL1 ou CTLA4.

Nous avons précédemment mentionné l'existence d'interférences analytiques secondaires au Facteur Rhumatoïde. Or il existe dans la littérature des cas rapportés d'atteintes articulaires apparus sous Nivolumab associé à une apparition de facteur rhumatoïde (Belkhir R, et al. 2017). Il pourrait donc s'agir d'un mécanisme à explorer.

L'hypothèse d'anticorps anti-analytes est possible, mais comme nous l'indiquions auparavant, ce type d'interférence n'impacte pas les dosages en deux étapes. Zouwail indiquait en 2007 qu'effectivement le kit de dosage Roche utilisé au CHU de Rouen peut-être influencé par ces anticorps, mais pas le kit Beckman DXI utilisé au CHU de Caen que nous avons utilisé sur les patients à suspicion forte. Cette approche combinant deux dosages devrait permettre de détecter d'éventuels anticorps anti-T4 (Zouwail et al. 2007).

2. Recherche de facteurs favorisant la survenue d'anomalie du bilan thyroïdien

Concernant le critère de jugement secondaire, l'analyse univariée retrouve plusieurs facteurs influençant la survenue d'anomalie du bilan thyroïdien chez les patients traités par Nivolumab parmi lesquels : la consommation de tabac, le nombre de cures de Nivolumab, la durée de suivi sous Nivolumab, la notion de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, le sexe et la présence de métastases osseuses ou de métastases n'appartenant pas aux localisations suivantes : ganglionnaires, surrenaliennes, hépatiques, cutanées, cérébrales ou pulmonaires.

Parmi tous ces facteurs, après analyse multivariée, le sexe masculin et la présence de métastases sont significativement protecteurs de l'apparition d'anomalie du bilan thyroïdien, à l'inverse la présence des autres types de métastases est significativement associée à la survenue d'anomalie du bilan thyroïdien.

Les résultats de notre travail soulèvent plusieurs questions. Etant donné qu'il n'existe aucune référence dans la littérature concernant l'association entre métastases osseuses et un certain degré de « protection » contre les perturbations du bilan thyroïdien et malgré une significativité en analyse multivariée on peut légitimement se poser la question d'un biais de confusion. Cette interrogation est d'autant plus légitime qu'aucune hypothèse mécanistique évidente ne semble étayer un éventuel lien direct entre les deux paramètres.

L'association entre métastases « autres » et perturbations du bilan thyroïdien pourrait être expliquée par une altération de l'état général et un syndrome de basse T3, basse T4. En effet, dans notre travail, les métastases dites « autres » correspondent à des atteintes pancréatiques, péritonéales, spléniques,... donc potentiellement sévères et susceptibles d'impacter négativement la désiodation périphérique et la fonction thyroïdienne. Néanmoins le nombre de cures reçues par les patients concernés (au moins 20) laisse penser que leur état général était préservé comme le stipulent les règles de prescription du nivolumab. Par ailleurs, le nivolumab est prescrit à dose constante (3 mg/kg) quelles que soient les atteintes ou effets indésirables. On ne peut donc incriminer un éventuel biais de confusion lié à un traitement plus intensif chez certains patients.

En revanche, concernant la moindre incidence des dysthyroïdies chez les patients de sexe masculin, ce résultat est cohérent avec les données observées dans la population

générale pour les dysthyroïdies auto-immunes spontanées. En effet dans une étude de cohorte publiée en 2009, Estaquio observait une incidence de dysthyroïdies, chez les femmes françaises, pouvant atteindre 4.6 à 7.2 fois celle des hommes (Estaquio et al. 2009).

Tableau 4 : Incidence des dysthyroïdies, reproduit d'après Estaquio et al.

	Hommes 45-60 ans	Femmes 35-44 ans	Femmes 45-60 ans	Total
Dysthyroïdies	0,50%	2,30%	3,60%	2,00%
dont hypothyroïdies	0,30%	1,40%	2,40%	1,30%
hyperthyroïdies*	-	-	-	0,34%
thyroïdite*	-	-	-	0,30%

Il existe dans la littérature de nombreuses études proposant des algorithmes de gestion des effets indésirables des immunothérapies (Kumar et al. 2017, Hassel et al. 2017), mais à l'heure actuelle on manque d'étude cherchant à identifier les facteurs prédictifs de ces événements indésirables. Un seul travail publié durant l'été 2017 (Fujisawa et al), a pu mettre en évidence des facteurs associés à l'apparition de pneumopathie interstitielle ou de colite mais il s'agissait de paramètres de la NFS : nombres de leucocytes et pourcentages de polynucléaires neutrophiles. Ces paramètres n'ont pas été recueillis lors de notre étude.

3. Forces et faiblesses de l'étude

A notre connaissance, notre étude constitue un travail original puisqu'il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur l'existence d'interférences analytiques favorisées par le Nivolumab. L'inclusion systématique de chaque patient recevant du Nivolumab au CHU de Rouen a permis d'éviter un biais de sélection, notamment en étudiant tous les types de néoplasies concernés par le Nivolumab, ce qui est rarement le cas dans la littérature.

Concernant les limites, il s'agit d'un travail rétrospectif, au-cours duquel les données étaient recueillies uniquement dans les dossiers cliniques, ce qui a pu engendrer des biais de classement, notamment dans le recueil des antécédents, du tabagisme, etc... De plus on déplore un grand nombre de perdus de vue amenant à une possible sous-estimation d'interférence analytiques. Le caractère observationnel de l'étude ne nous a pas permis de prouver l'existence d'interférence analytique de manière directe. Enfin, l'effectif n'a permis de mettre en évidence qu'un nombre limité d'effets indésirables non thyroïdiens, ce qui a eu pour effet de limiter la puissance de l'analyse univariée.

4. Perspectives

Afin de confirmer l'hypothèse d'interférences analytiques induites par le Nivolumab, il serait intéressant de conduire une étude prospective et multicentrique. Une telle étude permettrait de réduire la proportion des perdus de vue et augmenterait la taille de l'échantillon de patients, permettant ainsi d'atteindre une puissance statistique plus importante. A terme, la mise en évidence des interférences analytiques réduirait le risque de faux positifs pour le diagnostic de dysthyroïdie et éviterait ainsi l'instauration inutile de traitements à visée thyroïdienne et, dans certains cas, la remise en cause inadaptée de l'immunothérapie.

Un travail prospectif permettrait également de mieux identifier les facteurs favorisant les dysthyroïdies, et ainsi de ne réserver la surveillance biologique la plus étroite qu'aux populations les plus à risque.

Enfin, il serait intéressant d'élargir cette étude aux patients recevant du pembrolizumab et ainsi de vérifier si ces premiers résultats s'appliquent à toutes les immunothérapies ciblant le PD1.

5. Conclusion

Les perturbations du bilan thyroïdiens sont très fréquentes au-cours des traitements par immunothérapies ciblant le PD1 et dans leur grande majorité asymptomatiques.

La forte suspicion d'interférences analytiques observées au-cours de notre étude, ainsi que l'émergence de facteurs favorisant les perturbations thyroïdiennes renforcent l'intérêt pour la réalisation d'études complémentaires, afin de mieux comprendre les phénomènes interagissant avec la régulation des hormones thyroïdiennes sous ce type de thérapies.

Références Bibliographiques

1. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *International Immunology*. 1996; 8(5): 765-772
2. Akbay E.A, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha J.H, Christensen C.L, Mikse O.R, Cherniack A.D, Beauchamp E.M, Pugh T.J. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discovery*. 2013;3(12): 1355-63
3. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Giuggioli D, Nesti C, Longombardo G, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM* 2004;97:499–506.
4. Antonelli A, Ferrari S.M, Corrado A, Di Domenica A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(2): 174-180
5. Armengol MP, Juan M, Lucas-Martín A, Fernández-Figuera MT, Jaraquemada D, Gallard T, et al. Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigenspecific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine containing active intrathyroidal germinal centers. *Am J Pathol* 2001;159:861–73.
6. Attia P, Phan G.Q, Maker A.V, Robinson M.R, Quezado M.M, Yang J.C, Sherry R.M, Topalian S.L, Kammula U.S, Ryal R.E. Autoimmunity Correlates With Tumor Regression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti–Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25): 6043-53
7. Barber D.L, Wherry E.J, Masopust D, Zhu B, Allison J.P, Sharpe A.H, Freeman G.J, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077): 682-687
8. Bartelds G.M, Wolbink G.J, Stapel S, Aarden L, Lems W.F, Dijkmans B.C, Nurmohamed M.T. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*.2006;65(9): 1249-1250
9. Belkhir R, Le Bure S, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecques A, Besse B, Leary A, Voisin A-L, Pontoizeau C, Coutte L. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(10): 1747-50
10. Bizhanova A. et Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology*. 2009 Mar;150(3):1084-90.
11. Boussiotis V. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18): 1767-78
12. Brahmer J.R, Drake C.G, Wollner I, Powderly J.D, Picus J, Sharfman W.H, Stankevich E, Pons A, Salay T.M, McMiller T.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of Clinical Oncology*.2010;28(19):3167-75

13. Brahmer J, Reckamp K.L, Baas P, Crinò L, Eberhardt W.E.E, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes E.E, Holgado E. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*. 2015;373(2): 123-135
14. Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, Newby PR, McCabe CJ, Bruce CK, et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves'disease. *Hum Mol Genet* 2009;18:1704–13 [Abstract]
15. Braverman L.E, Cooper D. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 10e édition - Lippincott Williams & Wilkins - 2012
16. Brix T.H, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 2012;76(4): 457-464
17. Cayrou C. Rôle du récepteur thyroïdien TRbeta1 dans le développement neuronal [en ligne]. Thèse Biologie cellulaire et moléculaire. Laval, 2003. Disponible sur : theses.ulaval.ca
18. Chen T.W, Razak A.R, Bedard P.L, Siu L.L, Hansen A.R. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Annals of Oncology*.2015;26(9): 1824-29
19. Chiu N.H.L, Christopoulos T.K. Advances in immunoassay technology - Intech - 2012
20. Collège Français des Pathologistes. Polycopié d'enseignement d'Anatomie pathologique. 2011. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>
21. Costa R, Carneiro B.A, Agulnik M, Rademaker A.W, Pai S.G, Villaflor V.M, Cristofanilli M, Sosman J.A, Giles F.J. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(5): 8910-20
22. d'Herbomez M, Wémeau J-L. Exploration de l'auto-immunité thyroïdienne : apport du laboratoire. *Annales de Biologie Clinique*. 2001;59(6): 717-723
23. d'Herbomez. Examens biologiques thyroïdiens discordants. Mises au point cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et métabolisme - Les éditions de médecine pratique - 2016: 147-160
24. Davies P.J, Shih A, Lin H.Y, Martino L.J, Davis F.B. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(48): 38032-39
25. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad M.M, Ott P.A, Moreira R.B, Schutz F, Bellmunt J, Sonpavde G.P, Hodi F.S, Choueiri T.K. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunology Research*. 2017;5(4): 312-318

26. Dong H, Strome S.E, Salomao D.R, Tamura H, Hirano F, Flies D.B, Roche P.C, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon V.A, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine*. 2002;8(8): 793-800
27. Elston M.S, Sehgal S, Du Toit S, Yarndley T, Conaglen J.V. Factitious Graves' Disease Due to Biotin Immunoassay Interference-A Case and Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2016;101(9): 3251-55
28. Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron Ruault MC, Cherie Challine L, Legrand M, Hercberg S, Castetbon K. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence, 1994-2002. *BEH*.2009;41: 445-448
29. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Fujimura T, Yamamoto Y, Hata H, Gosho M, Tanaka R, Yamaguchi K. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *Journal of Dermatological Science*.2017.
30. Gauci M-L, Laly P, Vidal-Trecan T, Baroudjian B, Gottlieb J, Madjlessi-Ezra N, Da Meda L, Madelaine-Chambrin I, Bagot M, Basset-Seguin N. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 2017
31. Gdwin J.L, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao A.D, Mehra R, Veloski C. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2017;5: 40
32. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007;8:453–65 [Abstract]
33. Hara T, Fu SM, Hansen JA. Human T cell activation. II. A new activation pathway used by a major T cell population via a disulfide-bonded dimer of a 44 kilodalton polypeptide (9.3 antigen). *J Exp Med*. 1985 Jun 1;161(6):1513–1524
34. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Archiv für Klinische Chirurgie*, 1912;97: 219-248
35. Hassel J.C, Heinzerling L, Aberle J, Bohr O, Eigentler T.K, Grimm M-O, Grunwald V, Leipe J, Reinmuth N, Tietze J.K, Trojan J, Zimmer L, Gutzmer R. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;57: 36 - 49
36. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*. 1992;11(11): 3887-95
37. Ishikawa K, shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Tanaka H, Fujiwara S, Hatano Y. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. *European journal of dermatology*.2017;27(2): 184-185

38. Juweid ME, Hajjar G, Swayne LC, et al. Phase I/II Trial of ¹³¹I-Mn-14 F(Ab)₂ Anti-Carcinoembryonic Antigen Monoclonal Antibody in the Treatment of Patients with Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer*. 1999;85:1828–1842 (Abstract)
39. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 2005;37:478–85 [Abstract]
40. Kitajima K, Ashida K, Wada N, , Suetsugu R, Takeichi Y, Sakamoto S, Uchi H, Matsushima T, Shiratshuchi M, Ohnaka K, Furue M, Nomura M. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Japanese Journal of Clinical Oncology*.2017;47(5): 463-466
41. Kroll M.H, Elin R.J. Interference with clinical laboratory analyses. *Clinical Chemistry*.1994;40(11): 1996-2005
42. Kroner A, Mehling M, Hemmer B, Rieckmann P, Toyka K.V, Mäurer M, Wiendl H. A PD-1 polymorphism is associated with disease progression in multiple sclerosis. 2005;58(1): 50-57
43. Krummel M.F, Allison J.P. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 1996;183(6):2533-40
44. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas C.S, Soni P, Chandra A.B. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in Pharmacology*.2017;8
45. Lee S-H, Lee Y-A, Woo D-H, Song R, Park E-K, Ryu M-H, Kim Y-H, Kim K-S, Hong S-J, Yoo M-C, Yang H-I. Association of the programmed cell death 1 (PDCD1) gene polymorphism with ankylosing spondylitis in the Korean population. 2006; 8(6)
46. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype–phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:1074–82 [Abstract]
47. Magnan C. Mode d'action des hormones thyroïdiennes. Les Récepteurs nucléaires. Disponible sur : <http://www.facbio.com/>
48. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A.G, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*.2016;375(19): 1823-33
49. Matsumura K, Nagasawa K, Oshima Y, Kikuno S, Hayashi K, Nishimura A, Okubo M, Uruga H, Kishi K, Kobayashi T, Mori Y. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1*15:02 treated with nivolumab. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017
50. McLeod D.S.A, Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 2012;42(2): 252-65

51. McLachlan S.M, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*; 2007; 17(10): 939-948
52. Mongolu S, armston A.E, Mozley E, Nasruddin A. Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: Is it due to rheumatoid factor?. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.2016.76(3): 240-242
53. Morganstein D.L, Lai Z, Spain L, Diern S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clinical Endocrinology*. 2017;86(4): 614-620
54. Motzer R.J, Escudier B, George S, Hammers H.J, Srinivas S, Tykodi S.S, Sosman J.A, Procopio G, Plimack E.R. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM*.2015;373(19): 1803-13
55. Newby P.R, Roberts-Davies E.L, Brand O.J, Heward J.M, Franklyn J.A, Gough S.C.L, Simmonds M.J. Tag SNP screening of the PDCD1 gene for association with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(1): 125-128
56. Nielsen C, Hansen D, Husby S, Jacobsen B.B, Lillevang S.T. Association of a putative regulatory polymorphism in the PD-1 gene with susceptibility to type 1 diabetes. *Tissue Antigens*. 2003;62(6): 492-497
57. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. 1999; 11(2): 141-151
58. Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon induced Autoimmune Thyroid Disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3(5): 388-393
59. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer*. 2012;12(4): 252-264
60. Pawlak-Adamska E, Nowak O, Karabon L, Pokryszko-Dragan A, Partyka A, Tomkiewicz A, Ptaszkowski R, Dybko J, Bilinska M. PD-1 gene polymorphic variation is linked with first symptom of disease and severity of relapsing-remitting form of MS. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;305: 115-127
61. Philips D.I.W, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid*. July 2004, 12(5): 377-380
62. Piehl S, Hoefig C.S, Scanlan T.S, Köhre J. Thyronamines—Past, Present, and Future. *Endocrine Reviews*. 2011;32(1): 64-80
63. Ricquier D, Bouillaud. Les protéines découplantes mitochondriales. *Médecine/sciences* 1998 ; 14 : 889-97

64. Robert C, Long G.V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel J.C, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *NEJM*. 2015 ;372(4): 320 - 330
65. Rousset B. Le cheminement de l'iode dans la glande thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*. 2003;64 (1): 4-7
66. Sakahara H, Reynolds J.C, Carrasquillo J.A, Lora M.E, Lotze M.T, Larson S.M, Neumann R.D. In vitro complex formation and biodistribution of mouse antitumor monoclonal antibody in cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*.1989.30(8): 1311-17
67. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocrine Journal*.2009;56(3):435-440
68. Sapin R, Schlienger J-L. Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) : techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. *Annales Biologie Clinique*.2003;61: 411-420
69. Sapin R. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Annales d'Endocrinologie*.2008. 69(5): 415-425
70. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004;53:3020–3 [Abstract]
71. Thibaut R, Vincke G, Depiereux E et Raes M. Vésicules thyroïdiennes. Atlas d'anatomie humaine et animale. Disponible sur : <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/>
72. Thompson C.B, Lindsten T, Ledbetter J.A, Kunkel S.L, Young H.A, Emerson S.G, Leiden J.M, June C.H. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(4): 1333-37
73. Thompson R.H, Gillett M.D, Cheville J.C, Lohse C.M, Dong H, Webster W.S, Krejci K.G, Lobo J.R, Sengupta S, Chen L. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(49): 17174-79
74. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibilitygenes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003;24:694–717.
75. Topalian S.L, Hodi F.S, Brahmer J.R, Gettinger S.N, Smith D.C, McDermott D.F, Powderly J.D, Carvajal R.D, Sosman J.A, Atkins M.S. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. *NEJM*.2012;366(26): 2443-54
76. Trainer H, Hulse P, Higham C.E, Trainer P, Lorigan P. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2016
77. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423:506–11 [Abstract]

78. Usui Y, Udagawa H, Mastsumoto S, Imai K, Ohashi K, Ishibashi M, Kirita K, Umemura S, Yoh K, Niho S, Osame K, Goto K. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*.2017;12(5): 41-43
79. von Basedow K.A. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für die gesammte Heilkunde, Berlin, 1840; 6: 197-204; 220-228*
80. Weber J.S, D'Angelo S.P, Minor D, Hodi F.S, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani N.I, Miller W.H, Lao C.D. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(4): 375-384
81. Wemeau J-L. *Les maladies de la thyroïde*. Elsevier Masson. 2010
82. Win M.A, Thein K.Z, Yeung S-C.J. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(7):1039
83. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun J Acad Cancer Immunol*. 2010;10
84. Yalow R.S, Berson S.A. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*.1959.184: 1648-49
85. Zouwail S.A, O'Toole A.M, Clark P.M.S, Begley J.P. Influence of Thyroid Hormone Autoantibodies on 7 Thyroid Hormone Assays. *Clinical Chemistry*.2008;54(5): 927-928

Résumé

Introduction : Le nivolumab est un anticorps, agissant via l'inhibition de la voie du PD1. Cette voie est responsable de l'inhibition de l'action des lymphocytes T. Ce traitement a pour indications : le traitement des mélanomes métastatiques, des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules métastasés, des carcinomes urothéliaux métastasés.

Cette stimulation de l'immunité cellulaire est responsable d'effets indésirable tels que l'apparition de maladies auto-immunes : dysthyroïdies auto-immunes, colites, pneumopathies interstitielles. Toutefois bien que très fréquentes les dysthyroïdies sont la plupart du temps asymptomatiques. Ce constat associé au mécanisme d'action du traitement nous a amené à envisager l'hypothèse d'interférences analytiques. A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude ayant cherché à détecter d'éventuelles interférences analytiques dans les dosages hormonaux réalisés au cours des immunothérapies. L'objectif principal était de rechercher l'existence d'interférences liées à l'utilisation du Nivolumab dans l'interprétation du bilan thyroïdien. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs favorisant l'apparition de perturbations du bilan thyroïdien.

Méthodes : Une étude rétrospective et observationnelle a évalué l'ensemble des patients du CHU de Rouen traité par Nivolumab de Mars 2017 à Aout 2017. Les patients ont été séparés en 2 groupes : ceux dont le bilan thyroïdien était normal et ceux dont le bilan thyroïdien a présenté des anomalies. Pour les patients du second groupe : un bilan thyroïdien de contrôle a été fait au CHU avec recherche d'anticorps anti TPO systématique.

Les patients ayant un bilan anormal sans retentissement clinique, ni anticorps ont été évalué pour une recherche d'interférence analytique, en cas de variation importante de la TSH ou de la T4 entre deux bilans ou de discordance au-cours d'un même bilan nous a amené à contrôler le bilan sur une troisième technique.

Résultats : 126 patients ont été inclus et 56 ont présenté une perturbation du bilan thyroïdien. 22 patients ont été perdus de vue. 5 ont présenté un dosage d'anticorps positifs et 2 avaient une atteinte clinique majeure. Les 27 autres patients étaient à risque de présenter une interférence analytique, l'étude de leurs bilans thyroïdiens a permis de définir 12 patients à risque important. Ces derniers ont bénéficié d'un contrôle du bilan thyroïdien sur une autre trousse de dosage au CHU de Caen.

Après analyse multivariée, le sexe masculin et la présence de métastases osseuses réduisent significativement le risque d'apparition d'anomalie du bilan thyroïdien. La présence des métastases qui inclassées était significativement associée à la survenue d'anomalie du bilan thyroïdien

Conclusion : La forte suspicion d'interférences analytiques observées au-cours de notre étude, ainsi que l'émergence de facteurs favorisant les perturbations thyroïdiennes renforcent l'intérêt pour la réalisation d'études complémentaires concernant les phénomènes de régulation des hormones thyroïdiennes sous ce type de thérapies.