



HAL
open science

Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives

Pauline Poupon

► To cite this version:

Pauline Poupon. Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02067758

HAL Id: dumas-02067758

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02067758v1>

Submitted on 14 Mar 2019

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.



Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives

Pauline Poupon

► **To cite this version:**

Pauline Poupon. Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02067758>

HAL Id: dumas-02067758

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02067758>

Submitted on 14 Mar 2019

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2018 par
Pauline POUPON
Née le 08 février 1990 à Plœmeur (56)

**Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de
Bordeaux : description, enjeux, perspectives.**

Directrice de thèse :
Madame le Docteur Magalie Haissaguerre

Rapporteur :
Monsieur le Professeur Philippe Caron

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Antoine
TABARIN.....Président
Monsieur le Professeur Vincent
RIGALLEAU.....Juge
Monsieur le Professeur Alain
RAVAUD.....Juge
Monsieur le Professeur Thierry
SCHAEVERBEKE.....Juge
Madame le Docteur Sorilla
PREY.....Juge
Madame le Docteur Magalie
HAISSAGUERRE.....Directrice

Remerciements

A mon Président du Jury

Monsieur le Professeur Antoine Tabarin

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de présider mon jury. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez enseigné et apporté lors de mes passages dans votre service. Je suis heureuse de poursuivre ce semestre en consultations à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau

Je vous remercie de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup appris lors de mon passage dans votre service et j'ai hâte de poursuivre ma formation à vos côtés à partir de Novembre prochain. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Alain Ravaud

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de toute l'attention que vous porterez à ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thierry Schaeffer

Je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur de composer ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Sorilla Prey

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Philippe Caron

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, votre expertise est précieuse.

A ma directrice de thèse et membre du jury

Madame le Docteur Magalie Haissaguerre

Je te remercie pour ta patience, tes conseils précieux et ton aide tout au long de ce travail. Je me souviendrai longtemps de nos réunions chez toi autour d'un Schweppes pour travailler la thèse !

Je te remercie aussi pour ta gentillesse et ta pédagogie lors de mon passage aux A3 ainsi que pour tes conseils actuels en consultations.

Aux équipes qui m'ont accueillie au cours de mon internat

L'équipe du service de Nutrition du Pr Gatta-Cherifi : Pr Gatta-Cherifi, Dr Monsaingeon et Dr Masquefa-Giraud pour votre présence et votre encadrement pour mes premiers pas dans l'internat. A mes cointernes Typhanie, Claire et Marie.

L'équipe du service de Diabétologie du Pr Rigalleau : Pr Rigalleau, Pr Gin et Dr Baillet-Blanco pour la qualité de vos enseignements. A Marie Hugo pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ta pédagogie. A mes cointernes Manon, Rabia et Marie (encore).

L'équipe de Néphrologie du Pr Combe : Pr Combe, Dr Rigothier et Dr Rubin pour votre patiente, votre gentillesse et votre pédagogie. A mes cointernes Ludo, Clémentine et Marie (toujours).

L'équipe d'endocrinologie et de diabétologie du Centre Hospitalier de la Côte Basque : Dr Demarsy, Dr Ritz et Dr Maury pour votre confiance et vos conseils. A mon cointernes Martin.

L'équipe d'endocrinologie du Pr Tabarin : Pr Tabarin, Dr Nunes, Magalie et Amandine pour la qualité de vos enseignements, votre gentillesse et votre patience. A mes cointernes Olivier, Aurélie, Hélène, Chloé et Anaïs.

L'équipe de gynécologie médecine de la reproduction du Pr Hocke : Pr Mathieu pour votre bienveillance et votre pédagogie. Dr Tesson et Dr Lambert pour votre encadrement. A mes cointernes Tiphaine et Coralie. A Sophie pour ton soutien à mes débuts dans ce monde à part de la gynécologie.

L'équipe de diabétologie de centre hospitalier de Libourne : Dr Raffaitin, Dr Gauthier-Chelle et Dr Cherhabil pour votre confiance. Fred pour mes premiers pas en consultation et ton soutien.

A ma famille

A mes parents, pour votre soutien tout au long de mes études. Depuis la première année de médecine avec les déjeuners du mercredi midi à « Saint-Cornely » ; jusqu'aux résultats de l'ECN avec les sorties en bateau pour réfléchir et faire le bon choix. Encore maintenant votre soutien et vos conseils sont précieux. Quelques lignes ne suffisent pas pour résumer ces 10 années. Merci du fond du cœur.

A ma sœur, Julie. Pour ton soutien à ta façon, avec tes conseils PAP dans les années difficiles et les week-end révisions à Dinard pour prendre l'air.

A mon oncle, Yann. Pour ton soutien en première année de médecine, ton intérêt pour mes études et tous les bons moments passés entre terre et mer.

A ma marraine, Françoise pour ta gentillesse et ton soutien.

A Polo le meilleur des cousins.

A mes oncles et tantes : Marie-Laurence et Philippe, Elisabeth et Michel, Anne-Marie et Pascal ainsi qu'à mes cousins : Enora, Malou, Marie, Mathieu et Gabin. Pour tous ces bons moments aux Charrues et ailleurs.

A Granny et Grand-Père pour votre soutien et les vacances paimpolaises.

A Mamie, pour ton soutien et les innombrables cartons de crêpes, confitures etc.

A Papi, qui je l'espère suit tout ça.

A Françoise et Alain, merci pour votre gentillesse et votre soutien notamment durant les quelques jours au Maroc. Merci d'être venus aujourd'hui.

A mon Nico (B),

Aux myélogrammes « faciles » de Néphrologie. Merci pour ton aide et ton soutien cet hiver, je n'y serais pas arrivée sans toi. A notre été bien mérité et à nos projets tous les deux. A tout ce qui n'est pas écrit mais pensé très fort.

A mes amis

A mes copains de toujours :

Clr pour tous ces moments passés ensemble de la Bretagne à Bali. A nos repas Rennais. Ton amitié m'est précieuse. On t'attend à Bordeaux pour un petit bec ou plus.

Champi pour ton amitié sans faille, merci de si bien me comprendre. A tous nos souvenirs : quiberonnais, lorientais, plouaysiens ... et tellement d'autres et à nos futurs souvenirs Bordelais (ça va vraiment commencer maintenant !).

Ronan pour ta présence depuis toutes ces années. Depuis notre première colo il s'en est passé.

A la Casa Gonzalez, la meilleure des colocs :

Flo pour ta bonne humeur et ta capacité à prendre du recul.

Clo pour ton optimisme et nos nombreuses heures de révisions communes.

A nos fous rires et tous nos bons souvenirs.

Aux Rennaises : Clo, Flo, Agathe, Lulu et Lise pour nos vacances baroudeuses.

Aux copines de révisions des ECN : Alizée, Marie, Laure et Clo pour nos dimanches soirs de sous colle et nos révisions de groupe.

Aux Briochins :

Clo pour notre amitié née autour du cross, nos vacances sur les îles bretonnes, ton soutien et ta présence pendant mes études malgré la distance.

Nico pour ton soutien et nos souvenirs festivaliers. Ton amitié m'est précieuse.

Pierre-Luc le marin pour ton soutien et tes conseils.

Baptiste pour ton soutien, ta bonne humeur et ton sens de la fête.

Pierre pour ton soutien pendant les années concours.

William pour tes blagues.

Cécile et Paul pour votre soutien.

Claire pour ta bonne humeur et ton optimisme.

Aux Bordelais :

Marie pour cette belle amitié née de un an et demi de stage commun.

Sophie, plus bretonne que bordelaise, amie depuis le premier jour à l'internat.

Manon, pour nos 6 mois de colocation et nos débriefs dans le train de Libourne.

Julie, pour nos 6 mois en colocation pendant mon stage dans la spécialité qui te fait vibrer.

Baptiste et Vicky pour votre bonne humeur et vos sourires.

Claire-Mo la fêtarde toujours motivée.

Anne l'américaine qui nous manque.

Sophie et Olivier, la team endoc 2014.

Table des matières

Abréviations	8
Partie I : Généralités.....	9
A. Immunité et tumeurs	10
1- Immunosurveillance	10
2- L'immuno-editing	10
3- Immunogénicité tumorale.....	12
B. Immunothérapies.....	13
1- Historique.....	13
2- De nouvelles immunothérapies : les inhibiteurs de checkpoints immunitaires.....	15
2.1 Rappels d'immunologie et précisions sur les checkpoints immunitaires	15
2.2 Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires.....	17
2.3 Efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires	18
2.3.1 Mélanome	18
2.3.2 Cancer bronchique non à petites cellules	19
2.3.3 Autres cancers	20
2.4 Indications des inhibiteurs de checkpoints immunitaires	20
2.5 Effets indésirables des inhibiteurs de checkpoints immunitaires	23
2.5.1 Effets indésirables immuno-médiés non endocriniens	23
2.5.2 Effets indésirables endocriniens	25
2.6 Recommandations.....	33
Partie II : Les toxicités endocriniennes des ICPI au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives.	36
A. Objectifs de l'étude	37
B. Matériels et méthodes	37
C. Résultats.....	40
1- Epidémiologie générale.....	40
1.1 Généralités	40
1.2 Prévalence des effets indésirables endocriniens.....	43
2- Les dysthyroïdies	44
2.1 Prévalence par cancer et par molécule	44
2.2 Histoire naturelle des dysthyroïdies.....	45
2.2.1 Les profils cliniques	45
2.2.2 Les profils biologiques.....	46
2.3 Mécanismes des dysthyroïdies.....	48

2.3.1	Les anticorps antithyroïdiens	48
2.3.2	Imageries thyroïdiennes réalisées.....	50
2.4	Facteurs prédictifs	52
2.4.1	Age et sexe	52
2.4.2	Traitement antérieur par ICPI	53
2.4.3	Anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques.....	53
2.5	Sévérité des dysthyroïdies.....	54
2.5.1	Grades des dysthyroïdies	54
2.5.2	Toxicités associées	55
2.6	Prise en charge diagnostique et thérapeutique	57
2.6.1	Modalités de dépistage	57
2.6.2	Prise en charge thérapeutique des dysthyroïdies	58
2.7	Devenir hormonal.....	59
2.8	Devenir tumoral	62
2.8.1	Mélanome métastatique.....	62
2.8.2	Cancer bronchique non à petites cellules	63
2.9	Etats aux dernières nouvelles.....	64
2.9.1	Ensemble des dysthyroïdies.....	64
2.9.2	Dysthyroïdies traitées par lévothyroxine	64
2.10	Cas cliniques intéressants.....	65
2.10.1	Une thyroïdite de découverte fortuite au TEP-FDG.....	65
2.10.2	Une thyroïdite asymptomatique de résolution spontanée	67
2.10.3	Est-ce vraiment une thyroïdite ?	68
3-	Hypophysites et diabète immuno-induit.....	69
D.	Discussion.....	70
	Conclusion.....	76
	Bibliographie	77
	Annexes.....	83
	Table des illustrations	99
	Table des tableaux	100
	Table des annexes	101

Abréviations

Ac : Anticorps
CAR : récepteur antigénique chimérique
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CD : cancer digestif
CE : carcinome épidermoïde
CM : carcinome de Merkel
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CPI : checkpoint immunitaire
CRCC : carcinome rénal à cellules claires
CTACE : classification des effets indésirables liés aux traitements anticancéreux
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
CU : carcinome urothélial
EIIM : effet indésirable immuno-médié
EMA : agence européenne du médicament
FDA : food and drug administration
H : hémopathie maligne
ICPi : inhibiteur de checkpoints immunitaires
imRECIST : immune-related response criteria in solid tumor
INCA : institut national du cancer
IRM : imagerie par résonance magnétique
MM : mélanome métastatique
PD1 : programmed death 1
PD-L1 : programmed death ligand 1
PD-L2 : programmed death ligand 2
PID : pneumopathie interstitielle diffuse
TCR : récepteur des cellules T
TEP-FDG : tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose
TG : thyroglobuline
TPO : thyropéroxydase

Partie I : Généralités

A. Immunité et tumeurs

1- Immunosurveillance

L'implication du système immunitaire dans le contrôle du développement tumoral est au cœur de nombreux débats et espoirs thérapeutiques depuis de nombreuses années.

Le concept d'immunosurveillance est apparu au début du 20^{ème} siècle. Paul Ehrlich suggérait que l'accumulation d'antigènes spécifiques de tumeurs pouvait provoquer une réaction immunitaire antitumorale. Les études étaient alors limitées par le manque de connaissances sur le système immunitaire et ce concept a par la suite été abandonné (1).

L'hypothèse a été reprise dans les années 1950 par Sir Macfarlane Burnet. A cette époque, les études chez des souris partiellement immunodéficientes n'avaient pas permis de mettre en évidence le rôle protecteur du système immunitaire vis-à-vis de la cancérogénèse et le concept a de nouveau été abandonné.

Dans les années 1990, les modèles murins expérimentaux ont été améliorés grâce aux techniques d'inactivations génétiques. A ce moment-là, le rôle antitumoral de l'interféron gamma a été découvert (2).

Chez l'homme, plusieurs arguments sont en faveur d'un rôle antitumoral du système immunitaire :

- L'incidence plus élevée des cancers chez les patients greffés immunodéficients comparativement à la population générale (3,4).
- L'existence d'une corrélation positive entre l'infiltration tumorale en lymphocytes T CD8+ et la survie des patients atteints de cancer (2).

Les tumeurs chez les patients immunocompétents pourraient être au moins en partie expliquées par le concept d'immuno-editing.

2- L'immuno-editing

Le concept d'immuno-editing apparaît dans les années 2000 par Schreiber avec la « théorie des trois E » pour élimination, équilibre puis échappement. Elle concerne les interactions entre le système immunitaire, la cellule tumorale et son environnement.

La première phase, l'élimination, correspond à l'immunosurveillance. Les systèmes immunitaires agissent pour éliminer précocement les tumeurs avant qu'elles ne soient cliniquement visibles.

Ensuite, une phase d'équilibre apparaît entre la réaction du système immunitaire contre les antigènes tumoraux et les actions immunosuppressives entreprises par la cellule tumorale et son micro-environnement pour lui échapper. Chaque cancer va ainsi porter l'empreinte du système immunitaire au travers duquel il s'est développé.

Cette phase peut durer plusieurs années sans aucun retentissement clinique.

Les cellules cancéreuses finissent par échapper complètement au système immunitaire pour former une tumeur alors cliniquement décelable (1).

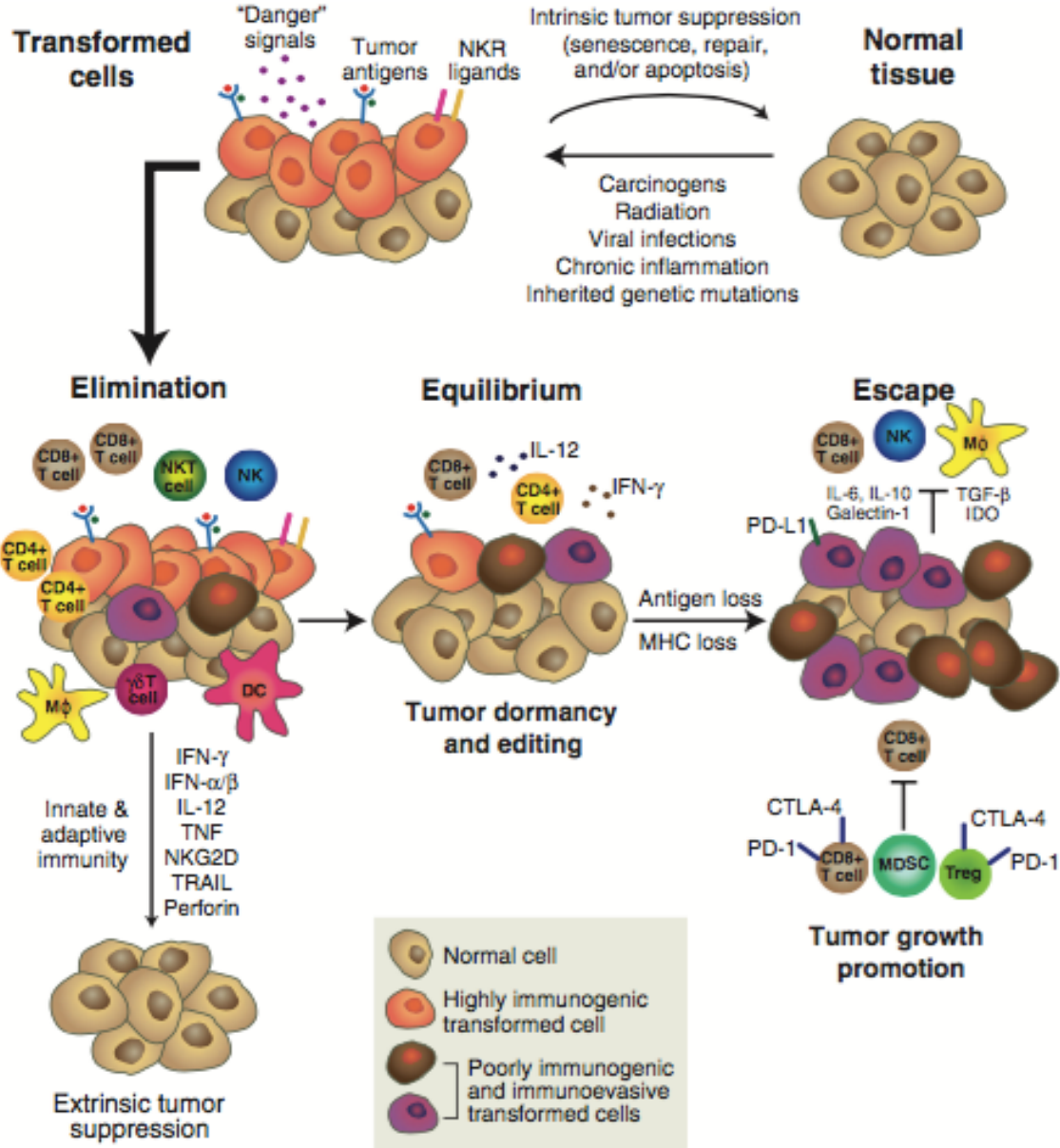


Figure 1 : La théorie des trois E d'après Schreiber RD et al. (1)

3- Immunogénicité tumorale

L'immunogénicité de la tumeur correspond à sa capacité à induire une réponse immunitaire efficace. Elle dépend de la balance entre la capacité de la cellule tumorale à être reconnue par le système immunitaire et sa capacité à développer un environnement immunosuppresseur.

Différents facteurs entrent en jeu :

- **L'antigénicité de la tumeur**, qui est un mécanisme majeur de la reconnaissance de la cellule tumorale par le système immunitaire. Elle est dépendante du nombre de mutations de la cellule tumorale. Plus les mutations sont nombreuses, plus les protéines générées par la cellule tumorale seront des néoantigènes potentiels reconnus comme du non soi par le système immunitaire (5) (6).
- **Le micro-environnement tumoral**, susceptible de favoriser le développement tumoral en recrutant des cellules immunosuppressives (macrophages, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T régulateurs) et en sécrétant des facteurs solubles immunosuppresseurs (IL-10, TGF- β , VEGF, adénosine, prostaglandine E2) qui faciliteront l'évasion tumorale tout en inhibant la réponse immunitaire efficace antitumorale.
Certaines tumeurs sont capables de réduire l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I par les effecteurs T cytotoxiques afin d'être moins visibles par le système immunitaire. Elles peuvent aussi exprimer ou sécréter des récepteurs d'apoptose (FasL, TRAIL, ...) qui peuvent être responsables de l'élimination des lymphocytes exprimant leurs ligands. En exprimant les ligands de récepteurs inhibiteurs de l'activation lymphocytaire T (PD1, TIM3, LAG3), elles sont aussi capables d'induire une inhibition de l'action de ces lymphocytes (6).
- **La création d'une barrière physique** peut également favoriser le développement tumoral. La sécrétion de molécules comme le collagène et le fibrogène par les fibroblastes associés aux tumeurs crée un stroma tumoral limitant son accès par les cellules immunitaires. Ce stroma est aussi composé de cellules endothéliales qui facilitent l'apport des nutriments nécessaires à la croissance tumorale. Certaines tumeurs sont capables de contenir la vascularisation créant ainsi des zones d'hypoxie et restreignant la circulation des cellules immunes (6).

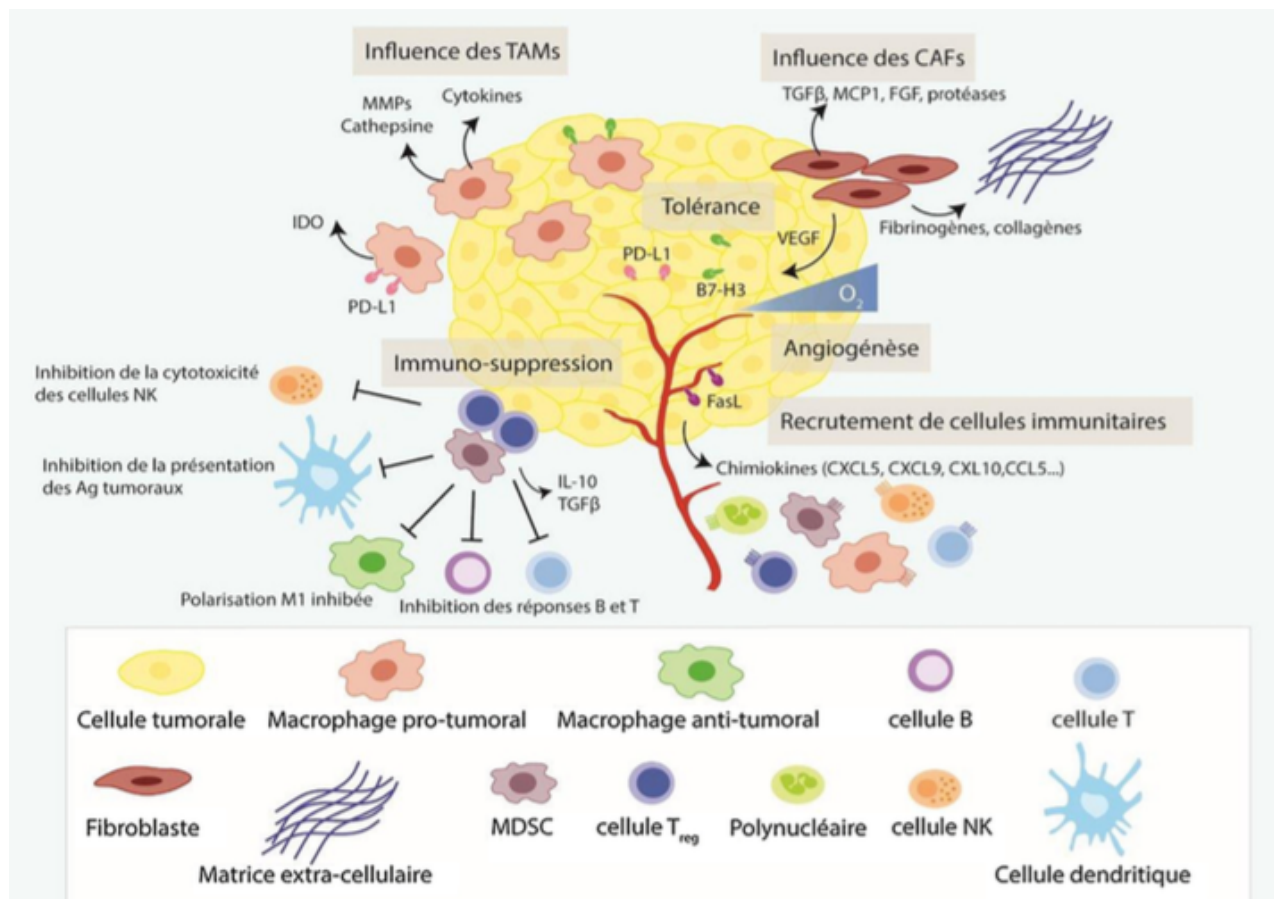


Figure 2 : L'immunogénicité tumorale d'après Desbois M et al. (6)

B. Immunothérapies

1- Historique

L'immunothérapie est une révolution dans la prise en charge des patients atteints de cancers. A la différence des traitements oncologiques conventionnels ciblant essentiellement la cellule tumorale, la cible est ici la cellule immunitaire, afin de moduler directement l'immunité antitumorale. L'objectif du traitement est de favoriser la reconnaissance des cellules tumorales comme du non soi, de stimuler la réponse immunitaire et de lever l'inhibition du système immunitaire qui contrôle la croissance tumorale.

La révolution est récente mais le concept est ancien. Dès 1893, les observations de William B. Coley montraient une régression tumorale après la stimulation du système immunitaire par des injections de streptocoque chez certains patients atteints de sarcome (7).

Au cours du 20^{ème} siècle, différents types d'immunothérapies ont vu le jour. Les premiers traitements, apparus dans les années 1960, sont la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et la BCG-thérapie dans les cancers de la vessie.

Par la suite, d'autres immunothérapies sont apparues. Elles sont séparées en deux grandes catégories : les immunothérapies non spécifiques et spécifiques.

Les **immunothérapies non spécifiques** stimulent de manière générale le système immunitaire. Apparues dans les années 1980, elles sont principalement représentées par les cytokines qui stimulent le système immunitaire. Par exemple, l'interféron alpha est à l'heure actuelle encore utilisé dans certaines hémopathies (leucémie myéloïde chronique, leucémie à tricholeucocytes...) et dans le traitement des hépatites chroniques B et C. L'interleukine 2 quant à elle était utilisée pour le traitement du mélanome et du cancer rénal à cellules claires mais a rapidement été abandonnée devant une forte toxicité et une faible efficacité (7).

Les **immunothérapies spécifiques** sont ensuite apparues, il s'agit d'anticorps ou d'effecteurs cellulaires spécifiques d'antigènes tumoraux :

- Les vaccinations antitumorales : l'administration d'antigènes tumoraux peut induire une réponse immunitaire spécifique antitumorale.
De nombreux échecs sont survenus dans les essais thérapeutiques utilisant ces molécules, probablement en raison de l'immunosuppression proportionnelle au stade d'avancement de la maladie. Deux succès ont cependant été observés : la vaccination par cellules dendritiques pulsées avec des antigènes prostatiques approuvée par l'agence de santé américaine (FDA) en 2010 pour le traitement du cancer prostatique métastatique, et la vaccination ciblant les protéines virales E6 et E7 associées au papillomavirus HP16 et HP18 chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus dans une étude de phase 2b. Ces résultats encourageants incitent à poursuivre les tentatives de vaccination thérapeutique pour les cancers (8). De nombreux essais thérapeutiques sont en cours dont certains avec des combinaisons associant vaccination antitumorale et chimiothérapie.
- Les anticorps monoclonaux ciblent les cellules tumorales et leur microenvironnement.
Les plus emblématiques sont représentés par le rituximab, immunoglobuline IgG1 recombinante chimérique ciblant le CD20 sur les cellules de la lignée B, indiqué notamment en hématologie dans les lymphomes malins non Hodgkiniens exprimant ce marqueur, mais aussi dans des pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou certaines vascularites. Un autre exemple est le trastuzumab, immunoglobuline IgG1 recombinante humanisée ciblant HER-2 et inhibant la prolifération et la migration cellulaire médiée par HER-2 dans les cancers du sein métastatiques.

Depuis 2011, de nouveaux anticorps monoclonaux sont capables de bloquer l'interaction des checkpoints immunitaires avec leurs ligands. Ils sont en train de révolutionner le traitement de certains cancers en induisant parfois des réponses complètes et durables. La meilleure connaissance de la physiologie du système immunitaire a permis d'identifier des molécules de membranes des lymphocytes T bloquant leur activation lorsqu'elles interagissent avec leurs ligands qui sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et aussi par certaines cellules cancéreuses (8).

- Très récemment, le développement du « transfert de lymphocytes T reprogrammés » a vu le jour. Le principe est d'injecter des lymphocytes T purifiés auxquels un vecteur lentiviral a été ajouté in vitro afin de faire exprimer par ces lymphocytes T un récepteur reconnaissant un antigène tumoral spécifique. Ces « chimeric antigen receptor T-cells » ou

CAR T-cells sont par exemple indiqués dans la prise en charge de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (9).

2- De nouvelles immunothérapies : les inhibiteurs de checkpoints immunitaires

2.1 Rappels d'immunologie et précisions sur les checkpoints immunitaires

Le système immunitaire est classiquement divisé en deux catégories : l'immunité innée d'une part, non spécifique, correspondant à la réponse inflammatoire de l'organisme envers un agent pathogène et l'immunité adaptative d'autre part, spécifique, qui se met en place suite à la reconnaissance de l'agent pathogène par les lymphocytes.

La réponse immunitaire adaptative nécessite une activation lymphocytaire T qui se fait en plusieurs étapes. La première étape est la liaison entre le récepteur présent sur le lymphocyte T (TCR) qui reconnaît le peptide antigénique présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Cette interaction est renforcée par les protéines CD4 ou CD8 présentes sur les lymphocytes T et d'autres molécules (CD2, LFA-1) pour former une zone de contact étroite entre le lymphocyte T et la CPA. Cette zone est appelée « synapse immunologique ». La deuxième étape nécessaire à la poursuite de cette activation est la costimulation entre la protéine CD28 présente sur le lymphocyte T et les protéines CD80 et CD86 présentes sur la CPA. Cela va permettre une forte prolifération lymphocytaire T spécifique de l'antigène reconnu.

Des systèmes de rétrocontrôle se mettent ensuite en place pour moduler la durée et l'amplitude de cette réponse et éviter une prolifération lymphocytaire incontrôlée. Ils agissent à plusieurs niveaux via l'interaction entre un récepteur présent sur le lymphocyte T et un ligand :

-Le premier niveau de rétrocontrôle se fait dans les organes lymphoïdes secondaires lors de la phase initiale d'activation du lymphocyte T. Le récepteur CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated-antigen 4) est un des points de contrôle à ce niveau. Il est exprimé de manière constitutionnelle sur les lymphocytes T régulateurs et sur les lymphocytes T conventionnels 24-48h après leur activation. Ses ligands sont les protéines CD80 et CD86. L'affinité entre CTLA-4 et ses ligands CD80 et CD86 est plus forte qu'avec le CD28 : le signal inhibiteur prend le dessus sur le signal activateur (10). Son action inhibe les lymphocytes T cytotoxiques et renforce l'activité immunosuppressive des lymphocytes T régulateurs.

-Le deuxième niveau de rétrocontrôle est situé dans les tissus périphériques lorsque les lymphocytes T cytotoxiques y reconnaissent leurs antigènes. Le récepteur PD1 (programmed death 1) est un des points de contrôle à ce niveau. Il est présent sur les lymphocytes T. Ses ligands PD-L1 et PD-L2 (programmed death ligand 1, 2) sont présents sur les CPA, les lymphocytes B, les cellules dendritiques mais aussi sur un grand nombre de cellules non hématopoïétiques comme les cellules endothéliales, les îlots pancréatiques, le placenta (11). Son action permet de limiter l'activité des lymphocytes T cytotoxiques dans les tissus périphériques au cours des réactions inflammatoires.

La réponse immunitaire adaptative lymphocytaire T résulte donc de l'équilibre entre des signaux activateurs et inhibiteurs. Les signaux inhibiteurs sont les « checkpoints immunitaires » (CPI). Ils sont cruciaux dans le maintien de l'auto-tolérance et la protection des tissus du soi lors de la réponse immunitaire. Ce mécanisme de rétrocontrôle négatif permet de réguler l'activation lymphocytaire T afin de limiter le risque de maladie auto-immune ou d'inflammation lors des réponses immunitaires (12).

Les checkpoints immunitaires ayant déjà une large application clinique sont CTLA-4/CD80-CD86 et PD1/PD-L1 PD-L2, mais beaucoup d'autres font l'objet de recherches actives.

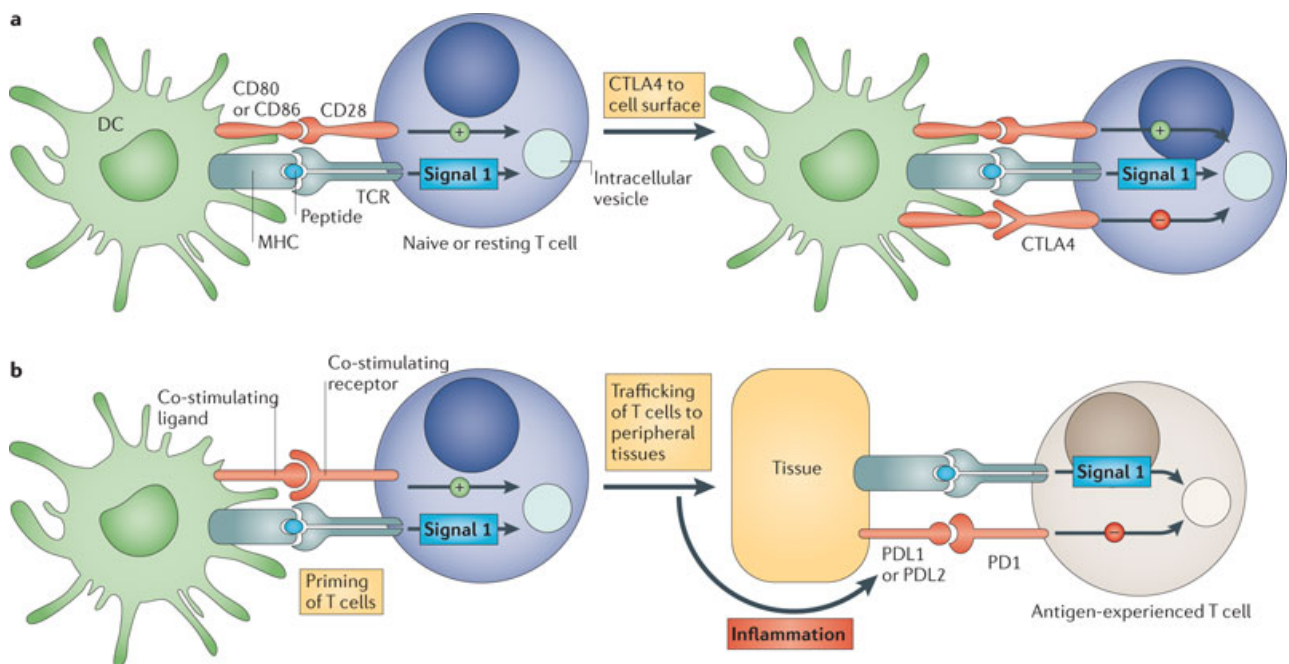


Figure 3 : Les checkpoints immunitaires régulent la réponse immunitaire à différentes étapes d'après Pardoll DM et al. (11)

2.2 Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les immunothérapies ciblant ces checkpoints immunitaires utilisées dans les cancers métastatiques sont des anticorps dirigés contre les récepteurs ou les ligands de ces deux checkpoints immunitaires. Trois types d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICPi) ont été développés : les anticorps anti-CTLA-4, les anticorps anti-PD1 et les anticorps anti-PD-L1.

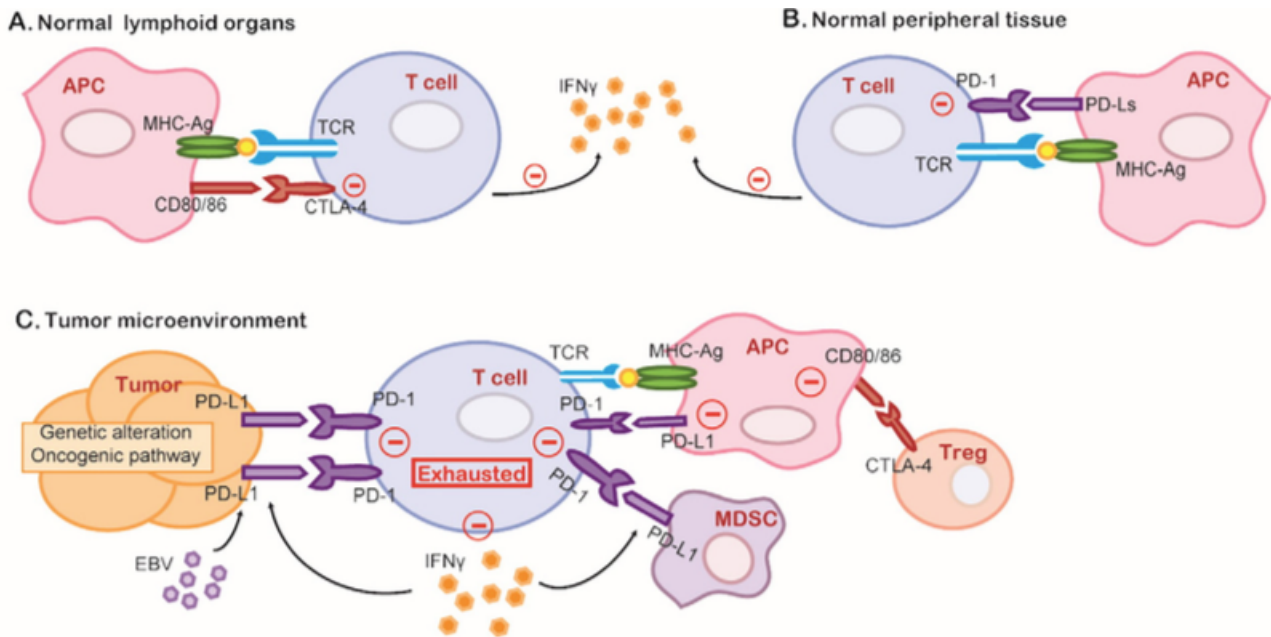


Figure 4 : CTLA-4 et PD-1 dans la régulation de l'immunité antitumorale d'après Xia Y et al. (13)

Les anticorps anti-CTLA-4 agissent sur la phase initiale de l'activation lymphocytaire T. Ils inhibent leur rétrocontrôle et augmentent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et diminuent l'action des lymphocytes T régulateurs. Cela engendre une réponse immunitaire majeure.

Les anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1 agissent dans les tissus périphériques tumoraux. Ils inhibent le rétrocontrôle des lymphocytes T cytotoxiques localement et donc augmentent la réponse immunitaire dans ces tissus. Certaines cellules tumorales expriment fortement le PD-L1 ce qui amplifie le phénomène.

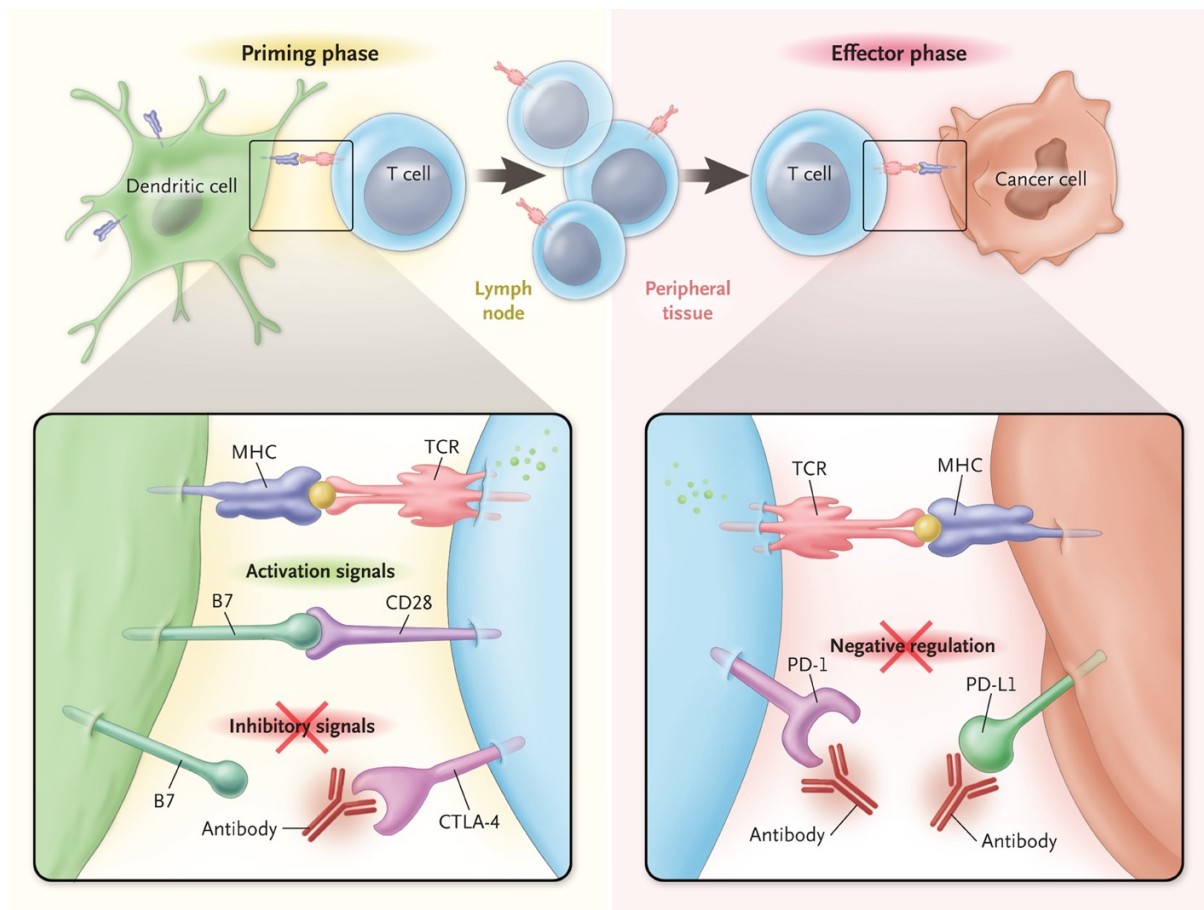


Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4, anti-PD1 et anti PD-L1 d'après Ribas A et al. (14)

2.3 Efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les anticorps agissant au niveau des checkpoints immunitaires sont représentés à ce jour par les molécules suivantes :

- **Les anticorps anti-CTLA-4** : ipilimumab (Ac monoclonal humain IgG1) et tremelimumab (Ac monoclonal humain IgG2).
- **Les anticorps anti-PD-1** : nivolumab (Ac monoclonal humain IgG4) et pembrolizumab (Ac monoclonal humanisé IgG4).
- **Les anticorps anti-PD-L1** : atezolizumab (Ac monoclonal humanisé IgG1), avelumab (Ac monoclonal humain IgG1), durvalumab (Ac monoclonal humain IgG1).

2.3.1 Mélanome

Ces molécules ont été particulièrement étudiées dans le traitement du **mélanome** métastatique. L'**ipilimumab** (15)(16), le **nivolumab** (17)(18), et le **pembrolizumab** (19) ont tous montré un bénéfice en termes de survie par rapport aux chimiothérapies classiques. Le **pembrolizumab** (20,21) et le **nivolumab** (22) ont ensuite prouvé leur supériorité vis-à-vis de l'ipilimumab.

Puis la **combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab** (22) en première ligne thérapeutique a montré une meilleure réponse tumorale et une meilleure survie sans progression par rapport aux molécules utilisées en monothérapie.

Plus récemment ces traitements ont été étudiés en **traitement adjuvant** après résection complète de mélanomes stade III et IV. L'ipilimumab a montré sa supériorité versus placebo en termes de survie sans récurrence pour les mélanomes stade III (23). La supériorité du nivolumab vis-à-vis de l'ipilimumab a ensuite été démontrée pour les mélanomes stade III et IV (24).

Les principales études de phase III concernant le **mélanome** sont résumées dans le tableau en annexe 1.

2.3.2 Cancer bronchique non à petites cellules

Dans le **cancer bronchique non à petites cellules métastatique (CBNPC)**, le **nivolumab** en deuxième ligne thérapeutique a prouvé sa supériorité en matière de survie globale par rapport au docetaxel (25) (26).

Dans ce type de cancer, l'expression de PD-L1 par la tumeur semble être un biomarqueur prédictif de la réponse antitumorale. Dans une méta-analyse parue en 2017 rassemblant les données de plus de 2000 patients, l'expression tumorale de PD-L1 est associée à une survie globale significativement plus élevée (HR 0,77 ; IC 95% 0,67-0,89) ainsi qu'à un taux de réponse antitumorale significativement plus important de 27,6% versus 12,1% (27).

Le **pembrolizumab** a été la première molécule à être indiquée en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 dans le traitement du CBNPC. Une expression tumorale de 50% ou plus de PD-L1 permet l'indication à ce traitement en première ligne thérapeutique (28). Cependant, dans une étude récente, la réponse antitumorale du traitement par anticorps anti-PD1 n'est pas bien corrélée au niveau d'expression tumorale de PD-L1 chez des patients atteints de CBNPC, ce qui laisse penser que la significativité de ce biomarqueur reste relative et à utiliser avec précaution (29).

Plus récemment, **l'association du nivolumab et de l'ipilimumab** en première ligne thérapeutique pour les CBNPC avec un nombre de mutations important a montré une meilleure survie sans progression versus chimiothérapie classique (7,2 vs 5,5 mois) peu importe le niveau d'expression de PD-L1 par la tumeur (30).

Une étude de phase 2 puis une étude de phase 3 récentes ont montré que **l'atezolizumab** augmente de manière significative la survie globale par rapport à la chimiothérapie classique dans le CBNPC et la survie semble être corrélée à l'expression de PD-L1 (31) (32).

Les principaux essais cliniques concernant le **cancer bronchique non à petites cellules** sont résumés dans le tableau en annexe 2.

2.3.3 Autres cancers

Ces molécules ont également prouvé leur intérêt dans d'autres types de cancers dans des **études de phase III** :

Dans le **carcinome rénal à cellules claires** métastatique, le **nivolumab** en deuxième ligne thérapeutique a permis une augmentation significative de la survie globale de 25 mois versus 19,6 mois (HR 0,73 ; IC 95% 0,57-0,93) avec l'everolimus (33). Récemment le traitement par **nivolumab et ipilimumab en association** en première ligne thérapeutique a montré sa supériorité par rapport au sunitinib avec une meilleure survie globale à 18 mois (75% vs 60% ; HR 0,63 p<0,01), un meilleur taux de réponse objective (42% vs 27% p<0,001) et une meilleure survie sans progression (11,6 vs 8,4 mois ; HR 0,82, p=0,03) (34).

Dans le **carcinome urothélial** en deuxième ligne thérapeutique, le **pembrolizumab** a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie classique avec une survie globale de 10,3 mois versus 7,4 mois (HR 0,73 ; IC 95% 0,59-0,91) (35).

Dans le **carcinome épidermoïde du visage et du cou** en deuxième ligne thérapeutique, le nivolumab a prouvé son intérêt par rapport à la chimiothérapie classique avec une survie globale de 7,5 mois versus 5,1 mois (HR 0,70 ; IC 95% 0,51-0,96) (36).

Ces molécules sont aussi prometteuses pour la prise en charge d'autres cancers avancés tels que le **lymphome de Hodgkin réfractaire** (37), le **carcinome de Merkel** (38), le **cancer gastrique** (39), le **cancer colorectal** (40), le **carcinome hépatocellulaire** (41), les cancers solides avec des **instabilités microsatellitaires** nombreuses ou des **déficits dans les mécanismes de réparation** de l'ADN (42,43).

Les études publiées à ce jour pour ces différents cancers sont des études de **phase I ou II** et sont résumées dans le tableau en annexe 3.

2.4 Indications des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les **approbations** de ces molécules par la « Food and Drug Administration » (FDA) et l'agence européenne du médicament (EMA) sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Cible	Molécule	Indication	Approbation
CTLA-4	Ipilimumab	2 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (07/2011) + FDA (03/2011)
		Traitement adjuvant mélanome stade III	FDA (10/2015)
PD1	Nivolumab	1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (06/2015) + FDA (12/2014)
		2 ^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde et non épidermoïde métastatique	EMA (07/2015 et 04/2016) + FDA (10/2015)
		2 ^{ème} ligne carcinome rénal à cellules claires métastatique	EMA (04/2016) + FDA (11/2015)
		Maladie de Hodgkin réfractaire	EMA (10/2016) + FDA (05/2016)
		2 ^{ème} ligne carcinome épidermoïde tête et cou récurrent ou métastatique	EMA (03/2017) + FDA (11/2016)
		3 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	EMA (04/2017) + FDA (02/2017)
		2 ^{ème} ligne cancer colorectal métastatique MSI-H ou dMMR	FDA (08/2017)
		2 ^{ème} ligne carcinome hépatocellulaire	FDA (09/2017)
PD1	Pembrolizumab	1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (05/2015) + FDA (09/2014)
		2 ^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique (PD-L1 > 1%)	EMA (06/2016) + FDA (10/2015)
		2 ^{ème} ligne carcinome épidermoïde tête et cou récurrent ou métastatique	EMA (05/2018) + FDA (08/2016)
		Maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute	EMA (03/2017) + FDA (03/2017)
		1 ^{ère} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique (PD-L1 > 50%)	EMA (12/2016) + FDA (10/2016)

		1 ^{ère} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique en combinaison avec pemetrexed et carboplatine	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne cancer métastatique avec MSI ou MMR déficient	FDA (05/2017)
		3 ^{ème} ligne cancer de la jonction gastrique ou cancer gastro-œsophagien	FDA (09/2017)
PD-L1	Atezolizumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (06/2017)
		2 ^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique	FDA (10/2016)
PD-L1	Avelumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne carcinome de Merkel métastatique	FDA (05/2017)
PD-L1	Durvalumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
CTLA-4 + PD1	Ipilimumab + Nivolumab	1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (04/2016) + FDA (09/2015)
		1 ^{ère} ligne carcinome rénal à cellules claires (risque intermédiaire ou faible)	FDA (04/2018)

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs des checkpoints immunitaires d'après Haanen JB et al. (44) et Gong J et al (45)

2.5 Effets indésirables des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les effets indésirables sont moins fréquents et moins sévères que ceux des chimiothérapies classiques. Par exemple, dans une étude sur le pembrolizumab dans le CBNPC, des effets indésirables étaient décrits chez 73,4% des patients traités par pembrolizumab dont 26,6% de grade 3 ou 4 versus 90% des patients traités par chimiothérapie dont 53,3% de grade 3 ou 4 (28). L'ensemble des études publiées sur le sujet s'accorde sur ce point.

De par leur mécanisme d'action, le spectre de toxicité de ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires diffère complètement de celui des chimiothérapies classiques. Les patients peuvent développer des effets indésirables de nature inflammatoire ou auto-immune touchant différents organes du fait de l'inhibition des checkpoints immunitaires habituels garants de l'auto-tolérance.

2.5.1 Effets indésirables immuno-médiés non endocriniens

Tous les organes peuvent être le siège d'effets indésirables immuno-médiés (EIIM). Le type d'atteinte, leur fréquence et leur délai de survenue sont décrits par molécule dans le tableau suivant.

	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1/ Anti-PD-L1	Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1
Ensemble des EIIM	Tous grades : 65-79% Grades ≥ 3 : 24%	Tous grades : 39-54,2% Grades ≥ 3 : 4,7-6%	Tous grades : 95% Grades ≥ 3 : 55%
EIIM dermatologiques	Tous grades : 38-49% Grades ≥ 3 : < 5% Délai : 2-3 semaines Types : prurit 25-35%, rash 15-21%, vitiligo 2-4%	Tous grades 3-36% Grades ≥ 3 : < 5% Délai : 19-20 semaines Types : prurit 14-19%, rash 13-22%, vitiligo 9-11%	Tous grades : 68% Grades ≥ 3 : < 5% Délai : 5-6 semaines Types : prurit 33%, rash 28%, vitiligo 7%
EIIM gastroentérologiques	Tous grades : 29-41% Grades ≥ 3 : 11% Délai : 6-7 semaines Types : diarrhées 23-33%, colite 8-12%	Tous grades : 7-40% Grades ≥ 3 : <5% Délai : 25-26 semaines Types : diarrhées 14-19%, colite 1-4%	Tous grades : 56% Grades ≥ 3 : 17% Délai : 7-8 semaines Types : diarrhées 44%, colite 12%
EIIM hépatiques	Tous grades : 1-7% Grades ≥ 3 : <5% Délai : 6-7 semaines Types : cytolyse > cholestase	Tous grades : 1-6% Grades ≥ 3 : <5% Délai : 14-15 semaines Type : cytolyse > cholestase	Tous grades : 30% Grade ≥ 3 : 19% Délai : 7-8 semaines Types : cytolyse > cholestase
EIIM pneumologiques	Tous grades : 0-1,6% Grades ≥ 3 : < 1% Délai : ND Type : pneumopathie atypique	Tous grades 1-2% Grades ≥ 3 : <1% Délai : 6-7 semaines Type : pneumopathie interstitielle diffuse	Tous grades 6% Grades ≥ 3 : 1% Délai : 3-4 semaines Type : pneumopathie interstitielle diffuse
EIIM rhumatologiques	Tous grades : 0-7% Grades ≥ 3 : < 1% Délai : ND Types : myalgies 0-2%, arthralgies 0-5%	Tous grades : 0-12% Grades ≥ 3 : <1% Délai : 10 semaines Types : myalgies 2-7%, arthralgies 6-12%, arthrite 0-2%	Tous grades : 11% Grades ≥ 3 : <1% Délai : ND Type : arthralgies 11%
Références	(46) (47) (48) (49)	(44,47,50,51) (52)	(22,44,47)

Tableau 2 : Effets indésirables immuno-médiés non endocriniens

Parallèlement à ces effets indésirables immuno-médiés fréquents, des toxicités plus rares ont été observées sur d'autres organes dans moins de 1% des cas :

- des atteintes neurologiques avec des tableaux cliniques de polyneuropathie, paralysie faciale, myasthénie, syndrome de Guillain-Barré.
- des atteintes cardiaques avec des myocardites, péricardites et cardiomyopathies.
- des atteintes rénales avec des néphrites tubulo-interstitielles avec infiltrats lymphocytaires mais aussi un cas de glomérulonéphrite avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles positifs.
- des atteintes ophtalmologiques avec des kératites, uvéites, atteintes rétiniennes et choroïdes.
- des atteintes hématologiques avec de rares cas d'aplasie, d'anémie hémolytique auto-immune et de purpura thrombopénique immunologique.

2.5.2 Effets indésirables endocriniens

La fréquence et les types d'effets indésirables endocriniens par molécule sont résumés dans le tableau suivant.

	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1	Anti-PD-L1	Anti CTLA-4 et anti-PD-1
Hypophysites	Dose-dépendant 3mg/kg : 1,8-3,3% 10mg/kg : 5-17%	<1%	<1%	8%
Dysthyroïdies	1-8,9%	1-20%	3-9%	20%
Orbitopathies	<1%	ND	ND	ND
Diabète	<1%	< 1%	<1%	<1%
Insuffisance surrénalienne aiguë	<1%	<1%	< 1%	<1%
Crise aiguë thyrotoxique	1 cas	ND	ND	1 cas
Hypoparathyroïdie I	ND	ND	ND	1 cas
Références	(49,53–63)	(64)	(51,64)	(64–66)

Tableau 3 : Effets indésirables immuno-médiés endocriniens

Des grades ont été proposés pour les hypophysites, les dysthyroïdies et les insuffisances surrénaliennes selon les critères communs pour les effets indésirables liés aux traitements anticancéreux (CTACE). Ils sont définis dans le tableau suivant.

Endocrine disorders	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pituitary	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or Noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Thyroid	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Adrenal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Tableau 4 : Grade des effets indésirables endocriniens selon les CTACE d'après Joshi MN et al. (67)

2.5.2.1 Précisions sur les hypophysites

L'incidence est de 1,8-3,3% chez les patients traités par 3 mg/kg d'ipilimumab et de 5-17% pour les doses supérieures, entre 3 mg/kg et 10 mg/kg (68). Elle varie selon la dose d'ipilimumab administrée dans les études mais aussi selon le monitoring hormonal dont la régularité et la rigueur diffèrent dans les études. Une revue de la littérature récente a recensé 9,1% d'hypophysites induites par ipilimumab (64). Les hypophysites induites par le tremelimumab sont beaucoup moins fréquentes (1,3 %) mais cette molécule est moins connue et étudiée.

Ces hypophysites surviennent le plus souvent chez des hommes, d'âge avancé, six à douze semaines après le début de l'immunothérapie mais parfois plus à distance de l'instauration de l'immunothérapie : un cas a été décrit 19 mois après le début de l'ipilimumab (69). Les symptômes sont généralement aspécifiques avec des céphalées, une altération de l'état général, des troubles de la libido. Les altérations du champ visuel sont très rares (68). Les axes atteints sont dans 92,9% l'axe corticotrope, 89,3% l'axe thyrotrope, 71,4% l'axe gonadotrope, 21,4% l'axe lactotrope pour lequel la prolactine a été décrite basse mais aussi élevée, et dans 10,7% l'axe somatotrope. L'axe gonadotrope est parfois difficile d'interprétation dans le contexte de maladie chronique. Le diabète insipide est exceptionnel (49). L'IRM hypophysaire réalisée précocement est le plus souvent modifiée avec un élargissement de la tige pituitaire et une majoration de taille de la glande hypophyse qui se rehaussera fortement après injection de gadolinium (68) (49). Les signes radiologiques précèderaient d'une semaine environ les symptômes cliniques et les déficits hormonaux (60). L'imagerie se normalise généralement en 4 à 12 semaines (64). Les atteintes

antéhypophysaires nécessitent dans 75% des cas une substitution hormonale définitive. Classiquement, l'axe corticotrope ne récupère pas, les axes thyroïdote et gonadotrope semblent récupérer dans 6 à 64% des cas en 13 semaines pour l'axe thyroïdote et dans 11 à 57% des cas en 10 semaines pour l'axe gonadotrope (49)(53). Une corticothérapie à 1 mg/kg peut être discutée uniquement en cas de syndrome tumoral majeur, de troubles visuels ou d'une menace visuelle à l'imagerie hypophysaire. Cependant, elle ne semble pas modifier l'histoire naturelle de l'hypophysite et n'est pas associée à une meilleure récupération des axes hypophysaires (70). Il faut aussi prendre en compte la balance entre le bénéfice potentiel de la corticothérapie à haute dose et le risque de réduction de l'efficacité anticancéreuse de l'immunothérapie.

Certaines études suggèrent une meilleure réponse antitumorale chez les patients qui développent une hypophysite sous ipilimumab : l'étude de Faje et al. en 2014 a décrit une médiane de survie de 19,4 mois chez les patients ayant une hypophysite versus 8,8 mois chez les autres (60).

La physiopathologie de ces hypophysites est encore mal connue. La ressemblance radiologique entre ces hypophysites et l'hypophysite lymphocytaire suggère une atteinte de type cellulaire lymphocytaire (69). De plus, des anticorps reconnaissant les cellules hypophysaires à TSH, FSH et ACTH ont été mis en évidence chez 7 patients traités par ipilimumab ayant développé une hypophysite (71). L'expression de CTLA-4 au niveau des cellules hypophysaires humaines, en particulier gonadotropes et thyroïdotes, a été mise en évidence par immunohistochimie (71,72). Cela pourrait favoriser l'atteinte hypophysaire associée aux anti-CTLA-4. Elle pourrait être liée à une réaction d'hypersensibilité de type 2. L'anticorps anti-CTLA-4, de type IgG1, se lierait à l'antigène présent pour former un complexe immun et la fraction C1q du complément au fragment Fc de l'IgG1. Cela entraînerait une activation de la voie classique du complément, entraînant une production de C3, C3d et C4d et donc une inflammation locale (71). Ces hypothèses pourraient ainsi expliquer la fréquence des hypophysites avec ces molécules.

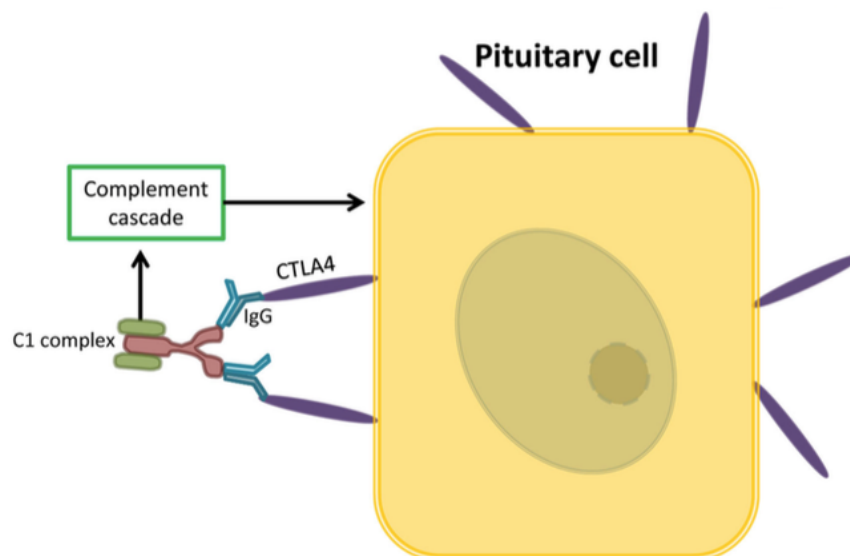


Figure 6 : Liaison de l'anticorps anti-CTLA4 au CTLA4 exprimé par les cellules pituitaires entraînant une activation de la voie classique du complément d'après Byun DJ et al. (64)

2.5.2.2 Précisions sur les dysthyroïdies

La prévalence des dysthyroïdies est incertaine, les données de la littérature sont très variables. On sait qu'elles sont plus fréquentes chez les patients traités par anticorps anti-PD1/PD-L1. Dans les grandes études d'efficacité antitumorale, les prévalences de dysthyroïdies vont de 1 à 20%. Ces études n'ont pas été construites pour observer ces effets indésirables spécifiquement ce qui peut expliquer cette variabilité. De plus, on observe que les prévalences ont augmenté au fur et à mesure des études, probablement suite à la découverte de ces effets indésirables et à la mise en place d'un dépistage.

Quelques études se sont intéressées plus spécifiquement aux dysthyroïdies induites par ces immunothérapies.

Deux d'entre elles sont prospectives :

- L'étude de De Filette et al. décrit 18,2% de dysthyroïdies dont 6,1% d'hypothyroïdies isolées, 3% de thyrotoxicoses isolées et 9,1% de thyroïdites biphasiques.
- Celle de Osorio et al. décrit 20,8% de dysthyroïdies dont 8,3% d'hypothyroïdies isolées et 12,5% de thyroïdites biphasiques.

Les deux autres sont rétrospectives :

- L'étude de Villa et al. décrit 11,1% de dysthyroïdies dont 3,1% de thyrotoxicoses isolées et 8% d'hypothyroïdies isolées.
- L'étude de Delivanis et al. décrit 14% de dysthyroïdies, dont 4,3% de thyrotoxicoses isolées, 3,2% de thyroïdites biphasiques et 6,4% d'hypothyroïdies isolées.

Ces dysthyroïdies sont caractérisées par une hypothyroïdie plus ou moins précédée d'un épisode transitoire de thyrotoxicose ou par une thyrotoxicose isolée. Le plus souvent, elles sont de grade 1-2 et nécessitent une supplémentation hormonale dans 60 à 80% des cas. Elles surviennent autour de 6 semaines après l'instauration du traitement avec une variabilité en fonction du profil de la dysthyroïdie. Le délai de survenue d'une hypothyroïdie seule est de 6 à 8 semaines, alors qu'il est de 3 à 6 semaines pour les thyrotoxicoses suivies d'une hypothyroïdie et de 8 semaines pour les thyrotoxicoses isolées (73) (58) (57). Il n'est pas exclu qu'une phase de thyrotoxicose silencieuse brève ait pu survenir au préalable chez les patients avec une hypothyroïdie en apparence isolée.

Ces dysthyroïdies concernent les hommes dans 30 à 56% des cas, avec un âge moyen de 50 à 60 ans. Cela contraste avec ce qui est décrit en cas de dysthyroïdies hors immunothérapie caractérisées par une forte prédominance féminine (57,58,73). Cependant, le genre et le sexe des patients atteints ont été peu étudiés jusqu'ici.

Le mécanisme des dysthyroïdies n'est pas encore bien connu. Le profil observé est compatible avec un processus inflammatoire compte-tenu de son caractère biphasique avec une première phase de thyrotoxicose suivie d'une phase d'hypothyroïdie. Une étude a montré chez 5 patients des concentrations sanguines de thyroglobuline élevées en phase initiale de thyrotoxicose qui se normalisent en phase d'hypothyroïdie (74). De plus, au cours de thyroïdites induites par le pembrolizumab, une augmentation de la captation du 18-FDG a été observée au niveau thyroïdien, compatible avec un état inflammatoire local (58).

Deux hypothèses physiopathologiques sont émises par les équipes spécialisées :

- La première est que les ICPI modifient la balance auto-immune et favorisent la survenue d'anticorps antithyroïdiens. Dans certaines études, des anticorps anti-TPO positifs sont décrits au moment de la dysthyroïdie. Dans l'étude prospective de Osorio et al., 80% des patients présentent des anticorps anti-TPO positifs contre seulement 7,9% chez les autres patients sans dysthyroïdie. Les ICPI modulent l'immunité cellulaire en augmentant l'activation des lymphocytes T. En cas de thyroïdite, il pourrait exister une augmentation des interactions entre l'immunité cellulaire et humorale qui favoriserait la survenue d'auto-anticorps.

Dans une étude récente, une cytoponction thyroïdienne a été réalisée suite à une thyroïdite chez une patiente de 51 ans traitée par nivolumab pour un mélanome métastatique. Elle a mis en évidence un infiltrat lympho-histiocytaire en faveur d'une maladie de Hashimoto et un amas abondant de cellules nécrotiques. Il faut noter que cette patiente avait eu un épisode de thyrotoxicose spontanément résolutive 5 ans auparavant sans information complémentaire concernant ce dernier (75).

- La deuxième hypothèse est celle d'un effet cytotoxique direct des lymphocytes T sur la glande thyroïde. Le tissu thyroïdien normal semble exprimer PD-L1 et PD-L2 ce qui suggère un rôle immunomodulateur local potentiel de ce point de contrôle (76) . Cette hypothèse expliquerait pourquoi des anticorps antithyroïdiens ne sont pas mis en évidence chez tous les patients avec une dysthyroïdie.

Les études qui se sont spécifiquement intéressées aux dysthyroïdies induites par les ICPI sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Auteurs	Molécule / Cancer	Type d'essai	n	Dysthyroïdies	Anticorps baseline	Anticorps suivi	Echographie thyroïdienne	TEP-FDG	Traitement
Orlov S. JCEM 2015 (73)	Anti-PD1 / Mélanome, Cancer bronchique	Observationnel Rétrospectif Monocentrique	10	10 thyroïdites : - 4 hypothyroïdies - 6 thyroïdites biphasiques	NR	7/10 Anti-TPO +	NR	NR	10/10 traités par levothyroxine
Narita T. Japanese Dermato Assoc. 2016 (77)	Nivolumab / Mélanome	Case report	2	1 hypothyroïdie 1 thyrotoxicose isolée	NR NR	Anti-TPO >600 U/ml Anti-TPO 10 U/ml	Aspect de thyroïdite pour les 2 case reports	NR	NR
De Filette J. JCEM 2016 (58)	Pembrolizumab / Mélanome	Observationnel Prospectif Monocentrique	99	18,2% de dysthyroïdies : - 6,1% d'hypothyroïdies - 9,1% de thyroïdite biphasique - 3% de thyrotoxicoses isolées	2/4 anti- TPO + (4 données disponibles)	3/10 anti- TPO + 1/10 anti- R. TSH + (10 données disponibles)	NR	7/9 augmentations de la fixation (9 données disponibles)	10/15 hypothyroïdie traitées par levothyroxine
Villa N. Clinical endocrinology 2018 (78)	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab / Tous cancers	Observationnel Rétrospectif Monocentrique	388	11,1% de dysthyroïdies : -3,1% d'hyperthyroïdie -2,5% d'hypothyroïdie	NR	1 donnée disponible avec anti- TPO- et anti-TG-	1 donnée disponible avec thyroïde nodulaire	1 donnée disponible avec augmentation fixation	10/10 hypothyroïdie et 0/21 hypothyroïdie sub-clinique traitées par levothyroxine

				-5,4% d'hypothyroïdie sub-clinique					
Osorio JC. Annals of oncol. 2017 (79)	Pembrolizumab / Cancer bronchique	Observationnel Prospectif Monocentrique	48	20,8% de dysthyroïdies : -8,3% d'hypothyroïdies -12,5% de thyroïdites biphasique	NR	<u>Groupe EI</u> thyroïdien : 80% anti- TPO+ versus <u>Groupe</u> sans EI thyroïdien : 7,9% anti- TPO+	NR	NR	10/10 traités par lévothyroxine
Delivanis DA. JCEM 2017 (57)	Pembrolizumab / Cancers avancés	Observationnel Rétrospectif Monocentrique	93	14% dysthyroïdies : -6,4% d'hypothyroïdies -3,2% de thyroïdites biphasiques -4,3% de thyrotoxicoses isolées	NR	5/13 anti- TPO +	NR	7/11 augmentations de la fixation (11 données disponibles)	9/9 hypothyroïdie traitées par lévothyroxine

Tableau 5 : Etudes concernant les dysthyroïdies induites par ICPI

Une meilleure survie globale a été observée dans l'étude de Osorio et al. parmi les patients traités par pembrolizumab pour un CBNPC qui développent une dysthyroïdie : elle est de 40 mois versus 14 mois chez les autres. Dans une autre étude, la survie sans progression était meilleure chez les patients en cas de dysthyroïdie induite par nivolumab pour un CBNPC avec un hazard ratio à 0,24 (80).

La **maladie de Basedow** semble exceptionnelle. Elle a été décrite chez un homme de 67 ans traité par ipilimumab pour un mélanome. L'hyperthyroïdie a été découverte fortuitement sur des bilans de surveillance systématiques. Elle était associée à des anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs. Une scintigraphie à l'iode 123 retrouvait une augmentation diffuse de la captation thyroïdienne. Le patient a été traité par antithyroïdien de synthèse puis une thyroïdectomie totale a été réalisée dans le cadre d'un curage ganglionnaire cervical réalisé pour son mélanome. L'anatomopathologie retrouvait une hyperplasie nodulaire de la thyroïde (81).

Un cas de **myxoedème** a été publié chez une patiente de 55 ans traitée par nivolumab pour un carcinome épidermoïde pulmonaire. Elle a consulté en urgence pour un œdème du visage et de la langue associé à des troubles de l'élocution et une fatigue intense. La TSH était à 237 mUI/L avec des hormones libres indosables. Les anticorps anti thyroïdiens ne sont pas décrits. Après un traitement par Levothyrox®, les symptômes se sont amendés et le traitement par nivolumab a pu être poursuivi (82).

Une **crise aigue thyrotoxique** a été publiée chez une patiente de 88 ans traitée par ipilimumab pour un mélanome métastatique après la deuxième injection. Elle a présenté un tableau clinique associant de la fièvre, une tachycardie et un goitre. Sa TSH était à 0,16 mUI/L avec une T4L à 72 pmol/l et une T3L à 15 pmol/l. Les anticorps antithyroïdiens étaient tous négatifs (55). Une autre **crise aigue thyrotoxique** a été décrite chez un patient traité par ipilimumab et nivolumab pour un mélanome métastatique à un mois de l'instauration du traitement (65).

Deux cas d'**orbitopathies** associées à une fonction thyroïdienne normale ont été publiés. Elles étaient associées à des anticorps anti-thyropéroxydase et thyroglobuline ou anti-récepteurs de la TSH positifs (83)(54). Trois autres cas d'orbitopathies dites inflammatoires ont été décrits sans dysthyroïdie ni anticorps antithyroïdiens (61,62).

2.5.2.3 Précisions sur les diabètes

Quelques cas de diabète immuno-induits ont été publiés. Vingt-quatre cas ont été décrits chez des patients traités par anticorps anti-PD1 ou PD-L1. Chez ces derniers, dix-huit patients ont présenté une acidocétose initiale et la moitié avaient des anticorps anti-GAD positifs (64). Deux cas de diabète avec acidocétose initiale chez des patients traités par ipilimumab seul pour un mélanome métastatique ont été décrits (63)(84). Un diabète avec acidocétose initiale et anticorps négatifs a aussi été publié chez un patient traité par double immunothérapie pour un mélanome métastatique (85). Un traitement par insulinothérapie a été initié dans tous les cas et les traitements par ICPI ont ensuite été poursuivis.

2.5.2.4 Précisions sur les insuffisances surrénaliennes

Elles sont rares avec une prévalence inférieure à 1% (56). Les cas décrits dans la littérature sont peu nombreux (86,87) (59). Le case report le plus complet décrit un tableau d'altération de l'état général associée à une hyponatrémie chez un patient de 43 ans traité par nivolumab pour un mélanome métastatique. Le bilan hormonal mettait en évidence un cortisol à 8h bas (186 nmol/L) sans élévation après stimulation au synacthène (172 nmol/L) avec une ACTH élevée en regard (200 ng/L). L'aldostérone était aussi basse (< 100 pmol/L) et la rénine élevée (19,8 nmol/L/h). L'imagerie mettait en évidence une augmentation de taille des deux surrénales avec une fixation homogène bilatérale au TEP-FDG (87).

2.5.2.6 Précisions sur les hypoparathyroïdies

Une **hypoparathyroïdie primaire associée à une thyroïdite** a été décrite chez une patiente de 79 ans traitée par nivolumab et ipilimumab pour un mélanome métastatique. 6 semaines après le début du traitement, elle a présenté un tableau clinique avec des douleurs abdominales et des paresthésies des pieds et des mains. La calcémie était basse à 1,25 mmol/L associée à une PTH indosable. Peu de temps après, la patiente a présenté un tableau ponctuel de thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie. Quatre mois plus tard, la patiente était toujours traitée par calcium, vitamine D et lévothyroxine (66).

2.6 Recommandations

Des **recommandations** ont été publiées par les sociétés savantes d'oncologie pour la prise en charge des dysthyroïdies et des hypophysites induites par ICPI : par **la société européenne d'oncologie médicale en 2017** (44) et plus récemment par **la société américaine d'oncologie médicale en 2018** (88). Ces dernières recommandations sont résumées dans les figures suivantes. Des recommandations de la société française d'endocrinologie devraient être publiées prochainement en 2018.

RECOMMANDATIONS HYPOPHYSITES

Pas de dépistage systématique. Réaliser un bilan si symptômes évocateurs avec :

- Cortisol 8h, ACTH, TSH, T4L, ionogramme sanguin +/- FSH, LH, testostérone ou œstradiol
- IRM hypophysaire si céphalées intenses, troubles visuels ou nombreux axes hypophysaires atteints.

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers.	<ul style="list-style-type: none"> -Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. -Supplémentation hydrocortisone (15-30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). -Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. -Consultation endocrinologie.
Grade 2 : symptômes modérés.	<ul style="list-style-type: none"> -Discuter de suspendre l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. -Supplémentation hydrocortisone (15-30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). -Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. -Consultation endocrinologie.
Grade 3 : symptômes sévères.	<ul style="list-style-type: none"> -Suspendre l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. -Supplémentation hydrocortisone (15-30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). -Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. -Consultation endocrinologie. -Discuter corticothérapie 1-2 mg/kg/j pendant 1-2 semaines.

Figure 7 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les hypophysites

RECOMMANDATIONS DYSTHYROÏDIES

TSH et T4L toutes les 4-6 semaines ou en cas de symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie.

Hypothyroïdies :

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique et TSH < 10 mUI/L	Poursuite de l'ICPi et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 4-6 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés TSH > 10 mUI/L	Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 6-8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. +/- Consultation endocrinologie.
Grade 3-4 : symptômes sévères	Suspendre ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 6-8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. Consultation endocrinologie.

Hyperthyroïdies :

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers	Poursuite de l'ICPi et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 2-3 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés	Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter un traitement symptomatique. Si hyperthyroïdie > 6 semaines doser les anticorps anti-récepteur de la TSH et considérer un traitement par ATS. Une corticothérapie est rarement nécessaire. +/- consultation endocrinologie.
Grade 3-4 : symptômes sévères	Suspendre l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Consultation endocrinologie. Débuter un traitement symptomatique. Si symptômes sévères : hospitalisation, corticothérapie 1-2 mg/kg/j et discuter les ATS.

Figure 8 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les dysthyroïdies

Partie II : Les toxicités endocriniennes des ICPI au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives.

A. Objectifs de l'étude

Objectif principal :

- Décrire la prévalence des effets indésirables endocriniens secondaires aux ICPI au CHU de Bordeaux et plus particulièrement la prévalence des dysthyroïdies par molécule et par cancer.

Objectifs secondaires :

- Décrire l'histoire naturelle des dysthyroïdies.
- Chercher à préciser le mécanisme physiopathologique de ces dysthyroïdies.
- Rechercher des facteurs prédictifs de survenue des dysthyroïdies induites par les ICPI.
- Evaluer la sévérité de ces dysthyroïdies.
- Décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces dysthyroïdies.
- Décrire l'évolution au long cours des dysthyroïdies après traitement.
- Décrire l'évolution tumorale des patients avec une dysthyroïdie durant le traitement par ICPI.

Par ce travail descriptif, notre objectif final était de proposer des modalités de dépistage et de surveillance des dysthyroïdies secondaires aux ICPI plus adaptées afin d'éviter des dosages inutiles et/ou des traitements inadéquats.

B. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, de juillet 2011 à mai 2017 au CHU de Bordeaux.

Critères d'inclusion :

- Patients traités par ICPI dans le cadre de l'AMM ou d'essais cliniques pour un cancer quel que soit le primitif.
- Patients âgés ≥ 18 ans.
- Patients avec un bilan biologique thyroïdien pré-thérapeutique.

Critères d'exclusion :

- Patients traités par lévothyroxine avant le début du traitement par ICPI (maladie de Hashimoto ou thyroïdectomie ou hypothyroïdie induite par une autre thérapie).

Critère de jugement principal :

-La survenue d'effets indésirables endocriniens :

Les dysthyroïdies étaient définies par une TSH anormale sur au moins deux bilans consécutifs. Nous avons défini trois types de dysthyroïdies :

- 1- Thyrotoxicose isolée : en cas de TSH abaissée, associée à une T4L dans la norme ou au-dessus de la norme, se normalisant ensuite spontanément.
- 2- Thyroïdite biphasique : en cas de phase transitoire de thyrotoxicose avec une TSH abaissée, associée à une T4L dans la norme ou au-dessus de la norme, évoluant ensuite spontanément vers une hypothyroïdie.

- 3- Hypothyroïdie isolée : en cas de TSH élevée, associée à une T4L dans la norme ou au-dessous de la norme.

Pour chaque patient avec une dysthyroïdie, le type d'ICPi utilisé et le type de cancer traité ont été rapportés.

Le délai entre l'apparition de la dysthyroïdie et le dernier scanner injecté ainsi que l'association éventuelle avec un traitement par amiodarone ont été précisés.

Les hypophysites étaient définies par un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et morphologiques.

Elles étaient suspectées devant une altération de l'état général, des céphalées ou des troubles visuels.

La suspicion clinique devait être confirmée par des arguments biologiques en faveur d'une atteinte hypophysaire centrale avec au moins un déficit hypophysaire.

En cas d'insuffisance corticotrope isolée, la recherche d'une corticothérapie associée, orale ou topique, était systématique afin de ne pas inclure à tort des patients avec une insuffisance corticotrope liée à une corticothérapie.

Nous avons aussi recherché des effets indésirables plus rares :

Les diabètes immuno-induits étaient définis par l'apparition rapide d'une hyperglycémie (à jeun > 1,26 g/L à 2 reprises ou > à 2g/L) en dehors de toute hyperglycémie pré-existante et de toute corticothérapie.

Les insuffisances surrénaliennes immuno-induites étaient définies par une suspicion clinique avec une cortisolémie à 8h < 138 nmol/L, une ATCH élevée en regard, en l'absence de métastases surrénaliennes bilatérales.

Critères de jugements secondaires :

La description de l'histoire naturelle des dysthyroïdies incluait :

- Le délai de survenue après instauration du traitement par ICPi.
- La symptomatologie clinique.
- L'évolution des bilans biologiques thyroïdiens (TSH et T4L) disponibles.

La recherche du mécanisme physiopathologique de ces dysthyroïdies incluait :

- La présence d'anticorps anti-thyropéroxydase et anti-thyroglobuline au moment du diagnostic de la dysthyroïdie.
- Les imageries réalisées au moment du diagnostic de la dysthyroïdie (échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne, TEP-FDG).

La recherche de facteurs prédictifs de survenue des dysthyroïdies incluait :

- L'âge et le sexe des patients avec une dysthyroïdie.
- La prise en charge antérieure par un autre ICPi.
- La présence d'anticorps anti-thyropéroxydase et anti-thyroglobuline en pré-thérapeutique.

La description de la sévérité des dysthyroïdies incluait :

- Le grade des dysthyroïdies selon la terminologie commune pour les effets indésirables des traitements anticancéreux utilisée par les oncologues (CTACE).

Grade 1 : patient asymptomatique ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : patient symptomatique et/ou nécessitant une supplémentation hormonale.

Grade 3 : patient nécessitant une hospitalisation.

Grade 4 : patient dont le risque vital était engagé.

Grade 5 : décès du fait de l'effet indésirable.

- L'arrêt ou la suspension du traitement par ICPI à cause de la dysthyroïdie.
- La présence d'EIIM atteignant d'autres organes associés.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique a été décrite par :

- Le nombre de bilans de dépistage réalisés chez les patients atteints d'une dysthyroïdie et le nombre de bilans ayant permis le diagnostic d'une hypothyroïdie.
- Les traitements symptomatiques et les traitements de supplémentation hormonale par lévothyroxine prescrits.

La description de l'évolution du bilan thyroïdien après diagnostic incluait :

- Les bilans thyroïdiens (TSH et T4L) de suivi de nos patients atteints d'une dysthyroïdie.
- La présence d'un traitement par lévothyroxine aux dernières nouvelles et son dosage.

La description de l'évolution tumorale incluait :

- L'évolution de la maladie tumorale après la mise en place de l'ICPI : évaluation imRECIST (immune-related response criteria in solid tumor) avec progression tumorale, stabilisation tumorale, réponse tumorale partielle ou réponse tumorale complète, par cancer et par molécule.
- La survie globale aux dernières nouvelles.

La liste des patients traités par ICPI de juillet 2011 à mai 2017 a été obtenue grâce à la pharmacie hospitalière.

Les données ont été recueillies dans les dossiers informatiques DxCare des patients.

Tous les patients ont signé un consentement éclairé d'utilisation de leurs données lors de leur prise en charge au CHU.

Tests statistiques :

Nous avons utilisé le test du Chi² et de Fisher pour comparer les effectifs et le test de Student pour comparer les moyennes.

C. Résultats

1- Epidémiologie générale

1.1 Généralités

Entre juillet 2011 et mai 2017, un traitement par ICPI a été instauré chez 621 patients atteints d'un cancer métastatique au CHU de Bordeaux. 56 patients ont été exclus car ils étaient traités par lévothyroxine avant le début de l'immunothérapie.

Parmi les patients traités pour un carcinome rénal à cellules claires, 24 patients sur 69 ont été exclus devant une hypothyroïdie secondaire à un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase.

Au total, 565 patients âgés de 63,4 +/- 13,5 ans ont été inclus : 375 hommes soit 66,4% et 190 femmes soit 33,6%. L'âge moyen des hommes était de 63,9 +/- 12,6 ans et celui des femmes de 62,6 +/- 15,1 ans, sans différence significative (p=0,29).

La répartition des patients selon le cancer traité est illustrée par les figures suivantes.

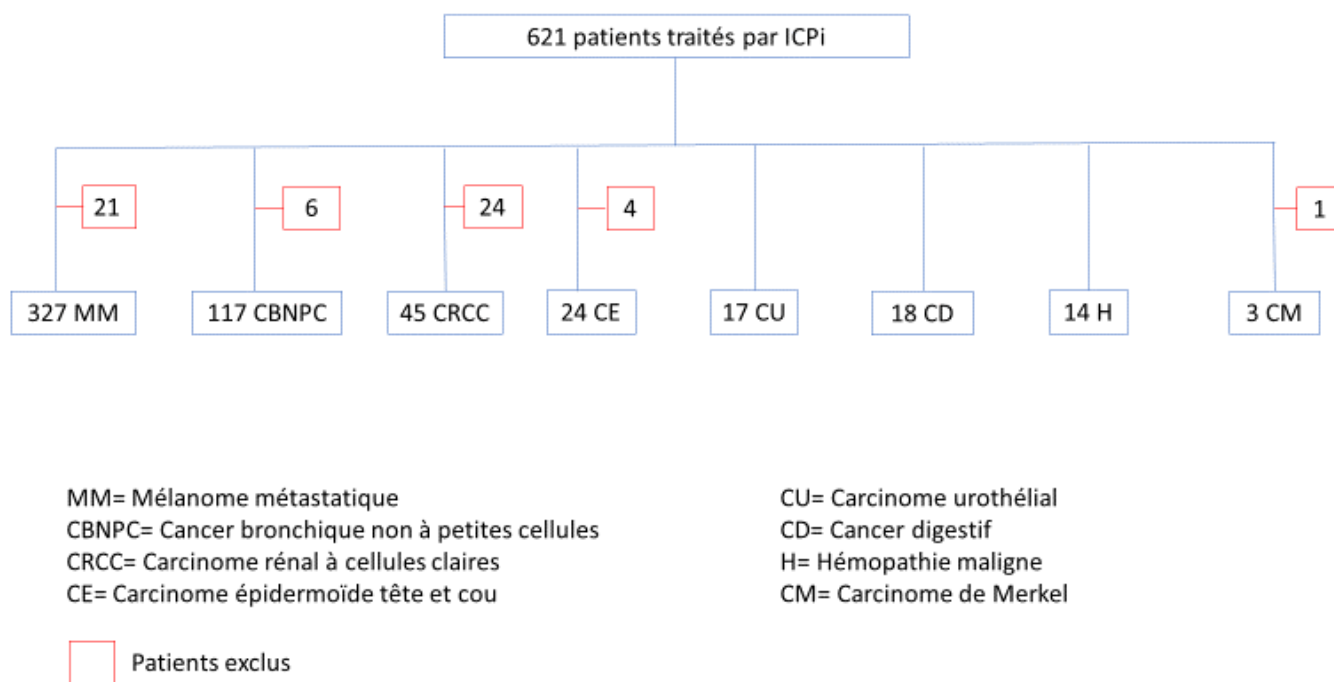


Figure 9 : Organigramme des patients traités par ICPI

La répartition des sexes par cancer est détaillée par le tableau suivant.

Type de cancer	Hommes (%)	Femmes (%)	Age moyen (ans)
MM (n=327)	198 (60,6)	129 (39,4)	65,4 +/- 14,7
CBNPC (n=117)	80 (68,4)	37 (31,6)	62,2 +/- 9,6
CRCC (n=45)	35 (77,8)	10 (22,2)	60,3 +/- 10,4
CE (n=24)	21 (87,5)	3 (12,5)	60 +/- 9,9
CU (n=17)	15 (88,2)	2 (11,8)	65,5 +/- 7,5
CD (n=18)	15 (83,3)	3 (16,7)	61,9 +/- 6,8
H (n=14)	8 (57,1)	6 (42,9)	42,6 +/- 19,2
CM (n=3)	3 (100)	0 (0)	75,7 +/- 5
Tous cancers	375 (66,4)	190 (33,6)	63.4 +/- 13,5

Tableau 6 : Sexes et âges moyens selon les cancers

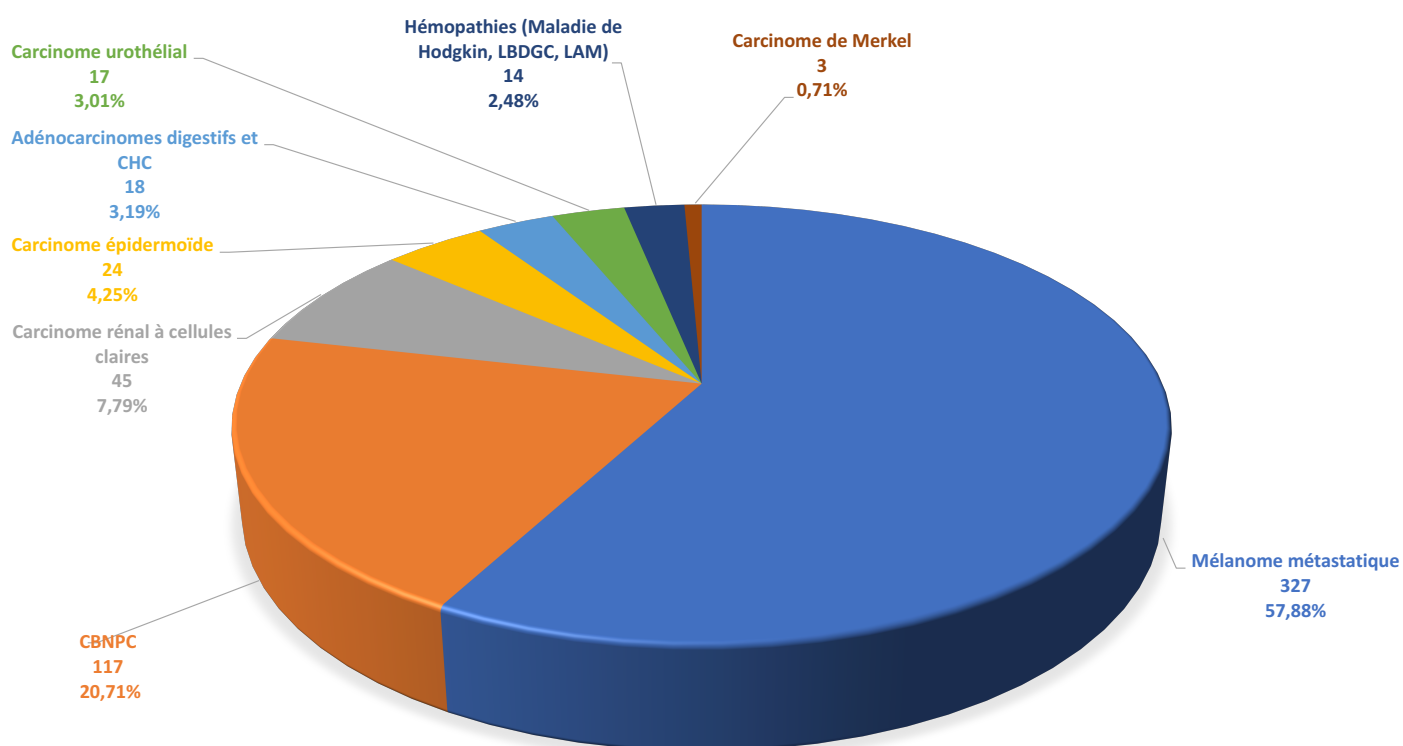


Figure 10 : Répartition des différents cancers traités par ICPI

Au sein de chaque cancer, différents types de molécules ont été utilisés :

- Dans le **mélanome**, la plupart des patients ont reçu plusieurs lignes de traitement par ICPI : le plus souvent, un anticorps anti-CTLA-4 puis un anticorps anti-PD1 voire un deuxième anticorps anti-PD1.
- Les **cancers bronchiques non à petites cellules** et les **carcinomes rénaux à cellules claires** ont le plus souvent été traités par nivolumab.

Peu de patients ont bénéficié d'une double immunothérapie par anticorps anti-CTLA-4 et anticorps anti-PD1 de manière synchrone : 20 au total dont 11 pour un mélanome métastatique, 5 pour un cancer bronchique non à petites cellules et 4 pour d'autres cancers.

Les patients atteints d'autres cancers ont reçu des anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1 essentiellement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Les molécules utilisées par type de cancer sont rapportées par la figure suivante.

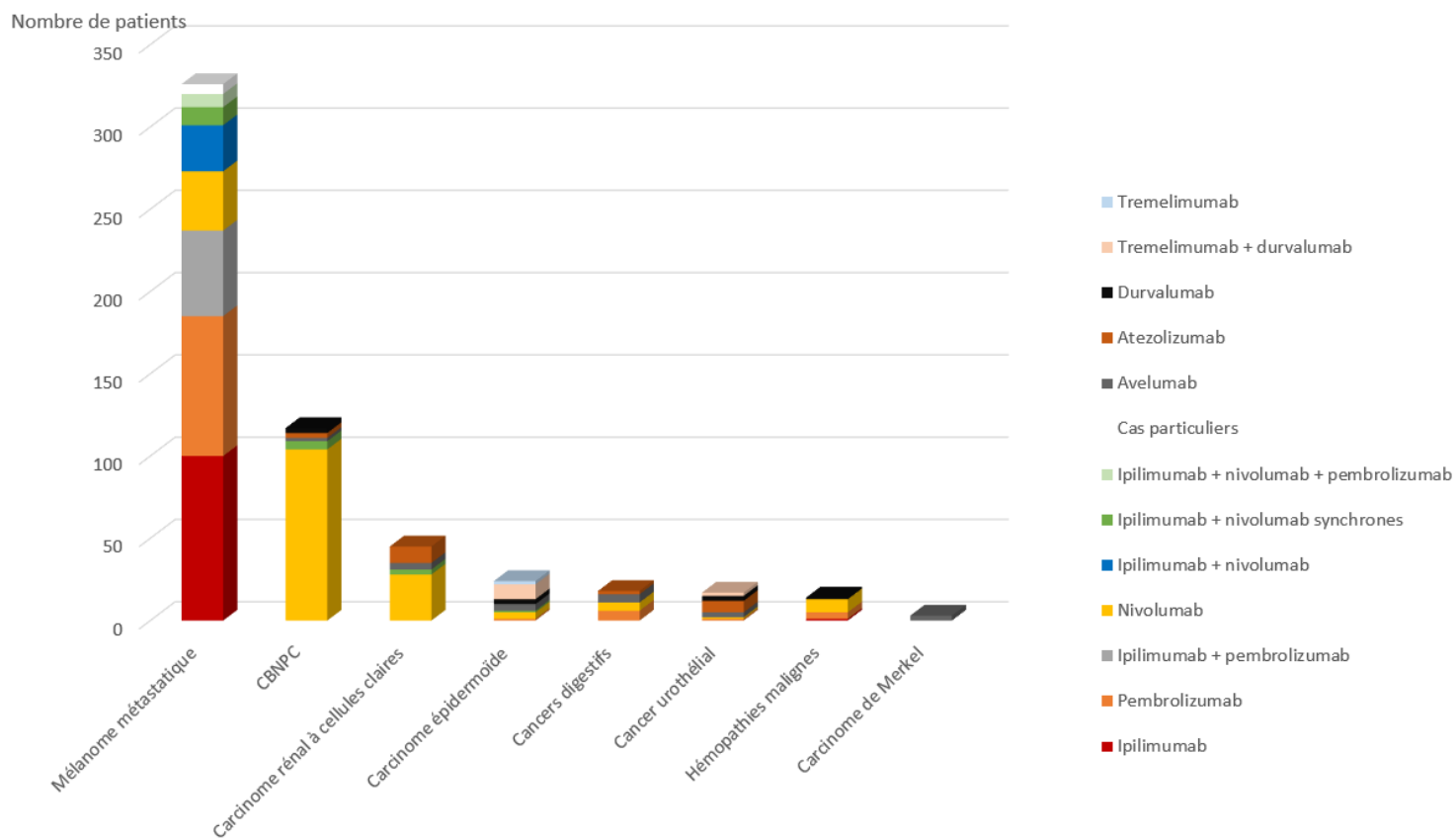


Figure 11 : Répartition des molécules utilisées par type de cancer

1.2 Prévalence des effets indésirables endocriniens

Sur les 565 patients inclus, 54 patients (9,56%) ont eu un effet indésirable endocrinien. Parmi ces derniers, 43 patients (7,61%) ont présenté une thyroïdite, 10 (1,77%) une hypophysite et un (0,18%) un diabète.

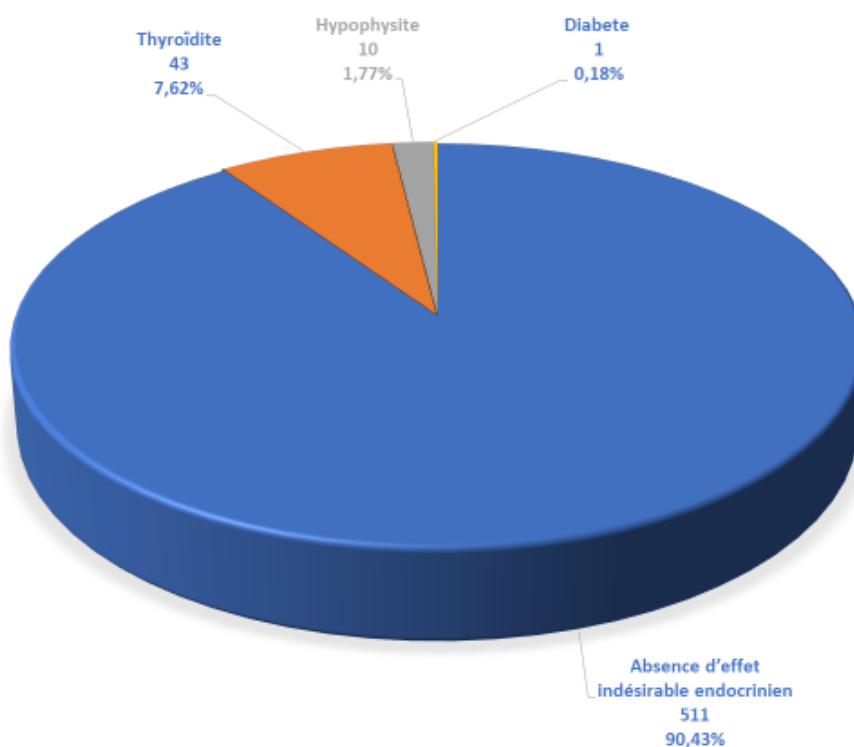


Figure 12 : Fréquences des effets indésirables endocriniens tous cancers et toutes molécules confondues.

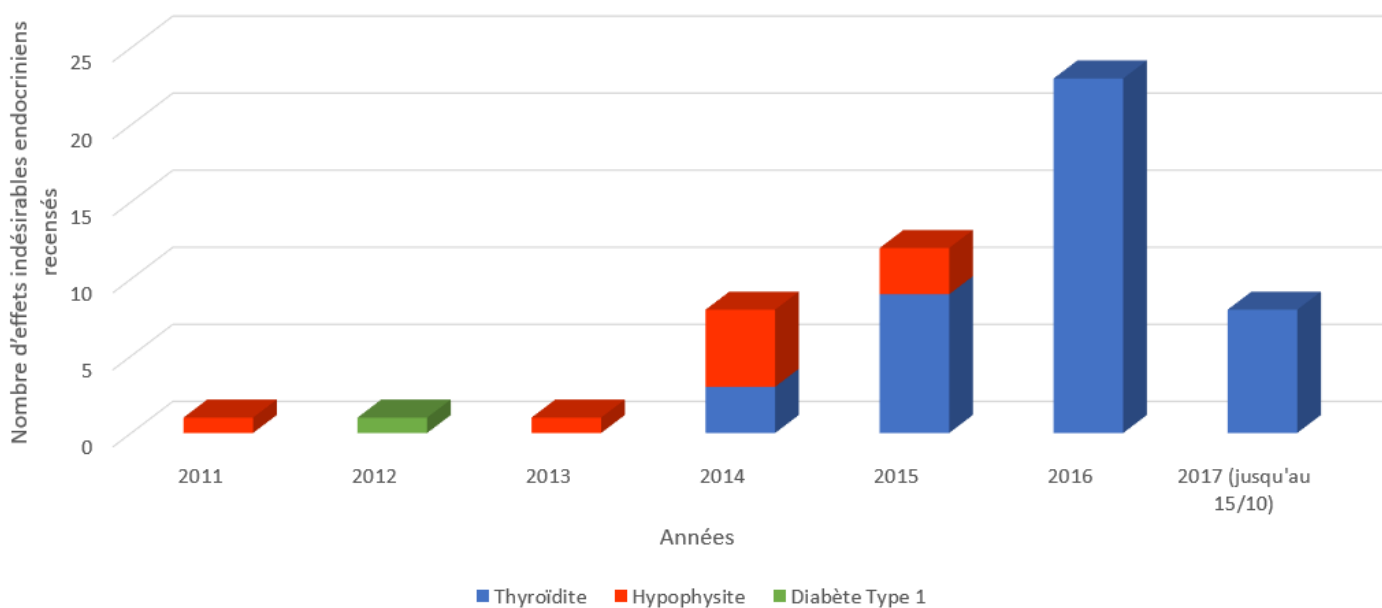


Figure 13 : Incidence des effets indésirables recensés par année

2- Les dysthyroïdies

2.1 Prévalence par cancer et par molécule

Parmi les patients avec un mélanome métastatique (n = 327), un CBNPC (n = 117) ou un carcinome rénal (n = 45), la prévalence des dysthyroïdies est de 6 à 7% chez les patients traités par anticorps anti-PD1 (pembrolizumab ou nivolumab) quel que soit le cancer primitif.

Pour les carcinomes rénaux à cellules claires, une prévalence importante de dysthyroïdies est observée chez les patients traités par atezolizumab (Ac anti-PD-L1). Elle est de 30% : 3 patients sur les 10 traités.

Parmi les patients traités par ipilimumab en monothérapie pour un mélanome métastatique, seule indication validée, la prévalence des dysthyroïdies est de 1,5%.

Parmi les patients traités par double immunothérapie pour un mélanome, 5 dysthyroïdies sont observées parmi les 16 patients traités soit 31% des patients atteints.

Parmi les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, 5 dysthyroïdies sont observées parmi les 24 patients traités. Un patient était traité par double immunothérapie et les 4 autres par anticorps anti-PD-L1. La prévalence des dysthyroïdies pour ce cancer est de 20,8%.

Parmi les 8 patients traités par ICPI pour une maladie de Hodgkin, 2 dysthyroïdies ont été mises en évidence, une avec pembrolizumab et l'autre avec nivolumab.

Parmi les 17 patients traités pour un carcinome urothélial, un seul cas de dysthyroïdie a été mis en évidence chez un patient traité par durvalumab et tremelimumab en association.

Il n'y a pas eu de dysthyroïdie décrite parmi les patients traités pour un cancer digestif ni pour un carcinome de Merkel.

Au total :

- **La prévalence des dysthyroïdies induites par anti-PD1 est similaire quelle que soit la molécule utilisée et le cancer traité (6-7%).**
- **La prévalence des dysthyroïdies induites par anti-CTLA-4 (1,5%) est plus faible que celles induites par anti-PD1.**
- **La prévalence des dysthyroïdies induites par une double immunothérapie associant un anti-PD1 et un anti-CTLA-4 est plus importante (31%) qu'en cas de monothérapie.**
- **La prévalence des dysthyroïdies induites par anti-PD-L1 est difficilement interprétable car l'effectif des patients est faible.**

Les prévalences des dysthyroïdies par cancer et par molécule utilisée sont illustrées dans le tableau suivant.

	IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB	NIVOLUMAB	IPI + NIVO SYNCHRONE	AVELUMAB	DURVALUMAB	ATEZOLIZUMAB	TREMELIMUMAB + DURVALUMAB
MÉLANOME 22/327 6,72%	3/192 1,5%	9/148 6,1%	5/73 6,8%	5/16 31%				
CBNPC 8/117 6,8%			7/104 6,7%	0/5	1/2	0/3	0/3	
CE 5/24 20,8%		0/1	0/4	1/1	2/4	2/3		0/9
CRCC 5/45 11,1%			2/28 7,1%	0/3	0/4		3/10 33%	
MH 2/8 25%		1/1	1/7					
CU 1/21 4,8%		0/1	0/5		0/3	0/3	0/7	1/2

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules MH : Maladie de Hodgkin
 CE : Carcinome épidermoïde tête et cou CU : Carcinome urothélial
 CRCC : Carcinome rénal à cellules claires

Tableau 7 : Prévalence des dysthyroïdies par cancer et par molécule

2.2 Histoire naturelle des dysthyroïdies

2.2.1 Les profils cliniques

Parmi les 43 patients avec une dysthyroïdie :

- 15/43 (34,8%) ont présenté une hypothyroïdie isolée avec un délai de survenue de 11,9 +/- 8,4 semaines.
- 14/43 (32,6%) ont présenté une thyrotoxicose isolée avec un délai de survenue de 10,2 +/- 7,6 semaines.
- 14/43 (32,6%) ont présenté une thyroïdite biphasique avec un délai de survenue de 5,7 +/- 2,9 semaines.

Aucun patient n'était traité par amiodarone.

Les résultats sont illustrés par le tableau suivant.

	n = 43	Délai survenue (semaines)	Symptômes	Délai dernier scanner injecté (semaines)
Hypothyroïdie isolée	15/43	11,9 +/- 8,4	<u>5/15</u> dont: 1 asthénie 2 AEG 2 constipation	8 +/- 7,8
Thyrotoxicose isolée	14/43	10,2 +/- 7,6	<u>5/14</u> dont: 1 amaigrissement 1 accélération PM 1 tachycardie 1 diarrhée 1 irritabilité	6,8 +/- 3,7
Thyroïdite biphasique	14/43	5,7 +/- 2,9	<u>4/14</u> dont: 1 palpitation et sueurs 1 goitre douloureux 2 irritabilités	11,5 +/- 3,8

Tableau 8 : Profils cliniques des dysthyroïdies

2.2.2 Les profils biologiques

La moyenne de TSH pré-thérapeutique est de 1,87 +/- 1,2 μ U/mL.

La moyenne de T4L pré-thérapeutique est de 12,4 +/- 3,43 pmol/L.

La durée moyenne de la phase de thyrotoxicose, chez les patients atteints de thyrotoxicose isolée et de thyroïdite biphasique, est de 5,7 +/- 10,5 semaines.

Les bilans thyroïdiens réalisés en pré-thérapeutique, au diagnostic de la dysthyroïdie et lors du suivi hormonal de ces patients sont illustrés par les figures suivantes.

Les bilans thyroïdiens comprenaient tous un dosage de la TSH et de la T4L.

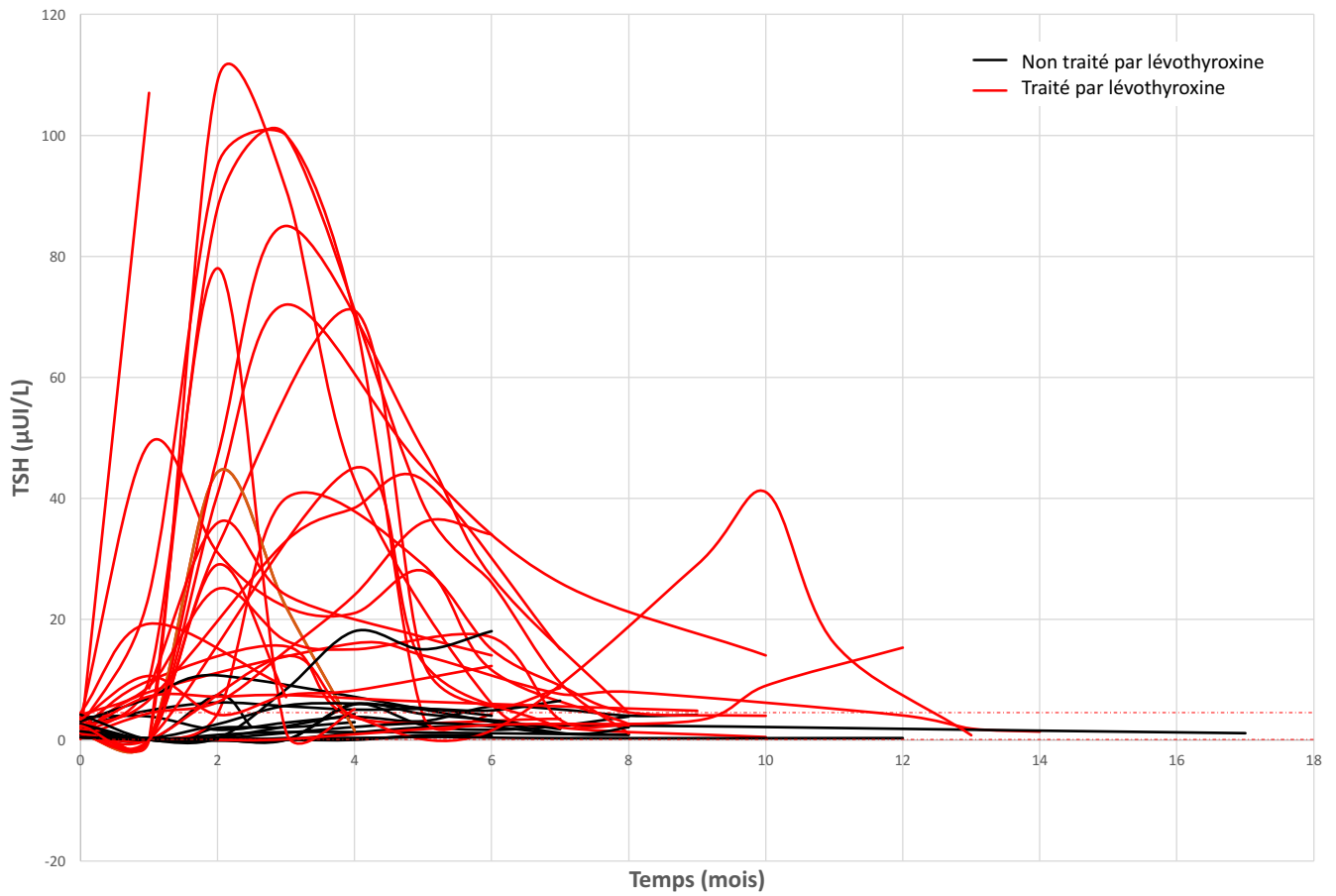


Figure 14 : Evolution de la TSH en fonction du temps

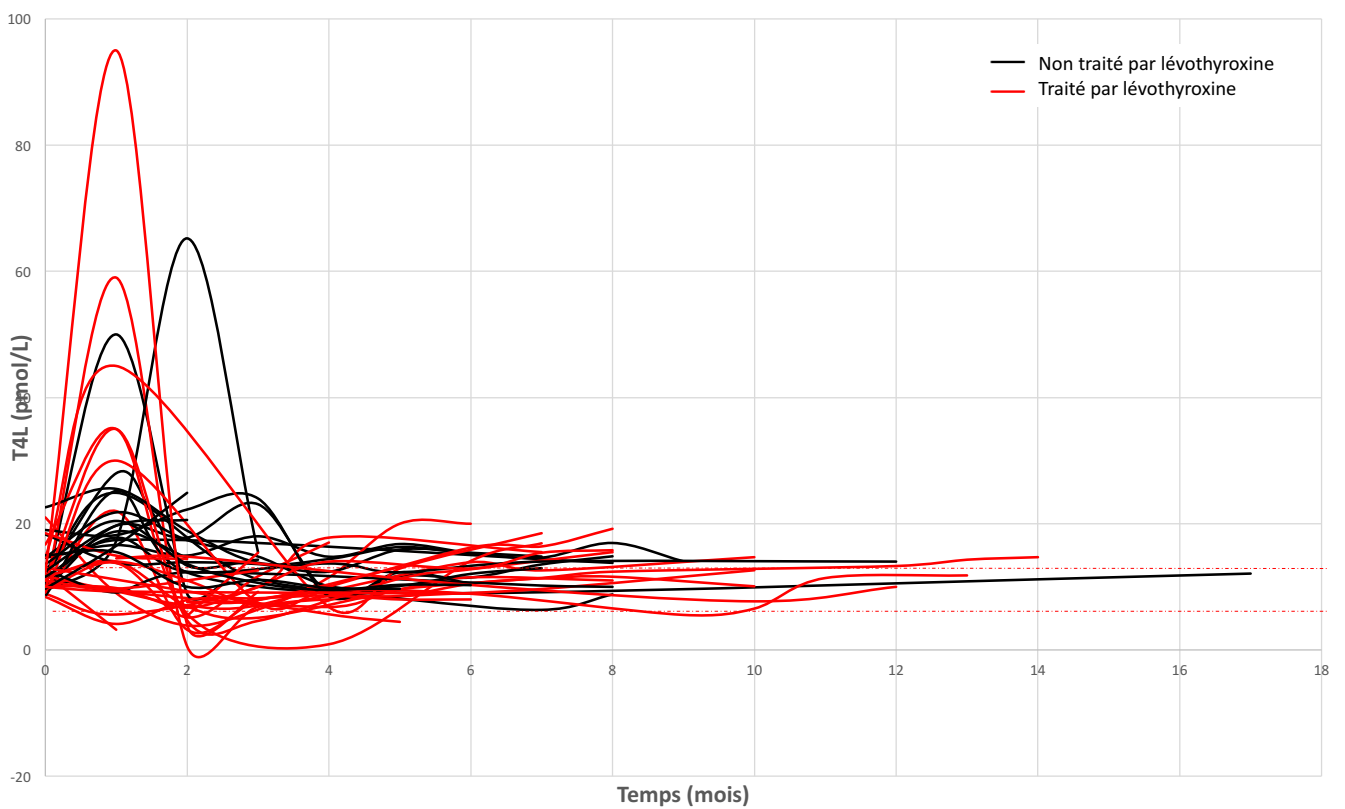


Figure 15 : Evolution de la T4L en fonction du temps

2.3 Mécanismes des dysthyroïdies

2.3.1 Les anticorps antithyroïdiens

Concernant les **anticorps anti-thyropéroxydase (TPO)** :

Parmi les 15 patients avec **une hypothyroïdie isolée**, 3 patients avaient des anticorps anti-TPO positifs sur 6 prélevés soit 50% (9 données manquantes).

La présence d'anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques n'était pas connue.

La concentration moyenne des anticorps anti-TPO était de 472,5 +/- 531 U/mL.

Parmi les 14 patients avec **une thyrotoxicose isolée**, 1 seul patient avait des anticorps anti-TPO positifs (25 U/mL) sur les 10 prélevés soit 10% (4 données manquantes).

Les anticorps baseline n'étaient pas disponibles.

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose biphasique**, 8 patients avaient des anticorps anti-TPO positifs sur les 13 prélevés soit 61,5% (une seule donnée manquante) :

- Chez 2/8 patients les anticorps anti-TPO sont apparus après le début de l'ICPi.

- Chez 3/8 patients les anticorps anti-TPO étaient déjà positifs avant l'ICPi :

- ils ont augmenté chez un patient (26 à 356 U/mL)

- ils sont restés très élevés chez le 2^{ème} patient (1000 U/mL)

- ils ont diminué chez le 3^{ème} patient (81 à 41 U/mL).

- Chez 3/8 patients le statut pré-thérapeutique n'était pas connu.

La concentration moyenne des anticorps anti-TPO était de 450 +/- 391 U/mL.

Ces résultats sont illustrés par le tableau suivant.

	Anticorps anti TPO dosés		Anticorps anti TPO non dosés
	Anti TPO +	Anti TPO -	
Hypothyroïdie isolée n = 15	3/6	3/6	9/15
Thyrotoxicose isolée n = 14	1/10	9/10	4/14
Thyroïdite biphasique n = 14	8/13	5/13	1/14

Tableau 9 : Anticorps anti-thyropéroxydase selon le profil de dysthyroïdie

Concernant les **anticorps anti-thyroglobuline (TG)** :

Parmi les 15 patients avec une **hypothyroïdie isolée**, 2 patients sur 4 avaient des anticorps anti-TG positifs soit 50% (11 données manquantes).

Les anticorps étaient dosés à 7 U/mL et 330 U/mL.

Leur statut pré-thérapeutique n'était pas connu.

Chez ces deux patients, les anticorps anti-TPO étaient aussi positifs.

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose isolée**, 3 patients avaient des anticorps anti-TG positifs sur 10 prélevés soit 30% (4 données manquantes).

Les anticorps étaient dosés à 168 U/mL, 23 U/mL et 9 U/mL.

Leur statut pré-thérapeutique n'était pas connu.

Aucun de ces trois patients n'avait d'anticorps anti-TPO positifs associés.

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose biphasique**, 8 avaient des anticorps anti-TG positifs sur 10 prélevés soit 80 % (4 données manquantes) :

- Chez 3/8 patients, les anticorps sont apparus après le début de l'immunothérapie.

- Chez 2/8 patients la concentration des anticorps a augmenté au moment de la dysthyroïdie (de 5 à 220 U/mL et de 27 à 2000 U/mL).

- Chez 3/8 patients le statut pré-thérapeutique n'était pas connu.

La concentration moyenne des anticorps anti-TG était de 659 +/- 1066 U/mL.

6 de ces 8 patients avaient des anticorps anti-TPO également positifs.

Les résultats sont illustrés dans le tableau suivant.

	Anticorps anti TG dosés		Anticorps anti TG non dosés
	Anti TG +	Anti TG -	
Hypothyroïdie isolée n = 15	2/4	2/4	11/15
Thyrotoxicose isolée n = 14	3/10	7/10	4/14
Thyroïdite biphasique n = 14	8/10	2/10	4/14

Tableau 10 : Anticorps anti-thyroglobuline selon le profil de dysthyroïdie

Concernant les anticorps **anti-récepteur de la TSH** :

Deux patients ont présenté des anticorps anti-récepteur de la TSH faiblement positifs au diagnostic.

- Le premier patient avait des anticorps anti-récepteur de la TSH positifs à 6,2 U/L. Celui-ci a développé une thyrotoxicose puis une hypothyroïdie de grade 2. Les anticorps anti-

thyropéroxydase et anti-thyroglobuline étaient fortement positifs à 570 U/mL et 192 U/mL respectivement. Les anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques n'avaient pas été dosés.

- Le deuxième patient avait des anticorps anti-récepteur de la TSH positifs à 5,8 U/L. Il a développé une thyrotoxicose isolée de grade 2 symptomatique avec un amaigrissement. Les anticorps anti-thyropéroxydase étaient négatifs et les anticorps anti-thyroglobuline positifs à 23 U/mL. Les anticorps antithyroïdiens n'avaient pas été dosés en pré-thérapeutique. L'échographie thyroïdienne ne retrouvait pas d'anomalie et le bilan thyroïdien s'est normalisé spontanément.

Au total :

- En cas d'hypothyroïdie isolée les anticorps antithyroïdiens sont positifs dans 50% des cas (anti-TPO+ : 50% ; anti-TG+ : 50%).
- En cas de thyrotoxicose biphasique les anticorps antithyroïdiens sont majoritairement positifs (anti-TPO+ : 61,5% ; anti-TG+ : 80%).
- En cas de thyrotoxicose isolée : les anticorps antithyroïdiens sont majoritairement négatifs (anti-TPO- : 90% ; anti-TG- : 70%).
- Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont rarement positifs.

2.3.2 Imageries thyroïdiennes réalisées

Parmi les 15 patients avec une **hypothyroïdie isolée** :

3/15 patients ont eu une échographie thyroïdienne :

- 1/3 présentait une thyroïde normale.
1/1 n'a pas eu d'autre examen d'imagerie thyroïdienne.
- 2/3 présentaient un aspect de thyroïdite.
2/2 n'ont pas eu d'autres examens d'imagerie thyroïdienne.

Ces résultats sont illustrés par la figure suivante.

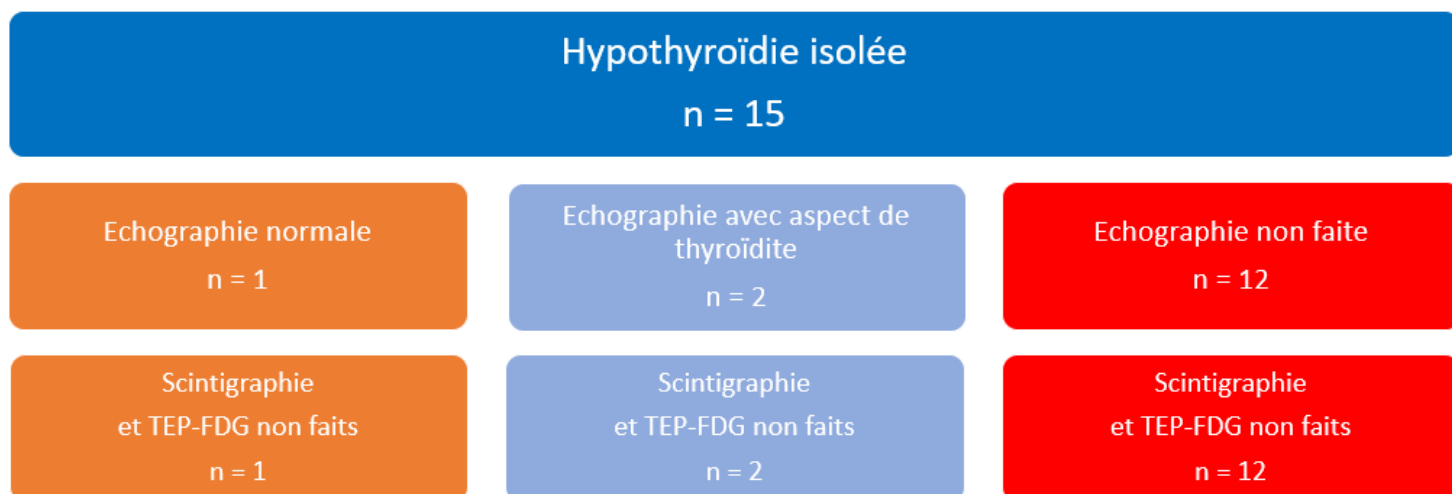


Figure 16 : Imageries des patients avec une hypothyroïdie isolée

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose isolée** :

7/14 patients ont eu une échographie thyroïdienne :

- 3/7 présentaient une échographie normale.
 - 1/3 présentait une scintigraphie thyroïdienne blanche.
 - 2/3 n'ont pas eu d'autres examens d'imagerie thyroïdienne.
- 4/7 présentaient des thyroïdes nodulaires.
 - 4/4 n'ont pas eu d'autres examens d'imagerie thyroïdienne.

7/14 patients n'ont pas eu d'échographie thyroïdienne :

- 1/7 a eu une scintigraphie thyroïdienne blanche.
- 6/7 n'ont eu aucun examen d'imagerie thyroïdienne.

Ces résultats sont illustrés par la figure suivante.

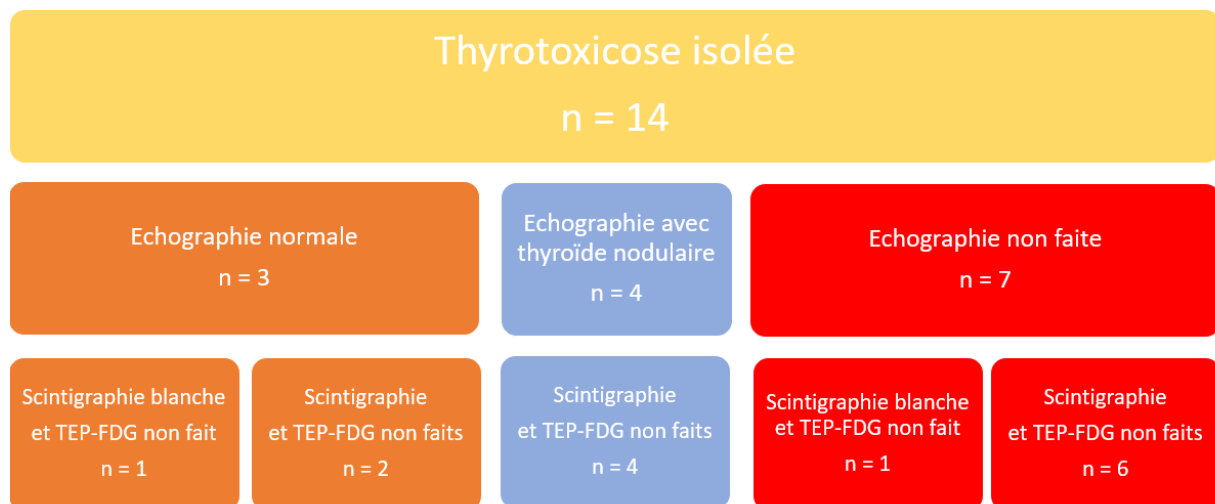


Figure 17 : Imageries thyroïdiennes des patients avec thyrotoxicose isolée

Parmi les 14 patients avec une **thyroïdite biphasique** :

5/14 patients ont eu une échographie thyroïdienne :

- 3/5 présentaient une thyroïde nodulaire :
 - 1/3 a eu une scintigraphie thyroïdienne montrant un nodule toxique associé à un parenchyme thyroïdien hypofixant.
 - 2/3 n'ont pas eu d'autres imageries thyroïdiennes.
- 2/5 présentaient une thyroïdite associée à des nodules thyroïdiens.
 - 1/2 a eu une scintigraphie thyroïdienne qui était blanche et le TEP-FDG de ce même patient montrait une thyroïde hypermétabolique de manière diffuse.
 - 1/2 n'a pas eu d'autre examen d'imagerie thyroïdienne.

9/14 patients n'ont pas eu d'échographie thyroïdienne :

-1/9 a eu une scintigraphie thyroïdienne blanche avec un TEP-FDG réalisé au même moment ne retrouvant pas d'hypermétabolisme thyroïdien.

-8/9 n'ont eu aucun examen d'imagerie thyroïdienne.

Ces résultats sont illustrés par la figure suivante.

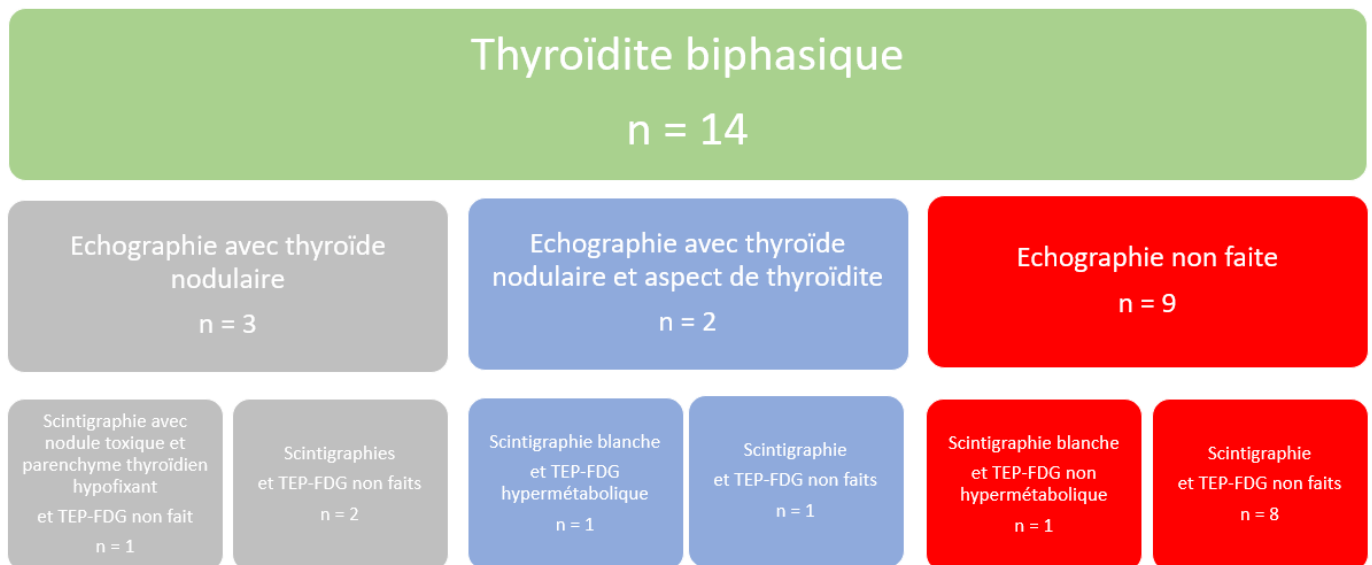


Figure 18 : Imagerie thyroïdienne des patients avec une thyroïdite biphasique

Au total :

- Peu d'examens d'imagerie ont été réalisés.
- Les imageries réalisées sont évocatrices d'un mécanisme de thyroïdite.
- Les examens d'imagerie réalisés modifient rarement la prise en charge des dysthyroïdies.

2.4 Facteurs prédictifs

2.4.1 Age et sexe

Parmi les 43 patients avec une dysthyroïdie, 26 étaient des hommes soit 60,5%. Aucune différence significative n'a été observée entre le nombre d'hommes et de femmes atteints d'une dysthyroïdie ($p=0,39$). L'âge moyen était de 60,6 ans +/- 15,4 ans. En revanche, l'âge moyen des hommes (65,9 ans) était significativement plus élevé que celui des femmes (52,6 ans) ($p=0,008$).

THYROIDITE (n = 43)	
Hommes (%)	26 (60,5%)
Femmes (%)	17 (39,5%)
Age moyen (ans)	60,6 +/- 15,4
Age moyen hommes (ans)	65,9 +/- 12,4
Age moyen femmes (ans)	52,6 +/- 16,6

p=0,39

p=0,008

Tableau 11 : Population des patients atteints d'une dysthyroïdie

Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre d'hommes et de femmes, ni concernant l'âge moyen total dans chaque sous-groupe. En revanche, l'âge moyen des femmes était significativement plus faible que celui des hommes dans le sous-groupe thyrotoxicose isolée, et même si cela n'était pas significatif dans les autres sous-groupes, on observe une tendance.

	Effectif Hommes/Femmes	Age moyen Hommes/Femmes (ans)	Effectif total	Age moyen total (ans)
Hypothyroïdie isolée	8/7 (p= 0,27)	68,8 / 57,4 (p= 0,14)	15	63,5
Thyrotoxicose isolée	9/5 (p= 0,78)	65,1 / 46,3 (p= 0,04)	14	58,4
Thyroïdite biphasique	9/5 (p= 0,78)	64,2 / 52 (p= 0,29)	14	59,8

p=0,41

p=0,82

p=0,49

Tableau 11 : Répartition Hommes/Femmes et moyenne d'âge par profil de dysthyroïdie

2.4.2 Traitement antérieur par ICPI

7/43 soit 16,3% des patients avaient déjà été traités par ICPI antérieurement.

2.4.3 Anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques

Les anticorps antithyroïdiens n'ont pas été dosés systématiquement en pré-thérapeutique. Les données sont disponibles chez 10/43 patients pour les anticorps anti-TPO et anti-TG et chez 9/43 patients pour les anticorps anti-récepteur de la TSH.

Les résultats sont illustrés par le tableau ci-dessous.

	Positifs	Négatifs	Non réalisés
Anticorps anti TPO pré-thérapeutiques	3/10	7/10	33/43
Anticorps anti TG pré-thérapeutiques	2/10	8/10	33/43
Anticorps anti R TSH pré-thérapeutiques	0/9	9/9	34/43

Tableau 12 : Anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques

Au total :

- Le sexe n'est pas un facteur prédictif de dysthyroïdie ($p=0,39$).
- Les femmes atteintes de dysthyroïdies sont plus jeunes que les hommes ($p=0,008$).
- Un traitement par ICPI antérieur ne semble pas être un facteur prédictif de dysthyroïdie.
- Les données manquantes ne nous permettent pas de conclure sur la présence d'anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques comme facteur prédictif.

2.5 Sévérité des dysthyroïdies

2.5.1 Grades des dysthyroïdies

42/43 (97,6%) des dysthyroïdies étaient de grade 1 ou 2 dont seulement 13/42 (31%) symptomatiques.

La répartition des grades par profil de dysthyroïdie est illustrée par le tableau ci-dessous.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Hypothyroïdie isolée n= 15	2/15	12/15 Dont 4/12 symptomatiques	1/15
Thyrotoxicose isolée n= 14	9/14	5/14 Dont 5/5 symptomatiques	0/14
Thyroïdite biphasique n=14	2/14	12/14 Dont 4/12 symptomatiques	0/14

Tableau 13 : Grades des dysthyroïdies

Les dysthyroïdies de grade 3 sont rares.

La seule patiente avec une dysthyroïdie de grade 3 est Mme G. 65ans. Elle était traitée par nivolumab en 2^{ème} ligne thérapeutique depuis le 20/06/2016 pour un CBNPC métastatique. Après quatre cures de nivolumab en aout 2016, une progression non équivoque des métastases hépatiques était constatée. En septembre 2016, elle est hospitalisée pour une altération de l'état général associée à une constipation. La TSH lors de cette hospitalisation est augmentée à 109 mU/mL avec une T4L indosable, les anticorps anti-thyroperoxydase étaient positifs à 97 U/mL, les anticorps anti-thyroglobuline étaient négatifs ainsi que les anticorps anti-récepteur de la TSH.

Le bilan thyroïdien pré-thérapeutique objectivait une TSH un peu diminuée à 0,168 mU/mL et une T4L normale à 12,11 pmol/L. Les anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques n'ont pas été dosés. Aucune imagerie thyroïdienne n'a été réalisée ni de TEP-FDG pour le suivi de sa maladie tumorale. La patiente a été traitée par lévothyroxine 75 µg/j. Le traitement par nivolumab a été arrêté devant la progression hépatique. La troisième ligne de chimiothérapie n'a pas pu être débutée à cause de l'altération de l'état général et la patiente est décédée rapidement des suites de la maladie.

2.5.2 Toxicités associées

Parmi les 15 patients avec **une hypothyroïdie isolée** :

- 2/15 ont présenté une hypothyroïdie grade 1 sans EIIM associé et l'ICPi a été poursuivie.
- 12/15 avaient une hypothyroïdie grade 2 et l'ICPi a pu être poursuivie.
 - 2/12 ont eu un vitiligo associé.
 - 1/12 a eu une pancréatite grade 1.
 - 2/12 ont eu des hépatites grade 1.
 - 7/12 n'ont eu aucun EIIM associé.
- 1/15 a eu une hypothyroïdie grade 3 et l'ICPi a été arrêté définitivement.

Les résultats sont illustrés par la figure suivante.

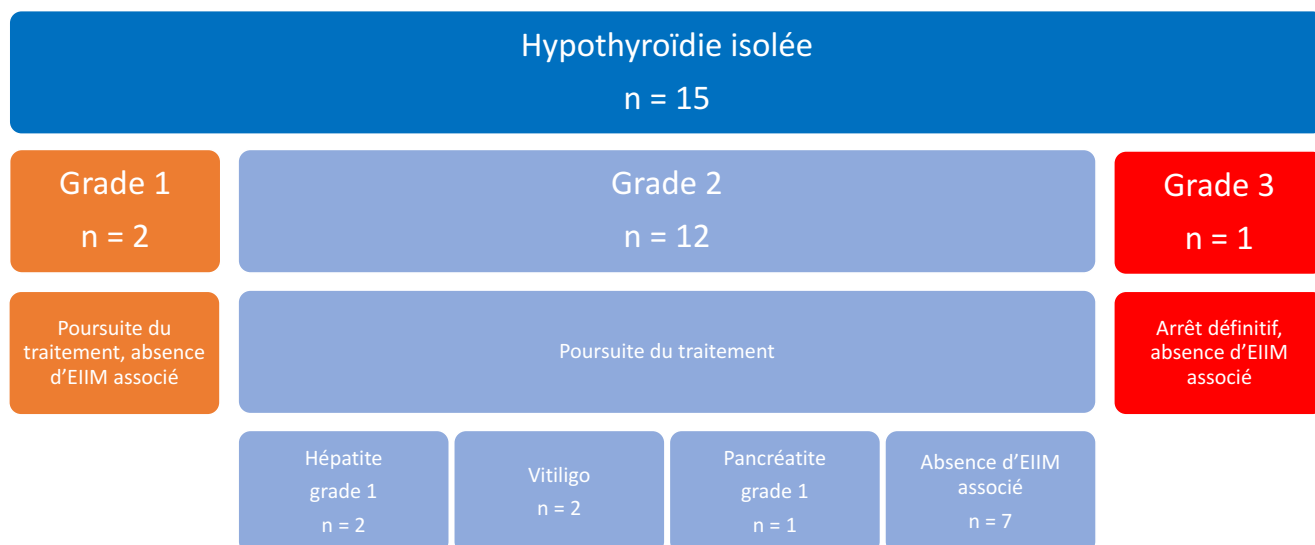


Figure 19 : Grade et toxicités associées des patients avec une hypothyroïdie isolée

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose isolée** :

- 9/14 patients ont développé une thyrotoxicose grade 1 :
 - 7/9 ont pu poursuivre l'ICPi et n'ont pas eu d'EIIM associé.
 - 1/9 a suspendu l'ICPi du fait d'EIIM associés multiples avec une colite, une toxidermie et une hépatite dont les grades n'étaient pas précisés.
 - 1/9 a présenté une thyrotoxicose après la fin de l'ICPi et ne présentait pas d'EIIM associé.
- 5/14 patients ont développé une thyrotoxicose grade 2.
 - 4/5 ont poursuivi l'ICPi et n'ont pas eu d'EIIM associé.
 - 1/5 a présenté une thyrotoxicose après la fin de l'ICPi et n'a pas eu d'EIIM associé.

Les résultats sont illustrés par la figure suivante.

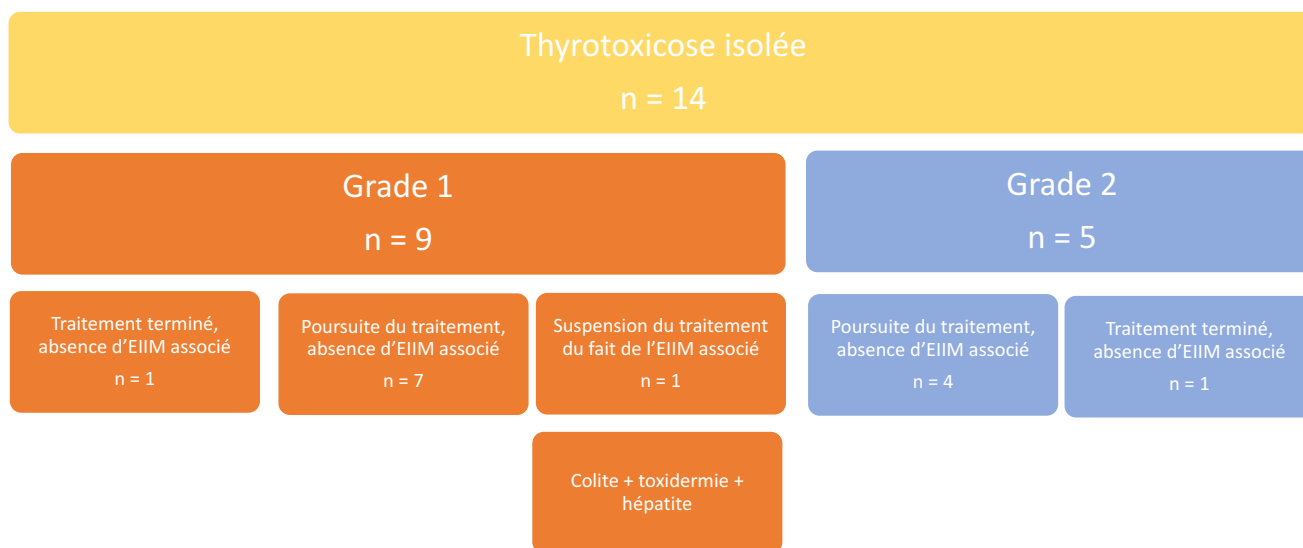


Figure 20 : Grade des thyroïdites et toxicités associées des patients avec une thyrotoxicose isolée

Parmi les 14 patients avec **une thyroïdite biphasique** :

- 2/14 avaient une thyroïdite grade 1 sans EIIM associé et leur traitement par ICPi a pu être poursuivi.
- 12/14 avaient une thyroïdite grade 2 :
 - 2/12 ont dû arrêter définitivement l'ICPi du fait d'EIIM associés. Il s'agissait d'hépatites grade 3 dans les deux cas.
 - 1/12 a dû suspendre l'ICPi du fait d'une pancréatite grade 2.
 - 9/12 ont pu poursuivre l'ICPi :
 - 6/9 n'ont pas développé d'autres EIIM.
 - 1/9 a eu une hépatite grade 2.
 - 1/9 a eu un vitiligo.
 - 1/9 a eu une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) de grade non précisé.

Ces résultats sont illustrés par la figure suivante.

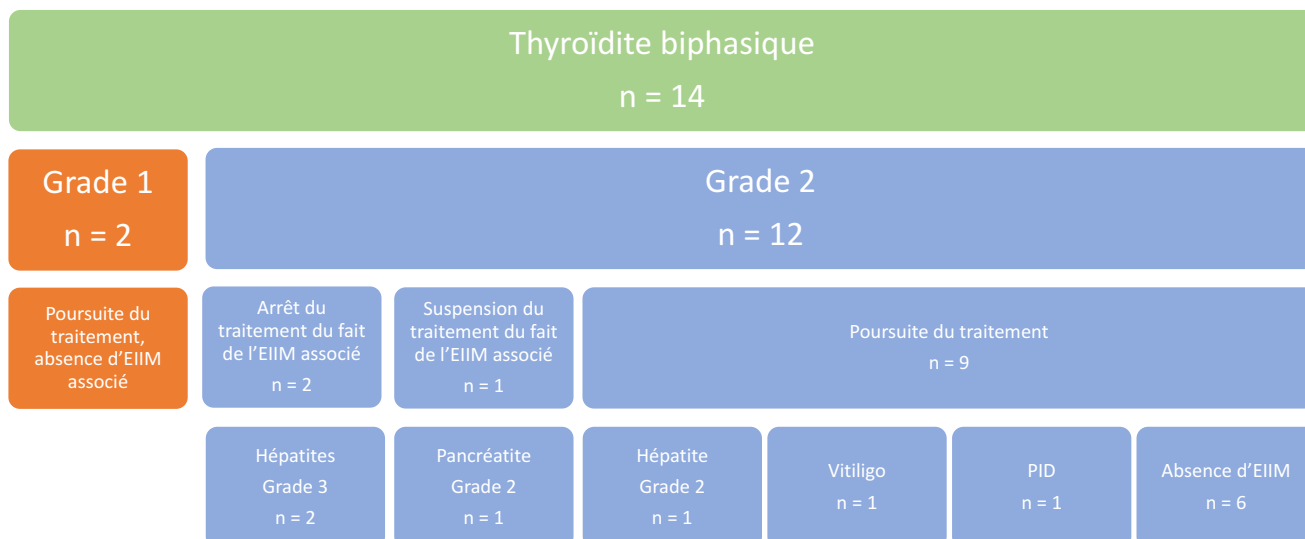


Figure 21 : Grade et toxicités associées des patients avec thyroïdite biphasique

Au total :

- Les dysthyroïdies sont essentiellement de grade 1 et 2 (97,6%) et rarement symptomatiques (31%).
- Elles ne sont jamais la cause de l'arrêt de l'ICPi.

2.6 Prise en charge diagnostique et thérapeutique

2.6.1 Modalités de dépistage

Le pourcentage de bilans biologiques utiles au diagnostic d'hypothyroïdie est de 11%.

Les résultats sont détaillés par le tableau suivant.

Cancers	n : dysthyroïdies	n : bilans biologiques de dépistage	n : bilans biologiques ayant mis en évidence une hypothyroïdie	% de bilans biologiques utiles au diagnostic d'hypothyroïdie
MM	22	145	14	9,6%
CBNPC	8	48	5	10,4%
CRCC	5	34	3	8,8%
CE	5	19	4	21%
MH	2	14	2	14%
CU	1	6	1	16%

MM: mélanome métastatique

CBNPC: carcinome bronchique non à petites cellules

CRCC: carcinome rénal à cellule claire

CE: carcinome épidermoïde

MH: maladie de hodgkin

CU: carcinome urothélial

Tableau 14 : Bilans de dépistage utiles au diagnostic d'hypothyroïdie

2.6.2 Prise en charge thérapeutique des dysthyroïdies

Parmi les 15 patients avec une **hypothyroïdie isolée** :

-0/15 ont eu besoin d'un traitement symptomatique.

-13/15 (86,6%) ont eu besoin d'une supplémentation hormonale par lévothyroxine.

-2/15 (13,4%) n'ont eu besoin d'aucun traitement.

Parmi les 14 patients avec une **thyrotoxicose isolée** :

-3/14 (21,4%) ont eu besoin d'un traitement symptomatique

-11/14 (78,6%) n'ont eu besoin d'aucun traitement.

Parmi les 14 patients avec une **thyroïdite biphasique** :

Durant la phase de thyrotoxicose :

-1/14 (7,2%) a eu besoin d'un traitement symptomatique

-13/14 (92,8%) n'ont eu besoin d'aucun traitement

Durant la phase d'hypothyroïdie :

-11/14 (78,6%) ont eu besoin d'une supplémentation hormonale par lévothyroxine.

-3/14 (21,4%) n'ont eu besoin d'aucun traitement.

Le traitement par lévothyroxine (lorsqu'il a été nécessaire) a été débuté à 13,2 +/- 9 semaines du début de l'ICPi.

Ces résultats sont illustrés par le tableau.

	Traitements spécifiques	Traitements symptomatiques
Hypothyroïdie isolée n = 15	Aucun traitement : 2/15 Supplémentation Lévothyroxine : 13/15	Aucun traitement : 15/15
Thyrotoxicose isolée n = 14	Aucun traitement : 14/14	Aucun traitement : 11/14 Bêta-bloquant : 2/14 Benzodiazépine : 1/14
Thyroïdite biphasique n = 14	Aucun traitement : 3/14 Supplémentation Lévothyroxine seule : 8/14 ATS puis Lévothyroxine : 2/14 Corticothérapie + ATS puis Lévothyroxine : 1/14	Aucun traitement : 13/14 Bêta-bloquant : 1/14

Tableau 15 : Prise en charge thérapeutique selon le profil de dysthyroïdie

Au total :

- Les hypothyroïdies nécessitent dans la majorité des cas (82,7%) une supplémentation hormonale.
- Les hypothyroïdies ne nécessitent jamais de traitement symptomatique.
- Les thyrotoxicoses nécessitent rarement de traitement par ATS (11%) ou une corticothérapie (3,5%).
- Les thyrotoxicoses nécessitent rarement un traitement symptomatique (9%).

2.7 Devenir hormonal

On compte 19/43 (44%) dysthyroïdies de résolution spontanée dont :

- 14/19 (73,7%) thyrotoxicoses isolées
- 2/19 (10,5%) hypothyroïdies isolées
- 3/19 (15,8%) thyroïdites biphasiques.

On compte 24/43 (56%) dysthyroïdies définitives dont :

- 13/24 (54%) hypothyroïdies isolées.
- 11/24 (46%) thyroïdites biphasiques.

Ces résultats sont illustrés par la figure suivante et mis en parallèle avec la présence d'anticorps anti-thyropéroxydase.

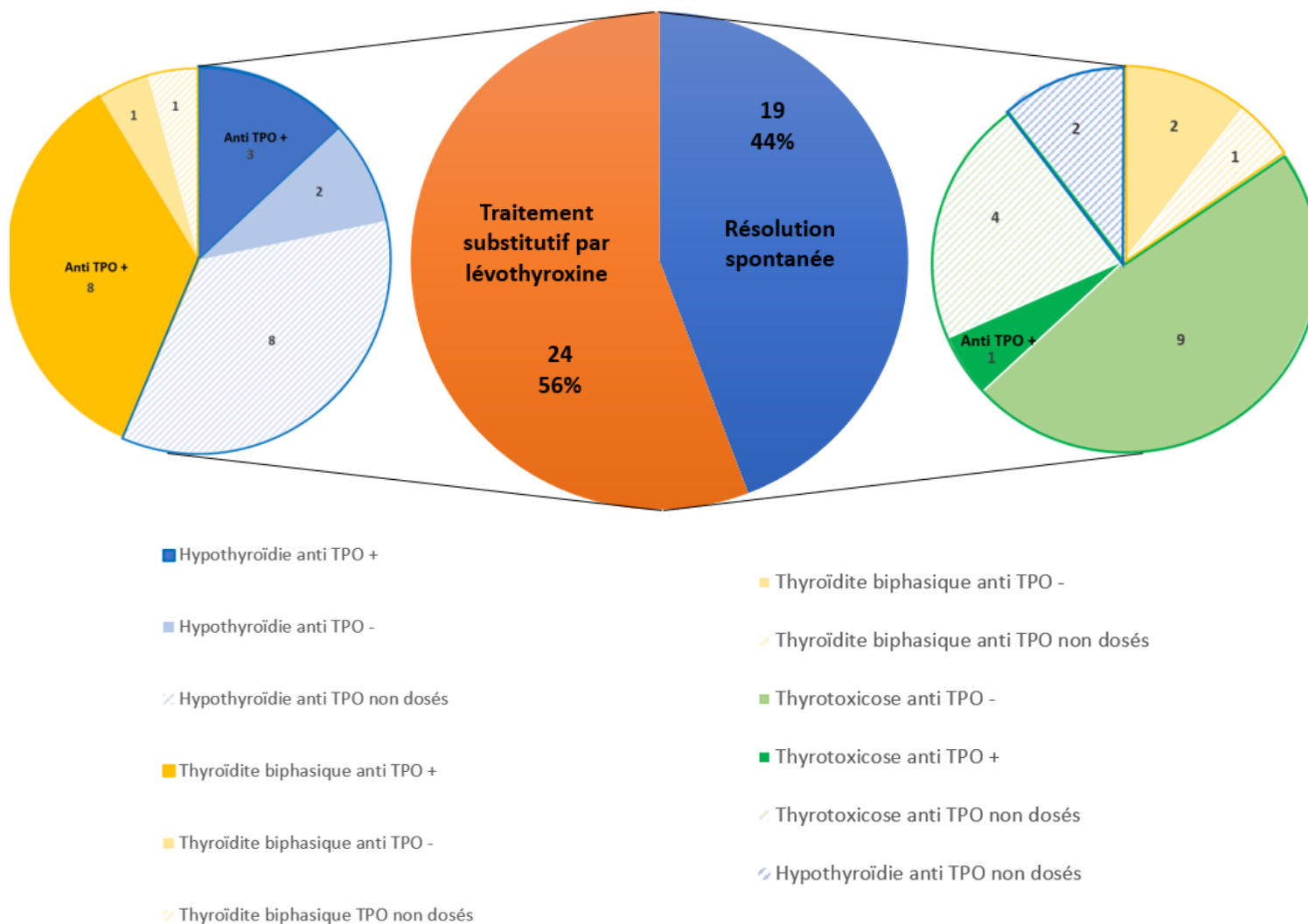


Figure 22 : Devenir des dysthyroïdies et présence d'anticorps anti-TPO

Au total :

- Les dysthyroïdies résolutes sont principalement des thyrotoxicoses isolées avec des anticorps anti-TPO négatifs.
- Les dysthyroïdies non résolutes sont principalement des hypothyroïdies faisant suite ou non à une phase de thyrotoxicose avec des anticorps anti-TPO positifs.

Les 24 patients avec une hypothyroïdie définitive ont été suivis pendant 14,9 +/- 8,9 mois et étaient toujours traités par lévothyroxine aux dernières nouvelles.

Concernant leur supplémentation hormonale :

84% des patients étaient traités par une dose journalière $\geq 50 \mu\text{g}$.

Parmi les 24 patients traités par lévothyroxine, 16/24 (67%) ont arrêté l'ICPi et l'hypothyroïdie était persistante malgré l'arrêt.

Les doses de lévothyroxine aux dernières nouvelles sont illustrées par la figure suivante.

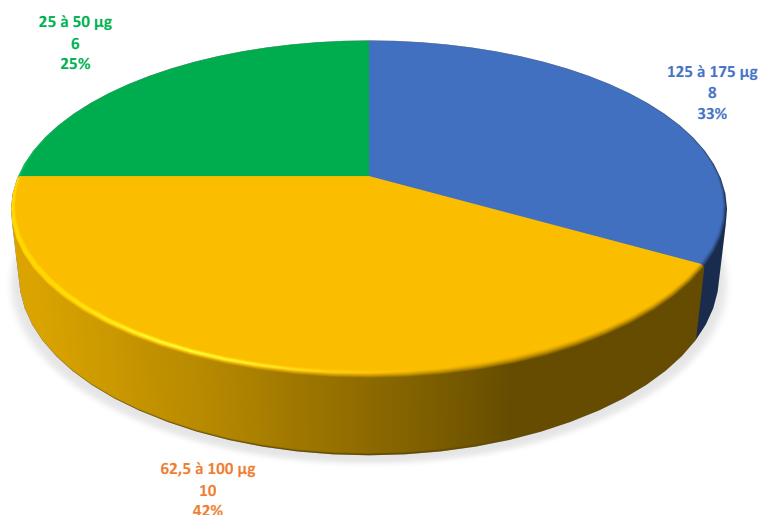


Figure 23 : Doses de lévothyroxine aux dernières nouvelles

Les dosages de TSH réalisés lors des suivis sont illustrés par les figures suivantes.

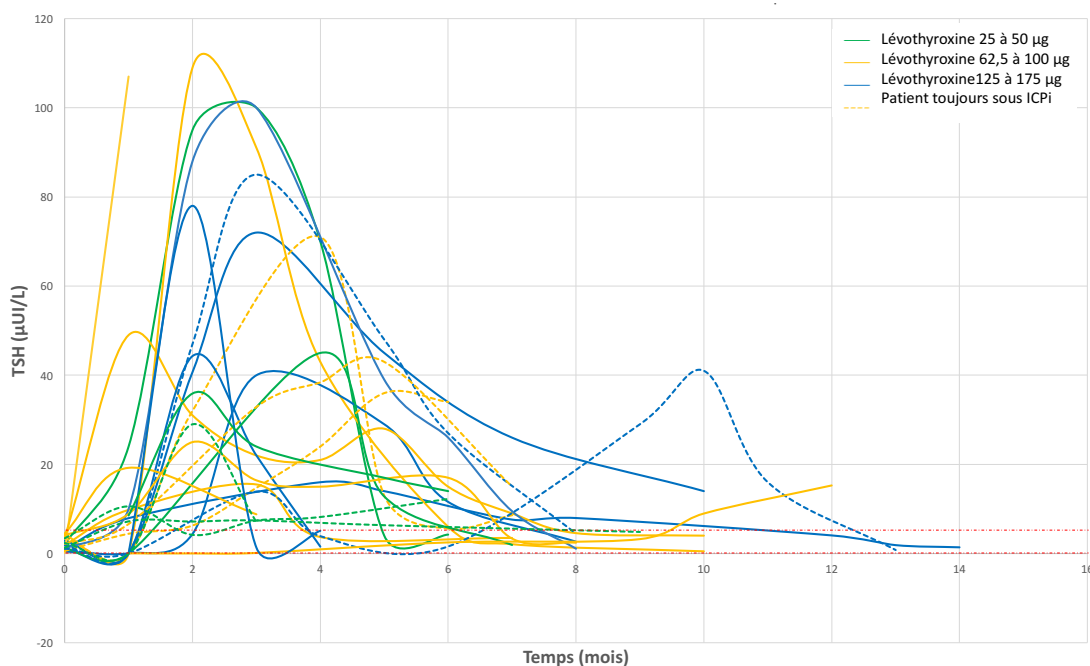


Figure 24 : Suivi de la TSH chez les patients traités par lévothyroxine

Au total :

- **84% des patients traités ont une dose de lévothyroxine $\geq 50\mu\text{g}/\text{j}$ au terme d'un suivi prolongé de 14,9 +/- 8,9 mois.**
- **Malgré l'arrêt de l'ICPi chez 67% des patients avec une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine, le traitement hormonal n'a pas pu être arrêté.**
- **Le suivi n'est pas standardisé mais les TSH de suivi des patients traités par lévothyroxine sont dans la norme ou élevées en faveur d'un besoin en lévothyroxine pour restaurer une euthyroïdie.**

2.8 Devenir tumoral

2.8.1 Mélanome métastatique

Les réponses tumorales aux ICPi des 22 patients qui ont présenté une dysthyroïdie lors du traitement pour un mélanome métastatique sont rapportées :

Parmi les 3/22 patients traités par anticorps anti-CTLA-4 :

- 1/3 patient présentait une réponse partielle de 49 mois.
- 1/3 patient présentait une stabilisation de 5 mois.
- 1/3 patient progressait malgré le traitement.

Parmi les 14/22 patients traités par anticorps anti-PD1 :

- 2/14 patients présentaient une réponse complète moyenne de 20,5 mois (de 20 à 21 mois).
- 4/14 patients présentaient une réponse partielle moyenne de 16 mois (de 11 à 20 mois).
- 6/14 patients présentaient une stabilisation moyenne de 13,8 mois (de 6 à 28 mois).
- 2/14 patients progressaient malgré le traitement.

Parmi les 5/22 patients traités pas double immunothérapie (anti-PD1 et anti-CTLA-4) :

- 3/5 patients présentaient une stabilisation moyenne de 6,6 mois (de 3 mois à 9 mois).
- 2/5 patients progressaient malgré le traitement.

Ces résultats sont illustrés par le tableau suivant.

Mélanome n=22	Réponse tumorale complète (min-max)	Réponse tumorale partielle (min-max)	Stabilisation tumorale (min-max)	Progression tumorale	Suivi moyen (min-max)
Traités par anti CTLA-4 3/22	0/3	1/3 49 mois	1/3 5 mois	1/3	28,2 mois (17,3-49,2)
Traités par anti PD1 14/22	2/14 20,5 mois (20-21)	4/14 16 mois (11-20)	6/14 13,8 mois (6-28)	2/14	18,9 mois (17-40)
Traités par anti PD1 + CTLA-4 5/22	0/5	0/5	3/5 6,6 mois (3-9)	2/5	6,6 mois (2,1-11,6)

Tableau 16 : Réponses tumorales des dysthyroïdies traitées pour un mélanome métastatique

2.8.2 Cancer bronchique non à petites cellules

Les réponses tumorales aux ICPI des 8 patients qui ont présenté une dysthyroïdie lors du traitement pour un CBNPC sont rapportées :

Parmi les 7/8 patients traités par anticorps anti-PD1 :

- 5/7 patients présentaient une réponse partielle moyenne de 10,2 mois (de 5 à 15 mois).
- 1/7 patient présentait une stabilisation moyenne de 7 mois.
- 1/7 patient progressait malgré le traitement.

Le patient traité par anticorps anti-PD-L1 a présenté une stabilisation de 8 mois.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau suivant.

CBNPC n = 8	Réponse tumorale complète (min-max)	Réponse tumorale partielle (min-max)	Stabilisation tumorale (min-max)	Progression tumorale	Suivi moyen (min-max)
Traités par anti PD1 7/8	0/7	5/7 10,2 mois (5-15)	1/7 7 mois	1/7	13,9 mois (3,8-15,8)
Traités par anti PD-L1 1/8	0/1	0/1	1/1 8 mois	0/1	8 mois

Tableau 17 : Réponses tumorales moyennes des dysthyroïdies traitées pour un cancer bronchique non à petites cellules

2.9 Etats aux dernières nouvelles

2.9.1 Ensemble des dysthyroïdies

À la fin du recueil de données en octobre 2017, les 43 patients avec une dysthyroïdie ont été suivis pendant 14,5 +/- 9,9 mois.

Parmi ces 43 patients, 36 soit 83,7% étaient toujours vivants :

- 5/36 patients étaient stables sur le plan tumoral.
- 12/36 présentaient une réponse tumorale.
- 17/36 progressaient sur le plan tumoral.
- Pour 2/36 patients, ces données n'étaient pas disponibles aux dernières nouvelles.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau suivant.

Dysthyroïdies n = 43	
Patients toujours vivants	36/43 (83,7%) Stables : 5/36 Répondeurs : 12/36 Progresseurs : 17/36 NSP : 2/36

Tableau 18 : Etats aux dernières nouvelles des patients atteints de dysthyroïdies

2.9.2 Dysthyroïdies traitées par lévothyroxine

À la fin du recueil de données en octobre 2017, les 24 patients avec une dysthyroïdie traitée par lévothyroxine ont été suivis pendant 14,9 +/- 8,9 mois.

Parmi ces 24 patients, 22 soit 91,6% étaient toujours vivants aux dernières nouvelles :

- 4/22 patients étaient stables sur le plan tumoral.
- 8/22 patients présentaient une réponse tumorale.
- 9/22 patients progressaient sur le plan tumoral.
- Pour 1/22 patients ces données n'étaient pas disponibles.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau suivant.

Dysthyroïdies traitées par Levothyroxine n = 24	
Patients toujours vivants	22/24 (91,6%) Stables 4/22 Répondeurs 8/22 Progresseurs 9/22 NSP 1/22

Tableau 19 : Etats aux dernières nouvelles des dysthyroïdies traitées par lévothyroxine

2.10 Cas cliniques intéressants

2.10.1 Une thyroïdite de découverte fortuite au TEP-FDG

Madame A. est une patiente de 27 ans qui a été traitée en 3^{ème} ligne thérapeutique par nivolumab pour une maladie de Hodgkin réfractaire à la première chimiothérapie par adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine puis à la deuxième chimiothérapie par brentuximab vedotin et bendamustine.

Après trois cures de nivolumab, soit 12 semaines après le début du traitement, le TEP-FDG de contrôle mettait en évidence une réponse complète de la maladie. Il mettait aussi en évidence un hypermétabolisme diffus thyroïdien.

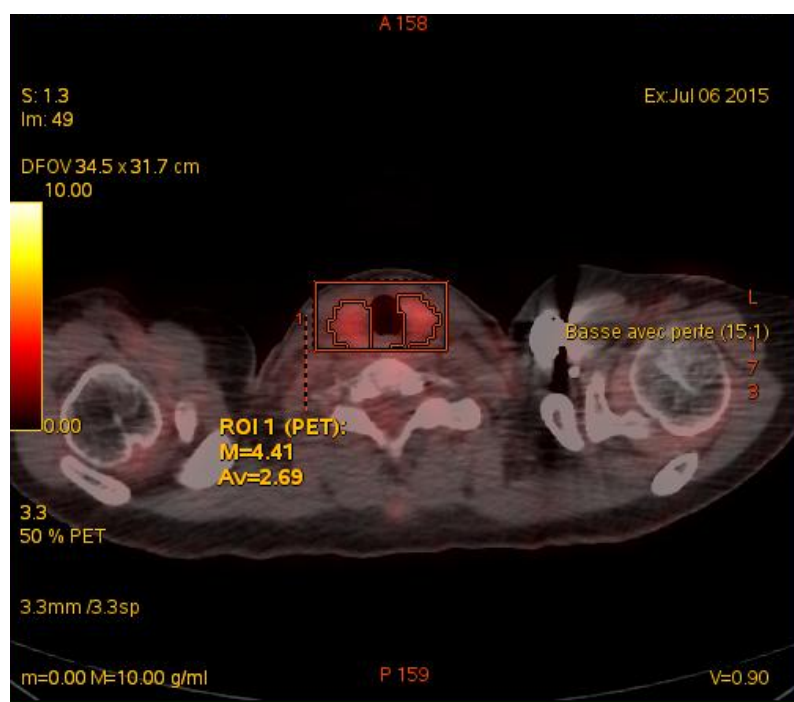


Figure 25 : Hypermétabolisme thyroïdien au TEP-FDG

Elle ne présentait aucun symptôme clinique de dysthyroïdie. Son bilan thyroïdien montrait une TSH diminuée à 0,06 mUI/L avec une T4L dans la norme à 14 pmol/L. En pré-thérapeutique la TSH était dans les limites de la normale à 0,45 mUI/L avec une T4L normale à 11 pmol/L. Les anticorps anti-thyroperoxydase qui étaient positifs en pré-thérapeutique à 81 U/mL étaient dosés à 41 U/mL après 12 semaines de traitement. Les anticorps anti-thyroglobuline étaient quant à eux négatifs. Les anticorps anti-récepteur de la TSH n'ont pas été dosés.

L'échographie thyroïdienne mettait en évidence une thyroïde augmentée de taille, hétérogène et hypervascularisée. Un nodule de 11 mm était identifié dans le lobe droit.

La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 121 était blanche. Le dernier scanner injecté avait été réalisé 17 semaines auparavant. La patiente avait un suivi morphologique par TEP-FDG.

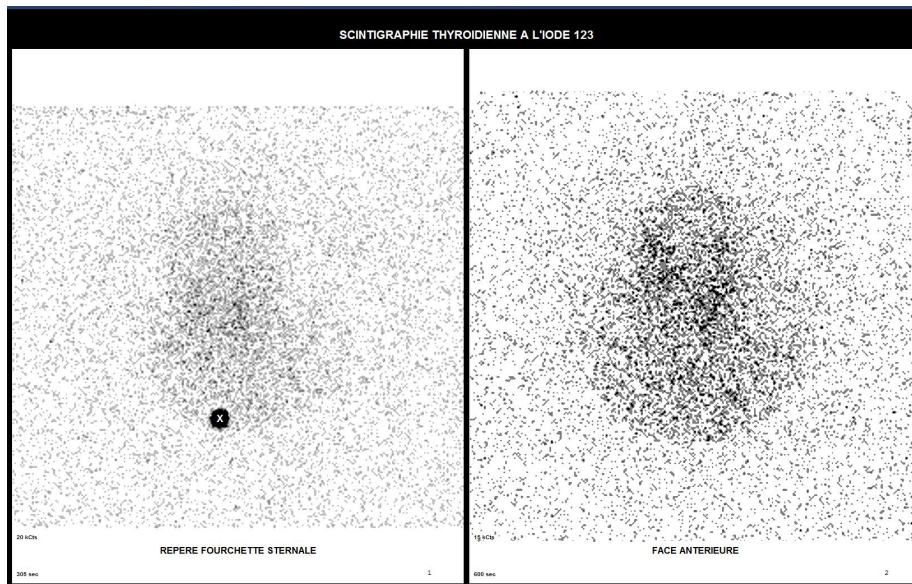


Figure 26 : Scintigraphie thyroïdienne blanche

Le bilan thyroïdien a évolué vers une hypothyroïdie nécessitant une supplémentation par lévothyroxine.

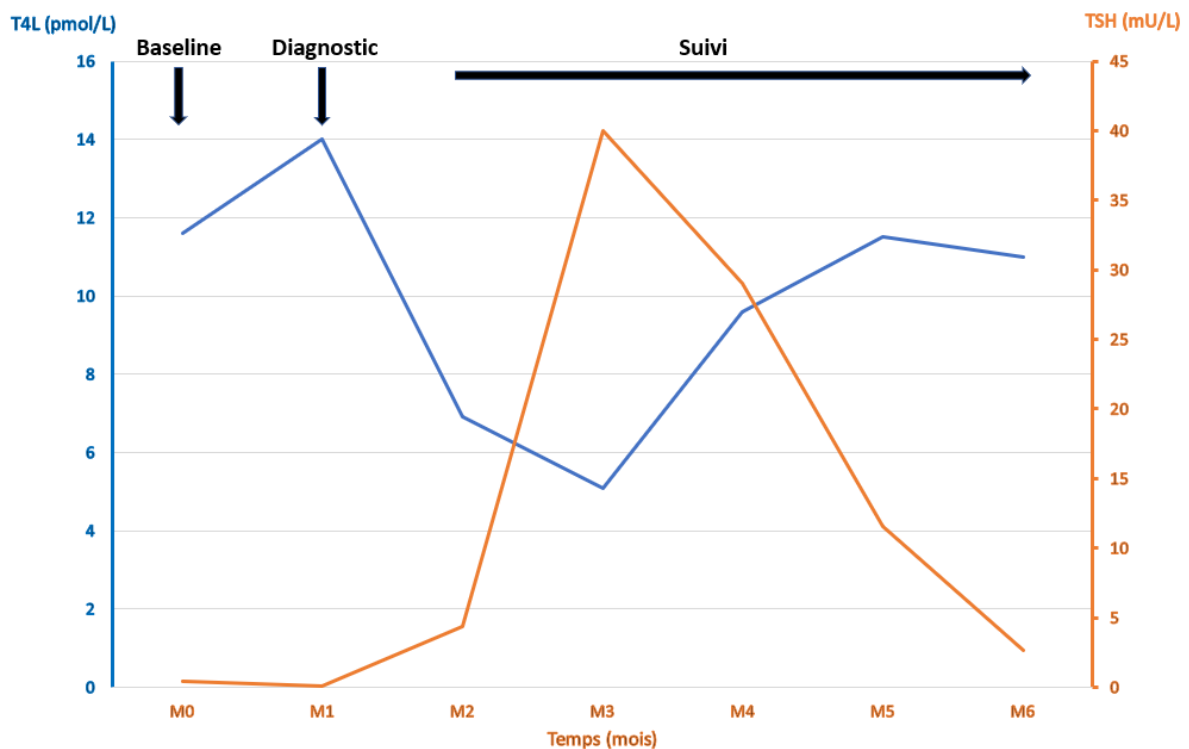


Figure 27 : Evolution du bilan thyroïdien de Madame A.

Suite à cette rémission complète, la patiente a été allogreffée. Elle est depuis en rémission complète de sa maladie de Hodgkin. Elle a été suivie pendant 25,9 mois et aux dernières nouvelles, elle était toujours traitée par Levothyrox® 125 µg/jour.

2.10.2 Une thyroïdite asymptomatique de résolution spontanée

Monsieur G. est également un patient d'hématologie âgé de 58 ans. Il a été traité par pembrolizumab pour une maladie de Hodgkin. Le patient avait été traité en première ligne par une chimiothérapie composée d'adriamycine, de bléomycine, de vinblastine et de dacarbazine puis autogreffé avant de rechuter. Un traitement par nivolumab lui a alors été proposé.

Après 9 semaines de traitement par pembrolizumab, des perturbations du bilan thyroïdien ont été observées avec une TSH abaissée à 0,27 mUI/L et une T4L normale à 15,5 pmol/L. Le patient était asymptomatique. En pré-thérapeutique la TSH était dans la normale basse à 0,5 mUI/L et la T4L normale à 15 pmol/L. Les anticorps anti-thyropéroxydase et anti-thyroglobuline étaient négatifs avant l'immunothérapie. Les anticorps anti-thyroglobuline sont devenus positifs à 29 U/mL. Les anticorps anti-thyropéroxydase sont restés négatifs. Les anticorps anti-récepteur de la TSH n'ont pas été dosés.

Le bilan thyroïdien a ensuite évolué vers une hypothyroïdie avant un retour à l'euthyroïdie sans supplémentation hormonale.

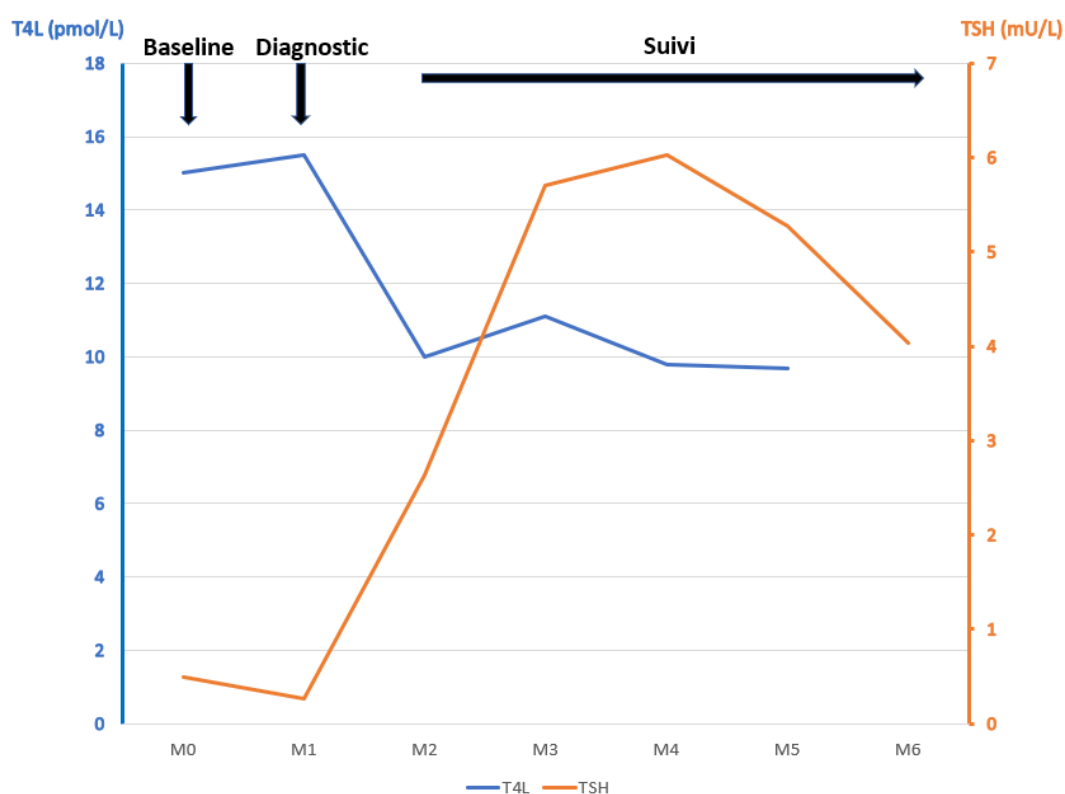


Figure 28 : Evolution du bilan thyroïdien de Monsieur G.

Il n'y a pas eu d'échographie ni de scintigraphie thyroïdienne pour ce patient. Le dernier scanner injecté avait été réalisé 10 semaines auparavant.

Au terme du suivi de 7,2 mois, le patient a présenté une réponse tumorale partielle (-85% imRECIST) qui a duré 5 mois après 4 cycles de pembrolizumab.

2.10.3 Est-ce vraiment une thyroïdite ?

Madame B. est une patiente de 85 ans traitée par pembrolizumab pour un mélanome métastatique en 1^{ère} ligne thérapeutique.

6 semaines après le début du pembrolizumab, elle a présenté une thyrotoxicose symptomatique avec une tachycardie sinusale isolée à 124 battements par minute, bien tolérée.

Le bilan thyroïdien montrait une TSH effondrée inférieure à 0,01 mU/L et une T4L augmentée à 45 pmol/L. Le bilan thyroïdien en pré-thérapeutique retrouvait une TSH normale à 1,2 mU/L et une T4L normale à 14,7 pmol/L. Les anticorps antithyroïdiens étaient négatifs en pré-thérapeutique et lors du diagnostic.

L'échographie thyroïdienne retrouvait un goitre nodulaire.

La scintigraphie au Technetium 99 mettait en évidence un nodule chaud lobaire inférieur gauche non extinctif avec une captation faible du traceur par ailleurs pouvant faire évoquer une surcharge iodée. Le dernier scanner injecté avait été réalisé 7 semaines auparavant. La iodurie était élevée à 335 µg/24h.

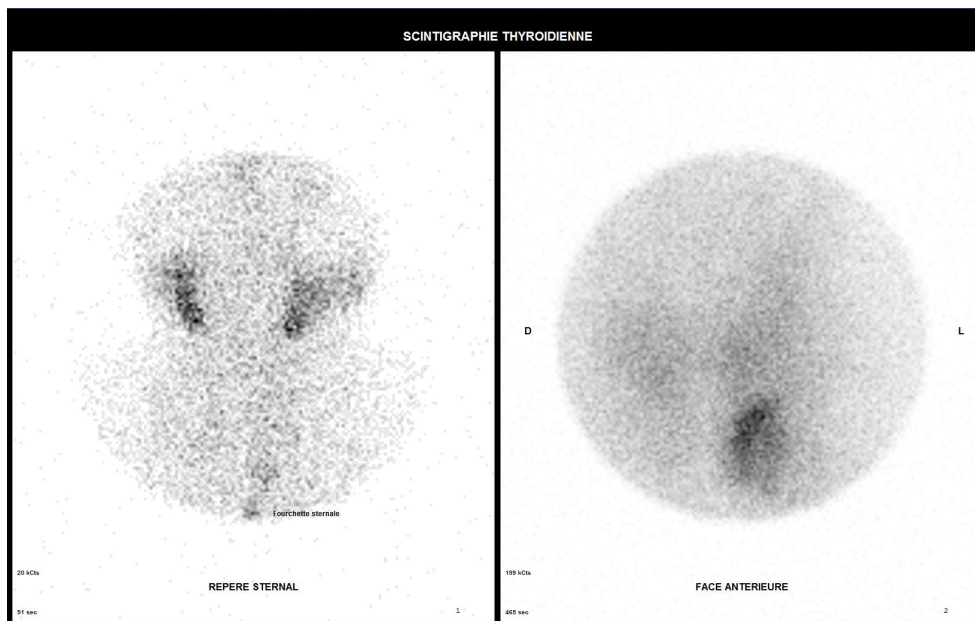


Figure 29 : Scintigraphie thyroïdienne Madame B.

La patiente a reçu un traitement symptomatique par bêta-bloquant et un traitement par antithyroïdien de synthèse a été instauré (Propylex® 150 mg/j). La tachycardie était bien tolérée mais la patiente était âgée avec un antécédent de fibrillation atriale paroxystique.

Le bilan thyroïdien a ensuite évolué vers une hypothyroïdie nécessitant une supplémentation hormonale faible par Levothyrox® 25 µg/ jour.

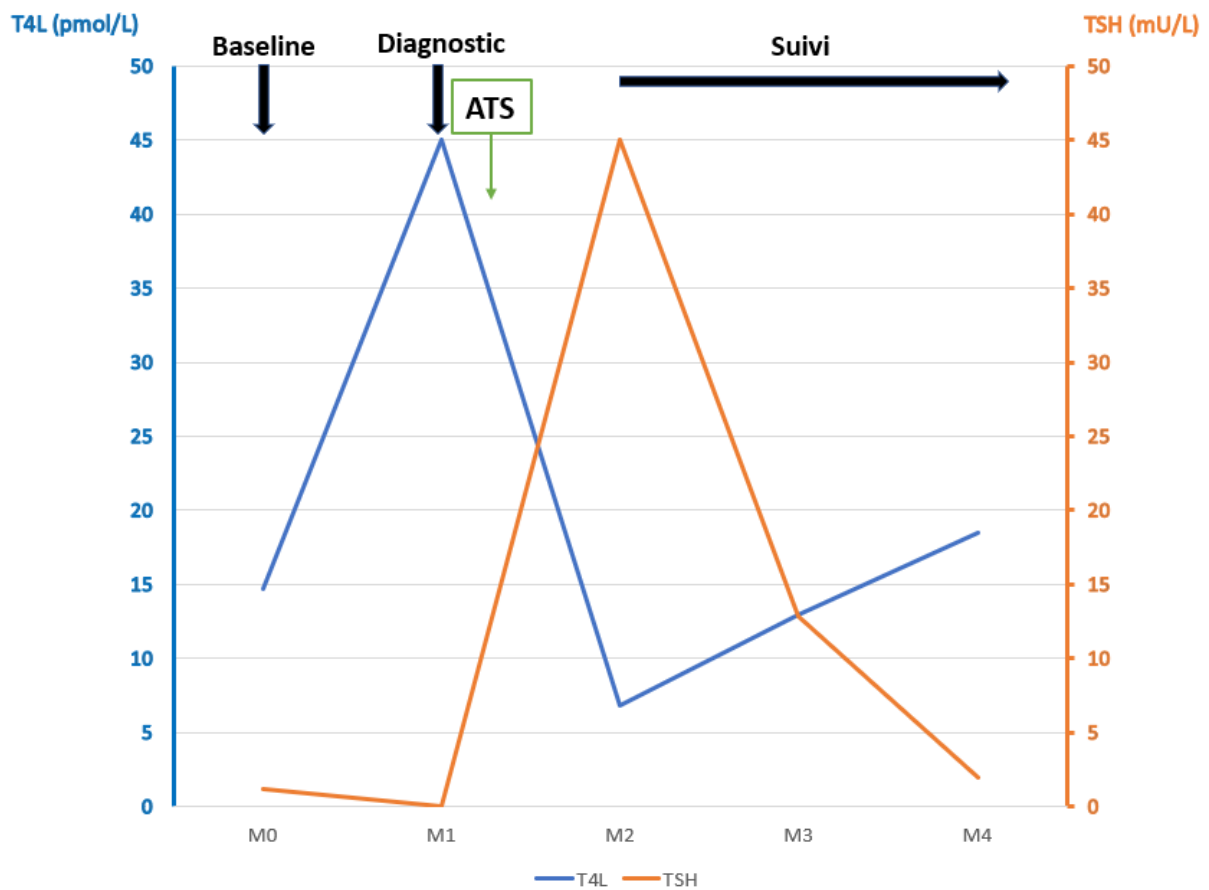


Figure 30 : Evolution du bilan thyroïdien de Madame B.

La patiente a été suivie 8,2 mois. Elle n'a pas présenté de réponse tumorale suite à l'administration de pembrolizumab et est probablement décédée.

3- Hypophysites et diabète immuno-induit

Les résultats et discussions concernant les hypophysites et le cas de diabète immuno-induit sont en annexes 4 et 5.

D. Discussion

La prévalence des dysthyroïdies est de 7,62% au CHU de Bordeaux. Ce chiffre est cohérent avec les données de la littérature avec une prévalence de dysthyroïdies induites par anticorps anti-PD1 de 1 à 20% et par anti-PD-L1 de 3 à 9% (64). Il faut tenir compte du fait que 93% de nos dysthyroïdies étaient induites par ces deux types d'anticorps et seulement 7% par anticorps anti-CTLA-4.

Leur prévalence reste très variable selon les études. Dans celles qui se sont intéressées spécifiquement aux dysthyroïdies induites par ICPI, des prévalences de 18,2% à 20,8% sont observées dans les études prospectives (58,79), et de 11,1% à 14% dans les études rétrospectives (57,78). Les effectifs de ces études étaient plus faibles que dans la nôtre, jusqu'à 100 patients dans les études prospectives et jusqu'à 388 patients dans les études rétrospectives. Notre étude compte 565 patients au total.

Lorsque l'on s'intéresse aux prévalences de dysthyroïdies par cancer, on observe que celles induites par anticorps anti-PD1 sont semblables quel que soit le cancer traité. En effet, nous décrivons 6,1% de dysthyroïdies induites par pembrolizumab et 6,8% par nivolumab dans le mélanome ce qui est en accord avec la littérature qui en décrit 7,5% (6,6-8,6%) induites par anticorps anti-PD1 (79). Pour le CBNPC, nous décrivons 6,7% de dysthyroïdies induites par nivolumab versus 7,1% (5,9-8,4%) dans la littérature (79). Dans le carcinome rénal à cellules claires, le nivolumab a induit 7,14% de dysthyroïdies dans notre étude, versus 6,5% (3,8-10,9%) induites par anti-PD1 dans la littérature (79).

Les données de la littérature sont issues de la revue récente de Osorio et al. et illustrées par la figure suivante.

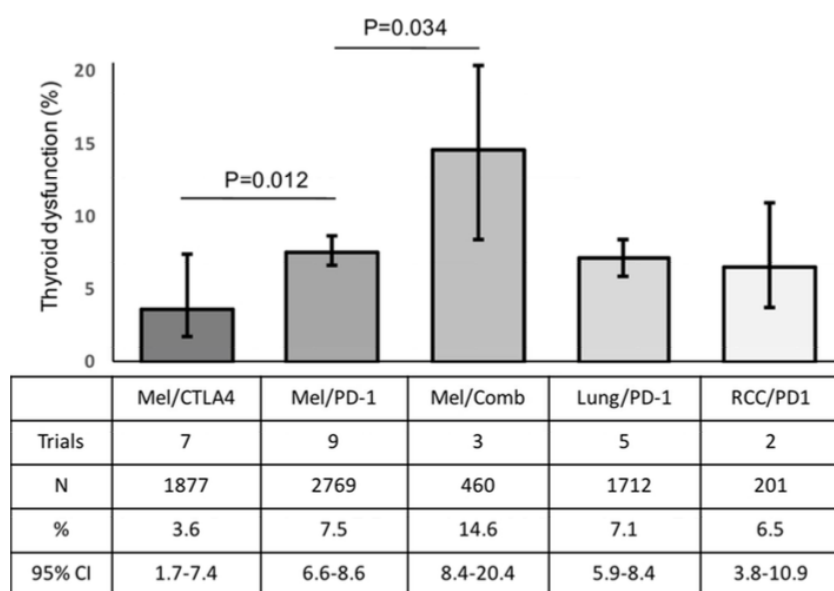


Figure 31 : Prévalence des dysthyroïdies par cancer et par molécule d'après (79)

Quelques données sont malgré tout discordantes avec celles de la littérature.

En effet, concernant les dysthyroïdies induites par anticorps anti-CTLA-4 dans le mélanome, nous observons une prévalence de 1,5% versus 3,6% (1,7-7,4%) selon Osorio et al. (79). Cette

différence peut être expliquée par le fait que l'ipilimumab était le premier anticorps à être utilisé pour le mélanome et qu'initialement le dépistage des dysthyroïdies n'était pas réalisé de manière systématique.

Nous observons une prévalence plus importante de dysthyroïdies chez les patients traités par anticorps anti-PD-L1 pour un carcinome rénal dans notre recueil : 30% (3 sur 10 patients) des dysthyroïdies étaient induites par atezolizumab. Cependant, notre effectif est faible pour conclure d'autant plus que la littérature décrit des prévalences de dysthyroïdies induites par anti-PD-L1 semblables à celles induites par anticorps anti-PD1 (64)

Il faut noter que dans le carcinome rénal à cellules claires, 35% des patients étaient exclus car il existait une hypothyroïdie substituée, secondaire à un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase antérieur. Il faut être vigilant chez ces patients afin de ne pas méconnaître ces hypothyroïdies qui peuvent préexister au traitement par ICPI.

Parmi les patients traités par double immunothérapie, nous avons observé 31% (5 sur 16 patients) de dysthyroïdies. Ce pourcentage plus élevé que celui de 14% (8,4-20,4%) décrit dans la littérature (79) peut s'expliquer par le fait que nous avons peu de patients traités par double immunothérapie dans notre recueil. Cependant, la tendance reste la même, les dysthyroïdies sont plus fréquentes avec une bithérapie qu'avec une monothérapie.

Dans les autres cancers (carcinome épidermoïde, carcinome urothélial, maladie de Hodgkin) les effectifs de patients par molécule sont trop faibles pour en tirer des informations utiles.

Parmi nos 43 dysthyroïdies, nous avons observé 34,8% d'hypothyroïdies isolées, 32,6% de thyrotoxicoses isolées et 32,6% de thyroïdites biphasiques. Dans la littérature, les survenues de ces différents profils sont variables allant de 35 à 46% pour les hypothyroïdies isolées, de 23 à 60% pour les thyroïdites biphasiques et de 0 à 30% pour les thyrotoxicoses isolées.

Dans toutes ces études, la survenue d'une hypothyroïdie isolée est plus tardive que celle d'une thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie. Ceci est aussi le cas dans notre travail. Une explication pourrait être qu'une phase de thyrotoxicose asymptomatique soit passée inaperçue chez les patients diagnostiqués au stade d'hypothyroïdie.

En ce qui concerne les thyrotoxicoses isolées, elles surviennent en moyenne plus tardivement que les thyrotoxicoses suivies d'une hypothyroïdie. Ce résultat correspond également aux données de la littérature puisque toutes les études vont dans ce sens, sans qu'une explication évidente puisse être donnée (57,58,73,79).

Ces différents profils ont pu être observés car des bilans thyroïdiens (TSH et T4L) de dépistages étaient réalisés selon les recommandations de la société européenne d'oncologie, c'est-à-dire avant chaque cycle pendant 3 mois puis tous les deux cycles jusqu'à la fin du traitement (44).

L'histoire naturelle semble être celle d'une thyroïdite inflammatoire avec une première phase de thyrotoxicose puis une phase d'hypothyroïdie. Dans notre étude, un cas de thyroïdite biphasique typique était en faveur de ce mécanisme (cas clinique : une thyroïdite de découverte fortuite au TEP-FDG).

Durant la phase de thyrotoxicose, l'échographie thyroïdienne mettait en évidence un aspect de thyroïdite, la scintigraphie thyroïdienne réalisée à distance du dernier scanner injecté était blanche et la TEP-FDG montrait un hypermétabolisme thyroïdien diffus. Les anticorps anti-TPO étaient positifs chez cette patiente et elle a ensuite présenté une hypothyroïdie séquellaire définitive.

Il reste à déterminer leur étiologie. Deux hypothèses sont actuellement évoquées : la première est que les ICPI modifient la balance auto-immune et favorisent la survenue d'anticorps antithyroïdiens ; la deuxième est celle d'un effet cytotoxique direct des lymphocytes T sur la glande thyroïde provoquant une inflammation locale. Cette dernière hypothèse est renforcée par la présence des ligands PD-L1 et PD-L2 sur le tissu thyroïdien normal (76).

Dans notre étude les thyroïdites biphasiques et les hypothyroïdies isolées avaient des anticorps antithyroïdiens majoritairement positifs, respectivement des anticorps anti-TPO positifs dans 61,5% et 50% des cas et des anticorps anti-TG positifs dans 80% et 50% des cas.

Chez les patients avec une hypothyroïdie isolée, les données étaient moins facilement interprétables en raison du manque de données.

Malgré tout, ces différents éléments vont dans le sens d'une étiologie auto-immune. Les études publiées montrent la présence de 30 à 70% d'anticorps anti-TPO positifs dans les études rétrospectives (57,58,73) et jusque 80% dans l'étude prospective de Osorio et al. (79).

A l'inverse, dans le groupe de patients avec une thyrotoxicose isolée, les anticorps antithyroïdiens sont rarement positifs. 90% des anticorps anti-TPO et 70% des anticorps anti-TG étaient négatifs.

Cette caractéristique des thyrotoxicoses isolées n'a pas été décrite par d'autres études. On peut d'une part se demander si le mécanisme de ces dysthyroïdies avec une thyrotoxicose isolée est le même et d'autre part se poser la question d'un diagnostic différentiel. C'était le cas dans notre cas clinique « est-ce vraiment une thyroïdite ? » qui s'est avéré être un nodule toxique. Une dysthyroïdie secondaire à un excès d'iode peut survenir chez ces patients soumis à de fréquents contrôles scannographiques. En cas de dysthyroïdie, il faut penser à noter la date du dernier scanner injecté, la prise d'un traitement par amiodarone et la présence de nodules thyroïdiens chez ces patients. De rares cas de maladie de Basedow induits par ipilimumab ont été décrits (81).

Ce qui paraît surprenant aussi dans l'hypothèse d'une étiologie auto-immune, c'est la prédominance masculine des patients atteints avec 60,5% d'hommes parmi nos 43 thyroïdites. Les études publiées décrivent 30% à 53% d'hommes parmi les thyroïdites (57,58,73).

Cependant lorsque l'on rapporte ce pourcentage à l'ensemble du recueil qui compte 66,4% d'hommes, il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'hommes et de femmes atteints de dysthyroïdies ($p=0,39$). Cela s'explique par la prédominance masculine des cancers étudiés. En effet, les données de l'Institut National du Cancer (INCA) mettent en évidence une prédominance masculine dans les cancers bronchiques (65%), les carcinomes rénaux à cellules claires (75%) et de manière moins marquée dans les mélanomes (52%) (89).

Nous avons aussi observé que les femmes atteintes sont âgées de 52,6 +/- 16,6 ans et donc significativement plus jeunes que les hommes atteints qui sont âgés de 65,9 ans +/- 12,4 ans ($p=0,008$). Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les hommes (63,9 ans) et les femmes (62,6 ans) sur l'ensemble du recueil de données.

Les caractéristiques (âge et sexe) des patients atteints de dysthyroïdies ont été peu étudiées dans la littérature mais a priori il y aurait autant d'hommes que de femmes à développer une dysthyroïdie secondaire aux ICPI. Les femmes atteintes seraient plus jeunes que les hommes sans explication évidente pour le moment.

On peut aussi se demander si la présence d'anticorps antithyroïdiens favorise la survenue de ces dysthyroïdies. Dans notre recueil, les anticorps antithyroïdiens ont été dosés en pré-

thérapeutique chez 23% des patients. Il est donc difficile de conclure sur leur caractère prédictif. Une étude a récemment mis en évidence des anticorps antithyroïdiens significativement plus fréquents en pré-thérapeutique chez les patients avec une dysthyroïdie mais cela reste à confirmer avec des effectifs plus importants (90).

En tous les cas, les dysthyroïdies observées au CHU de Bordeaux sont dans 97,6% des cas de grade 1 ou 2 ce qui est cohérent avec les données de la littérature qui en décrit 94 à 95,3% (64). Parmi les grades 1-2, seulement 31% des patients étaient symptomatiques. Les diagnostics ont donc majoritairement été faits par le dépistage systématique et non devant un argument clinique.

Aucun traitement par ICPI n'a été arrêté à cause d'une dysthyroïdie. En cas d'arrêt de l'ICPI, les causes étaient toujours liées à un autre EIIM concomitant.

Un cas d'hypothyroïdie classée grade 3 a été décrit mais chez une patiente dont l'hospitalisation pour altération de l'état général pouvait être expliquée également par la progression de son cancer et dont le décès a été rapide par la suite. L'hospitalisation justifiant le grade 3 ne peut pas être attribuée seulement à son hypothyroïdie.

Ces dysthyroïdies ne sont donc pas graves et ne sont jamais une cause d'interruption du traitement par ICPI.

On peut alors se demander si le dépistage de ces dysthyroïdies peu symptomatiques est nécessaire chez ces patients déjà pris en charge pour des pathologies sévères.

Dans notre étude, 67,4% des patients atteints de dysthyroïdies ont développé des hypothyroïdies qui, du fait qu'elles soient peu ou pas symptomatiques, n'auraient pas été diagnostiquées sans le dépistage. En l'absence de dépistage, ces hypothyroïdies pourraient être diagnostiquées plus tardivement devant une altération de l'état général qui pourrait justifier une interruption du traitement par ICPI et donc porter préjudice au traitement du patient.

Cependant le dépistage recommandé par la société européenne d'oncologie est peut-être excessif (44). En effet, notre étude montre que seuls 11% de ces bilans de dépistage ont justifié un traitement devant la découverte d'une hypothyroïdie.

Le dépistage pourrait donc être allégé afin de cibler la survenue d'une hypothyroïdie qui est la principale dysthyroïdie induite par ICPI nécessitant une action thérapeutique.

Les recommandations de la société américaine d'oncologie publiées récemment vont dans ce sens, elles préconisent un bilan thyroïdien toutes les 4 à 6 semaines pour les patients traités par ICPI (88).

Dans notre étude, les hypothyroïdies surviennent en moyenne 3,3 +/-2,2 mois après le début du traitement par ICPI et nécessitent dans 82,7% des cas un traitement par lévothyroxine.

Il en est de même pour les examens d'imagerie. Il semble intéressant de les faire en cas de doute diagnostique par exemple devant une thyrotoxicose très symptomatique ou un délai de survenue atypique afin de ne pas méconnaître un nodule toxique ou une maladie de Basedow pour lesquels la prise en charge est différente. Réaliser une échographie thyroïdienne de manière systématique semble excessif chez ces patients étant donné la forte prévalence des nodules thyroïdiens et leur fréquente bénignité (91). Le risque serait de réaliser des explorations complémentaires en excès chez des patients déjà pris en charge pour des pathologies graves.

A l'heure actuelle, la littérature ne précise pas si le traitement par lévothyroxine sera définitif du fait d'une destruction totale de la glande thyroïde ou s'il pourra être interrompu lorsque l'ICPI sera arrêté.

Dans notre travail, les patients traités par lévothyroxine pour une hypothyroïdie l'étaient encore aux dernières nouvelles avec des doses supérieures ou égales à 50 µg par jour pour 84% d'entre eux. Les TSH étaient normales ou encore élevées lors des suivis hormonaux. Ceci est en faveur d'un besoin en lévothyroxine pour restaurer l'euthyroïdie.

De plus, le suivi de ces patients après le début du traitement par ICPI était prolongé, en moyenne 14,9 +/- 8,9.

Parmi ces patients traités par lévothyroxine, 67% n'étaient plus traités par ICPI aux dernières nouvelles et malgré cela la lévothyroxine n'a pas pu être arrêtée. Ceci est en faveur d'une atteinte définitive de la glande thyroïde non réversible à l'arrêt de l'ICPI.

On observe que les patients traités par lévothyroxine au long cours ont le plus souvent des anticorps anti-TPO positifs alors que les patients avec des dysthyroïdies de résolution spontanée ont le plus souvent des anticorps anti-TPO négatifs. Ces données évoquent une origine auto-immune avec un rôle pathologique des anticorps anti-TPO. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

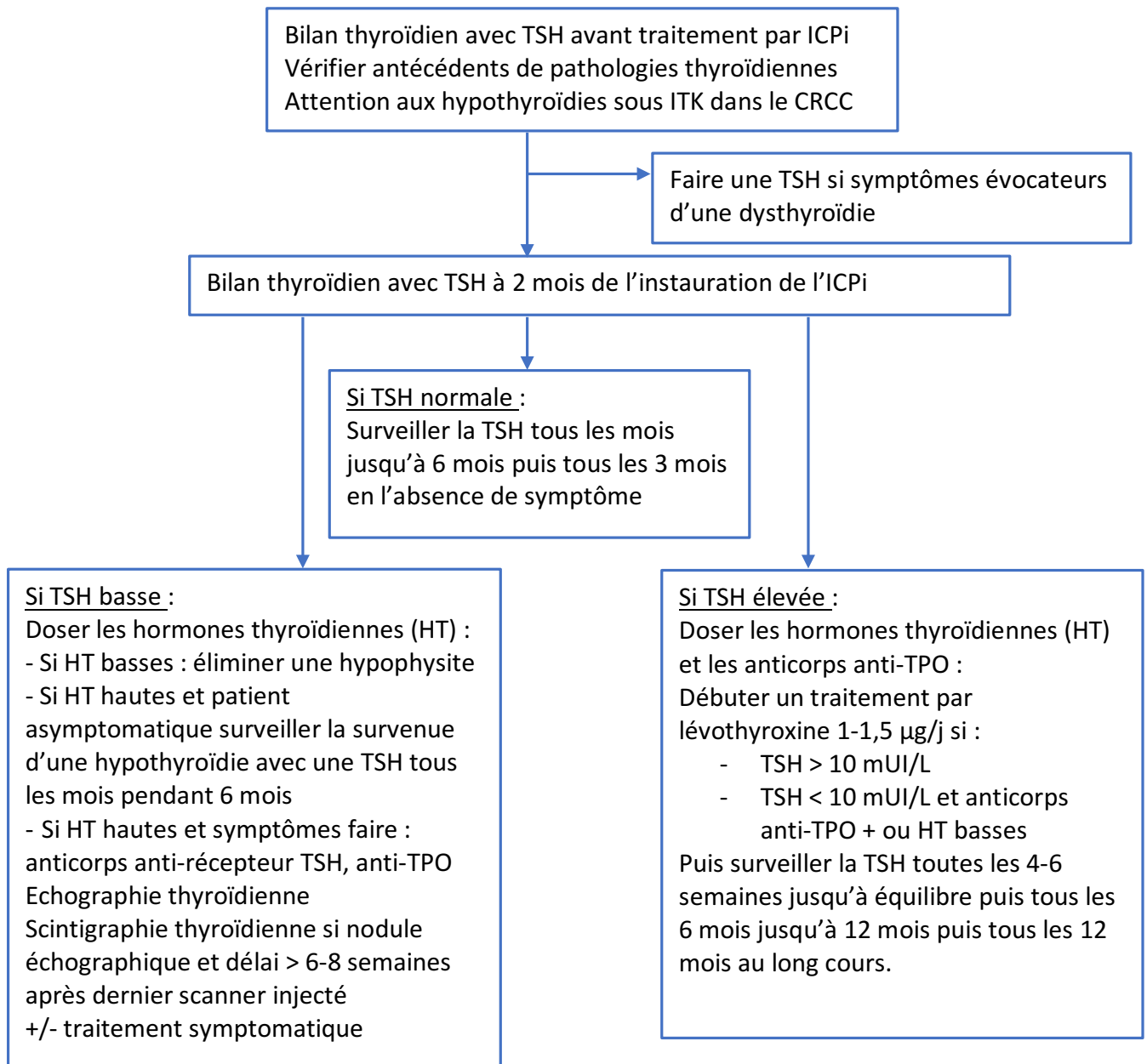
Nous avons aussi étudié le devenir de nos patients sur le plan tumoral. Aux dernières nouvelles, la survie globale est de 83,7% chez les patients avec une dysthyroïdie pour un suivi de 14,5 +/- 9,9 mois.

La survie globale des patients avec une hypothyroïdie définitive marquée par la prise de lévothyroxine au long cours semble meilleure que celle des patients avec une dysthyroïdie qui n'a pas nécessité de supplémentation par lévothyroxine, avec une survie globale de 91,6% à la fin du suivi.

Nous avons essayé d'étudier le devenir tumoral de nos patients par cancer, mais nos données étaient difficilement interprétables. Pour le mélanome, l'effectif était raisonnable (22 dysthyroïdies) mais les patients étaient traités par différents types de molécules : 3 patients par anticorps anti-CTLA-4, 14 par anti-PD1 et 5 par double immunothérapie. Dans le CBNPC, tous nos patients étaient traités par anticorps anti-PD1 sauf un par anti-PD-L1 mais l'effectif était faible avec 8 patients au total.

Cela a déjà été étudié, une survie globale significativement allongée a été observée chez les patients avec une dysthyroïdie induite par pembrolizumab pour un CBNPC par rapport aux patients sans dysthyroïdie (79). Une survie sans progression plus longue a aussi été montrée chez les patients avec une dysthyroïdie induite par nivolumab pour un CBNPC par rapport aux patients sans dysthyroïdie (80).

Suite aux observations de notre étude et aux données de la littérature, dans un objectif plus pratique, nous proposons un arbre décisionnel minimum pour le dépistage et la prise en charge des dysthyroïdies chez les patients traités par anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1.



(92)

Tableau 20 : arbre décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des dysthyroïdies chez les patients traités par anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1

Conclusion

Les dysthyroïdies sont des effets indésirables fréquents parmi les patients traités par ICPI. Elles ne sont jamais graves et ne doivent jamais contre-indiquer la poursuite de l'ICPI, sauf situation exceptionnelle. Elles nécessitent un traitement spécifique uniquement en cas d'hypothyroïdie. Ce traitement substitutif par lévothyroxine est prolongé, voire définitif, y compris après l'arrêt de l'ICPI et semble être lié à la présence d'anticorps anti-thyropéroxydase au diagnostic.

Le mécanisme physiopathologique des dysthyroïdies semble être variable selon le profil de dysthyroïdie avec un mécanisme auto-immun en cas de thyroïdite biphasique ou d'hypothyroïdie isolée et un mécanisme différent pour les thyrotoxicoses isolées peut être secondaire à une inflammation locale.

Le dépistage systématique des hypothyroïdies par les oncologues reste important car celles-ci nécessitent dans 82,7% une supplémentation hormonale par lévothyroxine au long cours. Etant donné la chronicité apparente de ces hypothyroïdies, le dépistage permet d'éviter des symptômes d'hypothyroïdie qui pourraient limiter le traitement anticancéreux avant le diagnostic d'hypothyroïdie. Ce dépistage systématique est à adapter à la cinétique d'apparition des hypothyroïdies pour éviter des dosages inutiles pour le patient et pour éviter des traitements excessifs des thyrotoxicoses transitoires qui sont le plus souvent asymptomatiques. Les hypothyroïdies surviennent en moyenne $3,3 \pm 2,2$ mois après le début du traitement par ICPI.

Nous proposons donc au minimum et de manière systématique la réalisation d'un dosage de TSH à 2 mois puis tous les mois jusqu'à 6 mois du début du traitement par ICPI puis tous les 3 mois chez les patients asymptomatiques.

Une collaboration étroite entre les endocrinologues et les oncologues est primordiale afin d'établir une prise en charge adaptée. Les explorations endocriniennes doivent être ciblées pour ne pas sur-explorer ou sur-traiter des patients déjà pris en charge pour des pathologies sévères. Un dépistage et un suivi adéquat de ces patients semble malgré tout nécessaire afin de ne pas laisser apparaître une hypothyroïdie symptomatique qui pourrait limiter le traitement par ICPI et donc porter préjudice au traitement du cancer.

Bibliographie

1. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
2. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. nov 2002;3(11):991-8.
3. AG S. Cancer after transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3524027>
4. I P. Malignant melanoma in organ allograft recipients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8600636>
5. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):69-74.
6. Desbois M, Champiat S, Chaput N. Lever la tolérance immunitaire en cancérologie. /data/revues/00074551/v102i1/S0007455114000034/ [Internet]. 5 févr 2015 [cité 21 déc 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/954684>
7. WH F. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057174>
8. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. [Cancer immunotherapy: Rational and recent breakthroughs]. *Rev Med Interne*. oct 2016;37(10):694-700.
9. Le Bris Y, Béné MC. Le point sur les CAR T-cells. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique*. 1 déc 2016;4(4):202-9.
10. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 19 juin 2008;358(25):2704-15.
11. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1767-78.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
13. Xia Y, Medeiros LJ, Young KH. Immune checkpoint blockade: Releasing the brake towards hematological malignancies. *Blood Rev*. mai 2016;30(3):189-200.
14. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2517-9.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
17. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. 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. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
18. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
19. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. août 2015;16(8):908-18.
20. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab

- versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
21. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl.* 16 août 2017;
 22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
 23. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1845-55.
 24. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 09 2017;377(19):1824-35.
 25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 26. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
 27. Aguiar PN, De Mello RA, Hall P, Tadokoro H, Lima Lopes G de. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data. *Immunotherapy.* mai 2017;9(6):499-506.
 28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.
 29. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 2017;376(25):2415-26.
 30. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 16 avr 2018;
 31. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 2016;387(10030):1837-46.
 32. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 2017;389(10066):255-65.
 33. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
 34. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 05 2018;378(14):1277-90.
 35. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 16 2017;376(11):1015-26.
 36. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 10

2016;375(19):1856-67.

37. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2017;35(19):2125-32.

38. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2016;17(10):1374-85.

39. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 35, No 15_suppl* [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4003

40. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. sept 2017;18(9):1182-91.

41. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet Lond Engl*. 24 juin 2017;389(10088):2492-502.

42. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2509-20.

43. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 35, No 15_suppl* [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071

44. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.

45. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 23 janv 2018;6(1):8.

46. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res*. 12 sept 2012;4:299-307.

47. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. mars 2016;44:51-60.

48. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2691-7.

49. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet M-E, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 4 sept 2015;13:211.

50. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbone F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2016;27(4):559-74.

51. Pillai R, Behera M, Owonikoko T, Kamphorst A, Pakkala S, Belani C, et al. OA03.06 Evaluation of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 1 janv 2017;12(1):S253-4.

52. Congrès français de rhumatologie : gérer les effets secondaires rhumatologiques des inhibiteurs du check-point [Internet]. *egora.fr*. 2018 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur:

<https://www.egora.fr/actus-medicales/rhumatologie/35124-congres-francais-de-rhumatologie-generer-les-effets-secondaires>

53. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, Marchetti P, Salvatori R, Corsello SM. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol.* déc 2013;169(6):R153-164.
54. Borodic G, Hinkle DM, Cia Y. Drug-induced graves disease from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* août 2011;27(4):e87-88.
55. Yu C, Chopra IJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2015:140092.
56. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* déc 2017;24(12):T331-47.
57. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2017;102(8):2770-80.
58. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;101(11):4431-9.
59. Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, Hafner J, Huellner MW. Ipilimumab-Induced Adrenalitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med.* nov 2015;40(11):e518-519.
60. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4078-85.
61. McElnea E, Ní Mhéalóid A, Moran S, Kelly R, Fulcher T. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving ipilimumab. *Orbit Amst Neth.* déc 2014;33(6):424-7.
62. Sheldon CA, Kharlip J, Tamhankar MA. Inflammatory Orbitopathy Associated With Ipilimumab. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* juin 2017;33(3S Suppl 1):S155-8.
63. Jørgensen LB, Yderstræde K. [Acutely induced diabetes mellitus in a 63-year-old female after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma]. *Ugeskr Laeger.* 11 sept 2017;179(37).
64. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2017;13(4):195-207.
65. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep.* 18 avr 2016;2016:10.1136/bcr-2016-214603.
66. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung S-CJ. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* juill 2017;35(7):1039.e5-1039.e7.
67. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2016;85(3):331-9.
68. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2013;98(4):1361-75.
69. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* avr 2014;21(2):371-81.
70. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 févr 2015;21(4):749-55.

71. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2 avr 2014;6(230):230ra45.
72. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* déc 2016;186(12):3225-35.
73. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2015;100(5):1738-41.
74. Alhousseini M, Samantray J. Hypothyroidism in Cancer Patients on Immune Checkpoint Inhibitors with anti-PD1 Agents: Insights on Underlying Mechanisms. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* avr 2017;125(4):267-9.
75. Angell TE, Min L, Wieczorek TJ, Hodi FS. Unique Cytologic Features of Thyroiditis Caused by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Malignant Melanoma. *Genes Dis.* mars 2018;5(1):46-8.
76. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juill 2017;27(7):894-901.
77. Narita T, Oiso N, Taketomo Y, Okahashi K, Yamauchi K, Sato M, et al. Serological aggravation of autoimmune thyroid disease in two cases receiving nivolumab. *J Dermatol.* févr 2016;43(2):210-4.
78. Villa NM, Farahmand A, Du L, Yeh MW, Smooke-Praw S, Ribas A, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2018;88(2):327-32.
79. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(3):583-9.
80. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 mars 2018;4(3):374-8.
81. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, Agrawal A, Nabhan F. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Rep Endocrinol.* 2016;2016:2087525.
82. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer.* 2017;5:13.
83. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol.* févr 2011;164(2):303-7.
84. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, et al. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. *Intern Med Tokyo Jpn.* 28 févr 2018;
85. Changizzadeh PN, Mukkamalla SKR, Armenio VA. Combined checkpoint inhibitor therapy causing diabetic ketoacidosis in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 19 déc 2017;5(1):97.
86. Min L, Ibrahim N. Ipilimumab immunotherapy for advanced melanoma induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2013;1(3):e15.
87. Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P, Lorigan P. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016.
88. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin*

Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2018;36(17):1714-68.

89. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
90. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, et al. Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *J Endocr Soc*. 1 mars 2018;2(3):241-51.
91. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 10 déc 2015;373(24):2347-56.
92. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. déc 2012;18(6):988-1028.
93. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
94. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 15 avr 2018;
95. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol*. déc 2017;78(6):495-511.
96. Gauci M-L, Laly P, Vidal-Trean T, Baroudjian B, Gottlieb J, Madjlessi-Ezra N, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother CII*. nov 2017;66(11):1399-410.
97. Ansari MJI, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 7 juill 2003;198(1):63-9.
98. Kochupurakkal NM, Kruger AJ, Tripathi S, Zhu B, Adams LT, Rainbow DB, et al. Blockade of the programmed death-1 (PD1) pathway undermines potent genetic protection from type 1 diabetes. *PloS One*. 2014;9(2):e89561.
99. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. juin 2015;180(3):452-7.
100. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. juill 2010;236:219-42.
101. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:69-89.

Annexes

Annexe 1 : Etudes concernant le mélanome

Auteur / Année	Molécule(s) Doses	Indication	n	Survie globale	Survie sans progression (PFS)	Réponse objective
Hodi FS. NEJM 2010 (15)	Ipilimumab 3mg/kg versus Glycoprotéine 100	Mélanome stade III C ou IV 2 ^{ème} ligne thérapeutique	676	10,1 mois versus 6,4 mois (p<0,001)		
Robert C. NEJM 2011 (16)	Ipilimumab 10mg/kg + dacarbazine versus dacarbazine + Placebo	Mélanome stade IV 1 ^{ère} ligne thérapeutique	502	11,2 mois versus 9,1 mois (p<0,001)		
Weber JS. Lancet 2015 CheckMate 037 (17)	Nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines versus dacarbazine ou paclitaxel + carboplatine	Mélanome stade III C ou IV en progression après ipilimumab ou inhibiteur BRAF	405			31,7% (IC 95% 23,5-40,8) versus 10,6% (IC 95% 3,5-23,1)
Robert C. NEJM 2015 (93)	Nivolumab 3mg/kg versus dacarbazine	Mélanome stade IV mutation BRAF négative 1 ^{ère} ligne thérapeutique	418	A 1 an : 72,9% versus 42,1% (HR 0,42 IC 95% 0,25-0,73)	5,1 mois versus 2,2 mois (HR 0,43 IC 95% 0,34-0,56)	40% versus 13,9 % (OR 4,06 p<0,001)
Robert C. NEJM 2015 KEYNOTE-006 Analyse intermédiaire (20)	Pembrolizumab 10mg/kg / 2 semaine versus / 3 semaine versus Ipilimumab 3mg/kg / 3 semaines pour 4 cures	Mélanome stade III C ou stade IV 1 ^{ère} ligne thérapeutique (+ /- mutation BRAF)	834	A 1 an : 74,1% versus 68,4% versus 58,2% (HR 0,63 IC 95% 0,47-0,83 pembro/ 2 sem. Et HR 0,69 IC 95% 0,52-0,90 pembro / 3 sem. Versus ipi.)	6 mois PFS : 47,3% versus 46,4% versus 26,5% (HR 0,58 pour les 2 pembrolizumab versus ipilimumab IC 95% 0,46-0,72 et 0,47-0,72)	
Schachter J. Lancet 2017 KEYNOTE-006 Analyse finale (21)	Idem	Idem	Idem	A 2 ans taux survie globale 55% versus 55% versus 43% (HR 0,68 IC 95% 0,53- 0,87 pembro/ 2 sem. Et HR 0,68 IC 95% 0,53-0,86		

				pembro/ 3 sem. versus ipilimumab)		
Ribas A. Lancet 2015 KEYNOTE-002 (19)	Pembrolizumab 2mg/kg / 3 semaines versus pembrolizumab 10mg/kg / 3 semaines versus chimiothérapie classique choisie par investigateur	Mélanome stade III C ou stade IV 2 ^{ème} ligne après ipilimumab ou inhibiteur de BRAF	540		PFS 2mg/kg (HR 0,57, IC 95% 0,45-0,73) and 10mg/kg (HR 0,50, IC 95% 0,39-0,64) versus chimiothérapie	
Larkin J. NEJM 2015 CheckMate 067 (22)	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem. versus Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg / 3 sem. pour 4 doses puis Nivolumab 3mg/kg / 2 sem. Versus Ipilimumab 3mg/kg / 3 sem.	Mélanome stade III C ou stade IV 1 ^{ère} ligne thérapeutique	945		PFS 6,9 mois pour nivolumab seul (HR versus ipilimumab 0,59 IC 95% 0,43-0,76) PFS 11,5 mois pour nivo + ipi (HR versus ipilimumab 0,42 IC 95% 0,31-0,57) versus 2,9 mois pour ipilimumab	
Eggermont A. NEJM 2016 (23)	Ipilimumab 10mg/kg versus placebo	Mélanome stade III après résection complète	951	A 5 ans : 65,4% versus 54,4% (HR 0,72 IC 95% 0,58-0,88)	A 5 ans : 40,8% versus 30,3% (HR 0,76 IC 95% 0,64-0,89)	
Weber J. NEJM 2017 CheckMate 238 (24)	Nivolumab 3mg/kg versus ipilimumab 10 mg/Kg	Mélanome stade III ou IV après résection complète	906		12 mois PFS : 70.5% versus 60.8% (HR 0,65 IC 95% 0,51-0,83)	
Eggermont A. NEJM 2018 (94)	Pembrolizumab 200mg versus placebo	Mélanome stade III après résection complète	1019		12 mois PFS : 75,4% versus 61% (HR 0,57 IC 95% 0,43-0,74)	

Annexe 2 : Etudes concernant le cancer bronchique non à petites cellules métastatique

Auteur/ Année	Type essai	Molécules/ Doses	Indication	n	Survie globale	Survie sans progression
Brahmer J NEJM 2015 CheckMate 017 (26)	Phase III	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem. versus docetaxel	CBNPC stade IV squameux 2 ^{ème} ligne thérapeutique	272	9,2 mois versus 6 mois (HR 0,59 IC 95% 0,44- 0,79)	
Borghaei H NEJM 2015 CheckMate 057 (25)	Phase III	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem. versus docetaxel	CBNPC stade IV non squameux 2 ^{ème} ligne thérapeutique	582	12,2 mois versus 9,4 mois (HR 0,73 IC 95% 0,59-0,89)	
Reck M NEJM 2016 KEYNOTE-024 (28)	Phase III	Pembrolizumab 200mg / 3 sem. versus chimiothérapie classique	CBNPC stade IV 1 ^{ère} ligne thérapeutique PD-L1 ≥ 50%	305		10,3 mois versus 6 mois (HR 0,50 IC 95% 0,37-0,68)
Fehrenbacher Lancet 2016 POPLAR (31)	Phase II	Atezolizumab 1200mg / 3 sem. versus docetaxel	CBNPC stade IV 2 ^{ème} ligne	287	12,6 mois versus 9,7 mois (HR 0,7 IC 95% 0,53-0,99)	
Rittmeyer A Lancet 2017 OAK (32)	Phase III	Atezolizumab 1200mg / 3 sem. versus docetaxel	CBNPC stade IV 2 ^{ème} ligne	1225	13,8 mois versus 9,6 mois (HR 0,73 IC 95% 0,62-0,87)	
Hellman M.D NEJM 2018 (30)	Phase III	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem. + Ipilimumab 1mg/kg / 6 sem. Versus chimiothérapie classique	CBNPC stade IV, ≥10 mutations par megabase, 1 ^{ère} ligne	444		7,2 mois versus 5,5 mois (HR 0,58 IC 95% 0,41-0,81)

Annexe 3 : Etudes concernant les autres cancers

Auteur / Année	Type d'essai	Molécule / Dose	Indication	n	Réponse objective
Chen R J Clin Oncol 2017 KEYNOTE-087 (37)	Phase II	Pembrolizumab 200mg / 3 sem	Maladie de Hodgkin réfractaire ou en échappement après 3 ^{ème} ligne	210	69% (IC 95% 62,3-75,2)
Fuchs CS J Clin Oncol 2017 KEYNOTE-059 (39)	Phase II	Pembrolizumab 200mg / 3 sem	Cancer gastrique avancés avec PD-L1 ≥ 1% et progression après 2 ^{ème} ligne	259	11,2% (IC 95% 7,6-15,7)
Overman MJ Lancet oncol 2017 CheckMate 142 (40)	Phase II	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem	Cancer colorectal métastatique en 2 ^{ème} ligne	74	31,1% (IC 95% 20,8-42,9)
El-Khoueiry AB Lancet 2017 ChekMate 40 (41)	Phase I-II	Nivolumab 3mg/kg / 2 sem	Carcinome hépatocellulaire en 2 ^{ème} ligne	262	20% (IC 95% 15-26%)
Kaufman HL Lancet oncol 2016 JAVELIN Merkel 200 (38)	Phase II	Avelumab 10mg/kg / 2 sem	Carcinome de Merkel 1 ^{ère} ligne et plus	88	31,8% (IC 95% 21,9-43,1)
KEYNOTE-164 et KEYNOTE-158 (42,43)	5 essais phase I et II	Pembrolizumab 200mg/ 3 sem	Cancers solides MSI-H ou dMMR réfractaire	149 dans les 5 études	39,6%

Annexe 4 : Hypophysites : résultats et discussion

Dans notre étude, 10 patients ont présenté une hypophysite secondaire à une immunothérapie soit 1,77% de tous les patients (n=565 ; toutes molécules et tous cancers confondus)

Tous ces patients étaient traités par ipilimumab seul pour un mélanome métastatique. Un patient a présenté une hypophysite induite par nivolumab mais il avait été traité antérieurement par ipilimumab et la dernière injection avait été réalisée moins de 2 mois auparavant. Il a été inclus parmi les hypophysites secondaires à l'ipilimumab.

La prévalence des hypophysites chez les patients traités par ipilimumab seul pour un mélanome métastatique est de 4,42% soit 10 patients sur 226.

L'âge moyen des 10 patients est de 73,4 +/- 7,2 ans avec 6 hommes et 4 femmes. Le délai moyen de survenue des hypophysites était de 12,3 +/- 5,8 semaines.

	Hypophysites n = 10
Age (ans)	73,4 +/- 7,2
Sexe (H/F)	6 H/4 F
Délai survenue EI (semaines)	12,3 +/- 5,8

Tableau 21 : Population des patients atteints d'une hypophysite

Les données cliniques, biologiques, iconographiques, thérapeutiques et les réponses antitumorales au traitement des 10 patients avec une hypophysite sont résumées dans les tableaux suivants :

	Symptômes	Grade	Atteintes hypophysaires	IRM hypophysaire	Traitement	Réponse anti tumorale
Patient 1	AEG	3	Insuffisance corticotrope → récupération à 7 mois.	Non faite	Hydrocortisone 30 mg/j → arrêt possible de l'hydrocortisone à 7 mois.	Partielle 52 mois Suivi total 52 mois
Patient 2	Baisse libido	2	Insuffisance antéhypophysaire complète → récupération ? Suivi à 2 mois.	Normale	Hydrocortisone 20 mg/j Levothyrox® 75 µg/j	Partielle 32 mois Suivi total 32 mois
Patient 3	AEG Céphalées	2	Insuffisance antéhypophysaire complète → récupération ? Suivi à 1 mois.	Normale	Hydrocortisone 20 mg/j Levothyrox® 100 µg/j	Partielle 38 mois Suivi total 38 mois
Patient 4	Céphalées	2	Insuffisance corticotrope et gonadotrope → récupération axe gonadotrope à 1 an	Hypophyse globuleuse, perte hyperT1 spontané post hypophyse	Hydrocortisone 20 mg/j	Stabilité 9 mois Suivi total 24 mois
Patient 5	AEG	3	Insuffisance corticotrope Hyperprolactinémie modérée → récupération ? Pas de suivi.	Normale	Hydrocortisone 30 mg/j	Stabilité 4 mois Suivi total 26 mois
Patient 6	Baisse libido, Asthénie	2	Insuffisance corticotrope, thyrotrope et gonadotrope → récupération axe gonadotrope à 8 mois.	Normale	Hydrocortisone 30 mg/j Levothyrox® 100 µg/j	Pas de réponse Suivi total 23 mois
Patient 7	AEG Céphalée	3	Insuffisance corticotrope, gonadotrope et somatotrope → pas de récupération à 2 ans	Normale	Hydrocortisone 20 mg/j Levothyrox® 150 µg/j → Thyroïdectomie	Stabilité 8 mois Suivi total 36 mois
Patient 8	Asymptomatique	2	Insuffisance corticotrope, thyrotrope, gonadotrope et somatotrope → récupération complète à 6 mois.	Hypophyse augmentée de taille, au contact CO sans compression	Hydrocortisone 15 mg/j Levothyrox® 50 µg/j → Arrêt possible des deux suppléments à 6 mois	Stabilité 4 mois Suivi total 17 mois
Patient 9	AEG	3	Insuffisance antéhypophysaire complète → récupération ? Suivi à 3 mois.	Elargissement tige pituitaire	Hydrocortisone 30 mg/j Levothyrox® 75 µg/j Corticoïdes 1mg/kg	Partielle 6 mois Suivi total 33 mois
Patient 10	AEG	3	Insuffisance corticotrope, thyrotrope, gonadotrope, somatotrope → récupération ? Suivi à 3 mois.	Hypophyse augmentée de taille, rehaussement après injection gadolinium	Hydrocortisone 15 mg/j Levothyrox® 50 µg/j Pantestone® 240 mg/j	Pas de réponse Suivi total 8 mois

Tableau 22 : Résumés cliniques, biologiques, iconographiques, prises en charge et suivis des hypophysites

	Sexe / Age	Cortisol nmol/L	ACTH pg/mL	T60 cortisol synacthène	Hypo. insulinique Pic cortisol/GH	TSH mUI/L	T4L pmol/L	FSH mU/mL	LH mU/mL	TestoT. ng/mL	E2 pmol/L	IgF1 ng/mL	GH ng/mL	GH-RH, pic GH ng/mL	Prolact ng/m
Patient 1	F / 80	44	NF	NF	NF	0,71	14,8	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Suivi +7M		353	21,3	NF	NF	1,4	16,5	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Patient 2	H / 68	36	13,1	NF	NF	0,12	7,1	0,7	<0,2	<0,15		218	NF	NF	4,8
Suivi +2M		25	<5,3	215	NF	0,08	10,8	1,3	0,7	<0,15		56	<0,10	NF	1,3
Patient 3	H / 73	25	<5,3	NF	NF	0,1	4,91	1,4	0,3	<0,02		NF	NF	NF	0,3
Suivi +1M		25	<5,3	NF	NF	0,02	13,69	4,7	3	1,05		26	0,23	NF	NF
Patient 4	F / 75	66	<5,3	391	NF	2,21	8,2	19,6	4,3		26,6	217	0,89	T 30 min : 30	10,6
Suivi +1 an		16	1,8	NF	NF	1,8	12,56	43	29,8			164	NF	NF	13,2
Patient 5	F / 74	36	<5,3	NF	NF	4,41	11,8	40	9		<20	141	NF	NF	43,9
Suivi NF		NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF		NF	NF	NF	NF	NF
Patient 6	H / 57	25	NF	NF	NF	0,1	6,2	4,8	0,6	<0,14		286	0,5	T 45 min : 3,89	3,1
Suivi +8M		<15	<5,3	74	NF	5,28	9,3	9,1	2,3	3,7		219	0,13	NF	9,2
Patient 7	H / 77	148	26,5	NF	NF	0,54	16,2	0,9	0,5	NF		61	NF	NF	2,3
Suivi +2 ans		13	1,7	NF	NF	1,51	11,94	3,4	3	0,35		NF	NF	NF	11,9

Normes
utilisées
au
CHU :

Patient 8	F / 72	188	20	NF	223/0,49	0,15	7,2	3,1	2,9		73	140	0,46	
Suivi +6M		395	25,2	795	NF	1,29	10,5	23	14		53	100	1,29	
Patient 9	F / 83	64	<5,3	NF	NF	0,02	7	2,4	<0,2		73,1	37	<0,1	
Suivi +3M		24	NF	NF	NF	0,01	18,7	NF	NF		NF	NF	NF	
Patient 10	H / 70	37	<5,3		NF	0,18	9,4	2,6	0,3	<0,15		68	0,46	
Suivi +2M		137	<5,3	NF	NF	0,03	27	6,1	2	2,12		NF	NF	

Cortisol 8h : 185-624 nmol/L; ACTH: 9-59

Tableau 23 : Bilans hormonaux au diagnostic et au dernier suivi pg/mL

TSH : 0,34-5,6 mUI/L ; T4L : 7-16 pmol/L

Prolactine homme : 2,6-13 ng/mL ; Prolactine femme ménopausée : 2,7-19,6 ng/mL

Femme ménopausée : FSH : 16,8-113,6 mU/mL ; LH : 10,9-58,6 mU/mL, Estradiol (E2) : 11-50 pmol/L

Homme > 55 ans : FSH : 1,3-9,3 mUI/mL, LH 1,3-8,6 mUI/mL, Testostérone Totale (TestoT) : 1,44-6,92 ng/mL

IgF1 51-60 ans : 99-254 ng/mL, IgF1 61-75 ans : 91-220 ng/mL, GH : 0,1-1,2 ng/mL

Etats aux dernières nouvelles :

Les patients avec une hypophysite ont été suivis pendant 29,5 +/- 12,4 mois au total. Aux dernières nouvelles, 8/10 patients étaient toujours vivants :

- 2/8 avaient une réponse tumorale partielle.
- 1/8 était stabilisé.
- 4/8 présentaient une progression tumorale.
- 1/8 les données n'étaient pas disponibles.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant.

Hypophysites	Vivants	Réponse anti tumorale	Toujours traité par ICPI	Suivi (mois)
10	8/10	Partielle: 2/8 Stabilité: 1/8 Progression: 4/8 NSP: 1/8	4/8 Traité par anti PD1	29,5 +/- 12,4 mois

Tableau 24 : Aux dernières nouvelles

Cas clinique : Une hypophysite de découverte fortuite avec insuffisance anté-hypophysaire totale initiale et récupération complète à 6 mois.

Madame S. 72 ans (patiente 8) était traitée pour un mélanome choroïdien depuis 2007. Après une protonthérapie, puis suite à une progression en 2013 avec métastases osseuses et hépatiques, elle a été traitée par Déticène® en juillet 2013, puis en 3^{ème} ligne thérapeutique par ipilimumab en février 2014. Elle a reçu 4 cures d'ipilimumab 3mg/kg espacées de 3 semaines chacune.

En mai 2014, une IRM cérébrale est réalisée dans le cadre du suivi de son cancer. Elle montrait une hypophyse augmentée de taille au contact du chiasma optique sans compression de ce dernier.

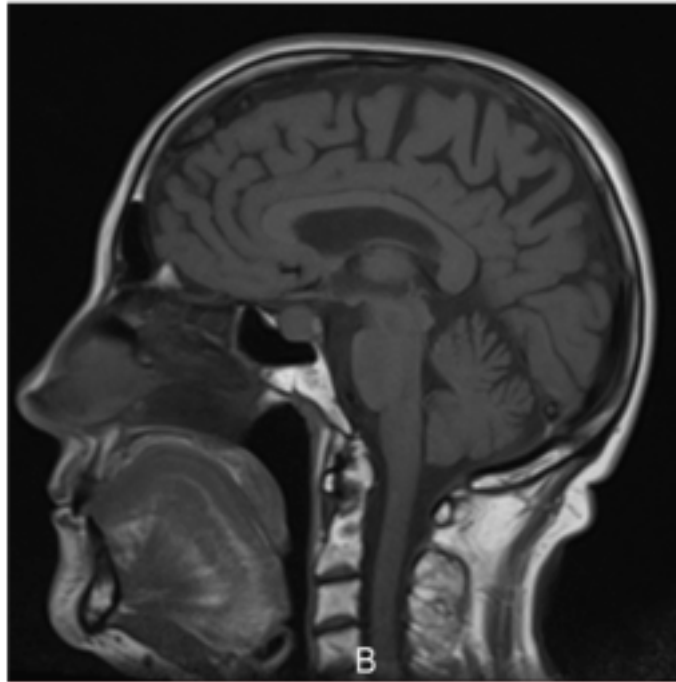


Figure 32 : IRM cérébrale mai 2014 (sagittale, pondération T1)

La patiente était asymptomatique. Elle présentait une amputation du champ visuel supérieur et interne de l'œil gauche mais ancienne. Cela a été confirmé par son ophtalmologue.

Son bilan biologique mettait en évidence une insuffisance corticotrope avec un cortisol à 8h à 188 nmol/L et une ACTH à 20 pg/mL. Il n'y avait pas de réponse à l'hypoglycémie insulinique avec un pic de cortisol à 233 nmol/L en regard d'une glycémie à 0,45 g/L. Une insuffisance somatotrope était aussi confirmée par l'hypoglycémie insulinique avec un pic de GH à 0,46 ng/mL, les valeurs statiques étaient pour l'IGF1 140 ng/mL et pour la GH 0,46 ng/mL. Une insuffisance thyroïdienne (TSH à 0,15 mUI/L ; T4L à 7,2 pmol/L) et gonadotrope (FSH 3,1 mU/mL ; LH 2,9 mU/mL ; œstradiol : 73 pmol/L) étaient aussi présentes. La prolactine était normale à 14ng/mL. Un traitement hormonal substitutif a été instauré par hydrocortisone 15 mg/j et Levothyrox® 50 µg/j.

Six mois plus tard, ses bilans hormonaux montraient une récupération complète. Le cortisol à 8h était à 395 nmol/L, l'ACTH à 25,2 pg/mL, la réponse au test au synacthène était bonne avec un cortisol à 795 nmol/L à 60 minutes. La TSH était à 1,29 mUI/L avec une T4L à 10,5 pmol/L. Les traitements par hydrocortisone et Levothyrox® ont pu être arrêtés.

L'axe gonadotrope avait aussi récupéré avec une FSH à 23mU/mL, une LH à 14 mUI/mL et un œstradiol à 53 pmol/L. Concernant l'axe somatotrope, seuls des dosages statiques ont été réalisés avec une IGF1 à 100 ng/mL et une GH à 1,29 ng/mL.

Une nouvelle IRM hypophysaire a été réalisée 3 mois plus tard, elle ne retrouvait plus d'anomalie hypophysaire.

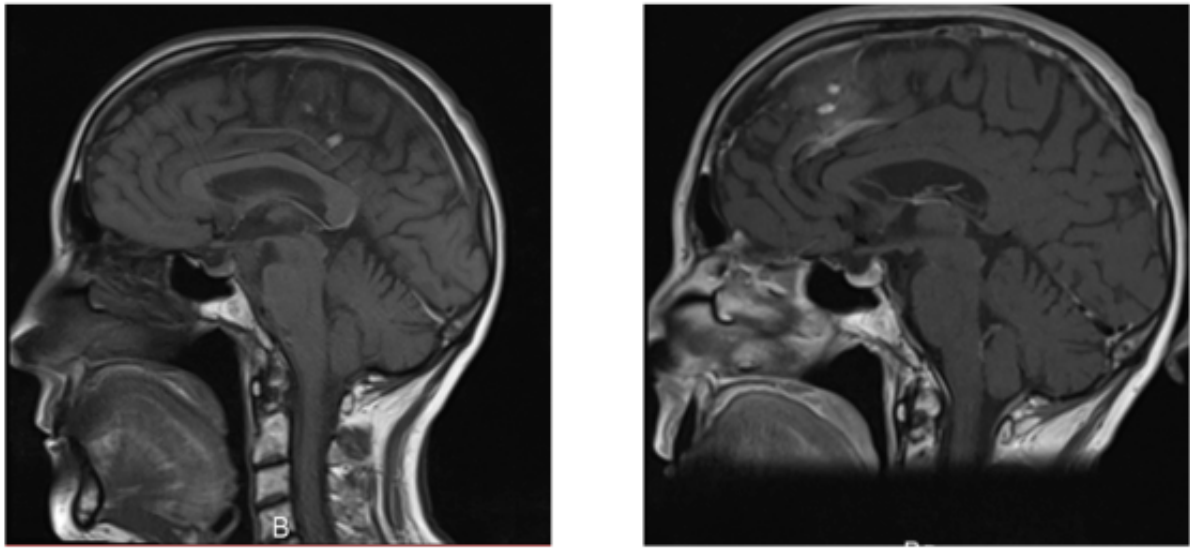


Figure 33 : IRM hypophysaire 07/2014 (sagittale T1 sans injection à gauche et après injection gadolinium à droite)

Le traitement par ipilimumab avait permis une stabilisation tumorale pendant 4 mois. Son suivi a été de 17 mois au total.

Discussion :

Nous avons observé une prévalence de 4,42% d'hypophysites chez nos patients traités par ipilimumab seul à la dose de 3 mg/kg quand la littérature en décrit de 1,8 à 3,3% (64). Nous n'avons pas observé d'hypophysite chez les patients traités par anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1, la littérature en décrit très peu < 1% (64). Nous n'en avons pas non plus observé chez les patients traités par double immunothérapie alors que la littérature décrit une prévalence accrue de 8% chez ces derniers (64). Cela peut être expliqué par le faible effectif de patients traités par double immunothérapie dans notre recueil (20 patients).

Les hypophysites étaient suspectées devant des symptômes aspécifiques : 40% d'altération de l'état général, 10% céphalées, 20% associant altération de l'état général et céphalées, 20% de baisse de la libido. La littérature décrit ces mêmes symptômes avec 51,8% de céphalées, 59,3% d'asthénie, quelques baisses de la libido et dysfonction érectile et de très rares cas de troubles visuels (49).

Le délai de survenue des hypophysites est de 12,3 +/- 5,8 semaines après le début du traitement par ipilimumab, cela est en accord avec les données de la littérature qui décrivent un délai de survenue de 6 à 12 semaines (69).

Dans notre recueil, les atteintes initiales hypophysaires retrouvaient 100% d'insuffisance corticotrope, 80% d'insuffisance gonadotrope, 60% d'insuffisance thyroïdienne, 60% d'insuffisance somatotrope et 40% d'atteinte lactotrope. Les atteintes corticotrope et gonadotrope sont proches de celles décrites dans la littérature (92,9% et 89,3%) mais nous retrouvons moins d'insuffisance thyroïdienne et plus d'insuffisance somatotrope que dans la littérature (89,3% et 10%) (49). Notre faible effectif de patients est probablement en cause.

Le mécanisme de ces hypophysites est encore mal connu. La ressemblance radiologique entre ces hypophysites et l'hypophysite lymphocytaire suggère une atteinte de type cellulaire lymphocytaire (69). En effet dans notre étude, les imageries hypophysaires réalisées précocement étaient toutes anormales avec des glandes hypophysaires augmentées de tailles et des tiges pituitaires élargies. Les IRM étaient en revanche normales lorsqu'elles étaient réalisées plus tardivement mais l'on sait que les IRM se normalisent en 4 à 12 semaines dans les hypophysites lymphocytaires (64).

Les hypophysites lymphocytaires sont probablement d'origine auto-immune même si aucun auto-antigène n'a été clairement identifié, elles touchent les femmes jeunes dans un contexte de maladies auto-immunes associées. Dans notre étude ce n'est pas le cas puisque ce sont des hommes âgés qui en sont atteints tout comme dans la littérature. Une autre hypothèse physiopathologique est celle d'une réaction d'hypersensibilité de type 2.

L'anticorps anti-CTLA-4, de type IgG1, se lierait à l'antigène présent pour former un complexe immun et la fraction C1q du complément au fragment Fc de l'IgG1. Cela entraînerait une activation de la voie classique du complément, entraînant une production de C3, C3d et C4d et donc une inflammation locale (71). Cette hypothèse est soutenue par la découverte en immunohistochimie de l'expression de CTLA-4 au niveau des cellules hypophysaires humaines, en particulier gonadotropes et thyrotropes (71,72).

Notre étude met en évidence 50% d'hypophysites grade 2 et 50% de grade 3. Dans la classification CTACE un effet indésirable grade 3 fait arrêter définitivement l'ICPi. Ce grade ne semble donc pas adapté aux hypophysites car elles peuvent être très symptomatiques en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë et nécessiter une supplémentation hormonale en urgence en hospitalisation. Cependant, lorsque l'épisode aigu est passé et la supplémentation hormonale mise en place, il n'y a pas de contre-indication à la reprise de l'ICPi.

Des traitements ont été instaurés lorsque des insuffisances corticotrope et thyrotrope étaient mises en évidence. Un patient a bénéficié d'une supplémentation pour une insuffisance gonadotrope symptomatique. La supplémentation en hormones sexuelles est discutable devant la moyenne d'âge élevée de nos patients (73,4 +/-7,2 ans) et la récupération de cet axe décrite dans la littérature dans 11 à 57% des cas (53).

Aucun traitement n'a été instauré pour un déficit somatotrope ce qui est compréhensible dans le contexte de prise en charge anticancéreuse.

On peut donc se poser la question de l'intérêt de réaliser des dosages hormonaux systématiques des axes somatotrope et gonadotrope.

Un traitement par corticothérapie 1 mg/kg a été instauré chez un patient ne présentant pas de troubles visuels ni de menace pour le chiasma optique à l'imagerie. Les troubles visuels sont très rares chez ces patients et le traitement par corticothérapie est indiqué seulement en cas de menace visuelle.

La récupération des axes hypophysaires était difficile à évaluer dans notre étude car le suivi des patients était variable : 8 ont été suivis moins de 8 mois, 1 pendant 1 an et 1 pendant 2 ans, cela malgré un suivi moyen pour ces patients de 29,5 +/- 12,4 mois.

On observe cependant une récupération de l'axe corticotrope chez deux patients ce qui est inhabituel, nous n'avons pas trouvé de cas décrit dans la littérature. Nous avons peu d'informations concernant le premier cas (patient numéro 1). Le deuxième cas (patiente

numéro 8, cas clinique « une hypophysite de découverte fortuite ») est quant à lui bien décrit, il semblerait que l'atteinte corticotrope initiale était moins importante chez cette patiente asymptomatique. Elle présentait malgré tout une insuffisance corticotrope, thyroïdienne, gonadotrope et somatotrope initiale de récupération spontanée en 6 mois.

Il existe probablement une prévalence plus importante d'hypophysites si l'on tient compte de celles asymptomatiques avec récupération spontanée.

Il semble donc important de dépister les hypophysites chez les patients traités par ICPI afin de ne pas méconnaître une insuffisance corticotrope.

A la fin du recueil de données, le taux de survie globale de nos patients était de 80% sur un suivi de 29,5 +/- 12,4 mois. Faje et al ont décrit en 2014 une survie plus importante chez les patients qui présentent une hypophysite induite par ipilimumab avec une médiane de survie de 19,4 mois versus 8,8 mois chez les autres (60).

Suite aux observations de notre étude et aux données de la littérature, nous proposons un arbre décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des hypophysites pour les patients traités par ipilimumab.

Dépistage avant chaque cycle puis tous les 3 mois pendant 3 mois après la fin des 4 cures d'ipilimumab, puis tous les 3 mois pendant 6 mois, puis 2 fois par an.

Ou si symptômes (AEG, céphalées, baisse libido, troubles visuels, syndrome polyuro-polydipsique, hypoglycémie, chute tensionnelle)

Dosage de dépistage : Cortisol 8h, ACTH, TSH, T4L

- Si insuffisance corticotrope avec cortisol <138 nmol/L : Hydrocortisone 15-20 mg/24h
- Si doute sur insuffisance corticotrope avec cortisol entre 138-490 nmol/L, faire un test au synacthène à distance de l'épisode aigu et traiter par hydrocortisone 15-20mg/24h en attendant
- Si insuffisance thyroïdienne : lévothyroxine 1-1,5 µg/kg/j
- IRM hypophysaire
- Corticothérapie 1 mg/kg si menace visuelle

Suivi hormonal tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois avec :

- Cortisol à 8h +/- test au synacthène si cortisol > 138 nmol/L
- T4L avec objectif T4L dans le tiers supérieur de la normale

(95)

Tableau 25 : arbre décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des hypophysites chez les patients traités par ipilimumab

Annexe 5 : Diabète immuno-induit : résultats et discussion

Un cas de diabète immuno-induit chez une patiente traitée par ICPI

Mme B. 69 ans présentait un mélanome du vagin et du col utérin métastatique au niveau pulmonaire. Elle a été traitée par ipilimumab 3mg/kg en 4^{ème} ligne thérapeutique à partir du 27/10/2011. Dix jours après la deuxième injection qui a eu lieu le 23/11/2011, la patiente s'est présentée aux urgences de Saintes pour des douleurs abdominales, des vomissements et un syndrome polyuro-polydipsique. Le diagnostic d'acido-cétose y a été posé devant une hyperglycémie à 12 g/L et une acidose avec un pH à 7,16. La lipasémie au diagnostic était élevée à 2700 UI/L. Les anticorps anti-glutamate décarboxylase (GAD) étaient fortement positifs le 12/01/2012 à 23 933 U/ml et le 05/03/2012 à 2 568 U/ml. Les anticorps anti-insuline étaient juste au-dessus du seuil de positivité à 5,5% puis 6,7% respectivement aux mêmes dates. Les anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2) étaient négatifs. La lipasémie était contrôlée normale à 17 U/mL le 27/12/2011. L'HbA1c n'avait pas été dosée au diagnostic. Une insulinothérapie a été instaurée avec de l'insuline Novorapid® à 12 unités le matin et le midi et insuline Novomix® 30 26 unités le soir. L'HbA1c en mars 2012 était à 7,7%. En pré-thérapeutique, la patiente n'était pas connue diabétique et sa glycémie à jeun était normale à 0,68 g/L. Elle présentait comme antécédents une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une thyroïdectomie dont la cause n'était pas précisée et un syndrome myélodysplasique secondaire au traitement par Endoxan® qu'elle avait reçu en 3^{ème} ligne thérapeutique. Son indice de masse corporelle était à 21 kg/m². La patiente avait reçu au total 3 cures d'ipilimumab 3 mg/kg, la dernière cure n'ayant pas été réalisée du fait de l'aggravation de ses cytopénies. En janvier 2012 était mise en évidence une très bonne réponse antitumorale (-62% imRECIST). Par la suite, la patiente a présenté une acutisation de sa myélodysplasie en leucémie aiguë myéloïde. Aux dernières nouvelles le 14/05/2012, elle était traitée en soins palliatifs et elle est probablement décédée.

Discussion :

Nous avons observé un cas de diabète immuno-induit par anticorps anti-CTLA-4 soit 0,18% de tous nos patients (1 cas sur 565). La littérature en décrit <1%. C'est un effet indésirable rare, une revue de la littérature récente a décrit 21 cas de diabète induits par anticorps anti-PD1, un cas induit par anti-PD-L1 et deux cas induits par double immunothérapie (96).

Deux cas de diabètes induits par anticorps anti-CTLA-4 ont aussi été décrits :

- Le premier était secondaire à un traitement par ipilimumab pour un mélanome métastatique chez une patiente de 63 ans antérieurement traitée par un anticorps anti-PD1. Elle a présenté une acidocétose inaugurale, l'HbA1c était modérément augmentée avec un C-peptide bas, la présence d'auto-anticorps n'est pas décrite (63).
- Le deuxième cas a aussi été décrit chez une patiente traitée pour un mélanome par ipilimumab après un traitement par anticorps anti-PD1. Elle était âgée de 80 ans, son HbA1c

était inférieure à 6% avant le traitement par ipilimumab 3 mg/kg. Elle a présenté un syndrome polyuro-polydipsique 20 jours après le début du traitement. La glycémie était à 6,39 g/L avec une croix de cétone dans les urines. Les anticorps anti-GAD et IA2 étaient négatifs et les anticorps anti-insuline se sont positivés à 1,8% (négatif si inférieur à 0,4%). Le scanner pancréatique était normal. Un traitement par insuline a été instauré (84).

Notre patiente est donc le troisième cas décrit de diabète induit par anticorps anti-CTLA-4. Contrairement aux deux cas précédents, elle n'avait pas été traitée par anticorps anti-PD1 au préalable. Elle a présenté un tableau d'acidocétose un mois après le début de l'ipilimumab et avait des anticorps anti-GAD très fortement positifs à 23933 U/ml associés à des anticorps anti-insuline faiblement positifs. L'HbA1c et le C-peptide initiaux n'étaient pas disponibles. La lipasémie initiale était très élevée.

L'histoire clinico-biologique de ces diabètes s'apparente à celle des diabètes fulminants décrite dans les pays d'Asie. En effet, les patients présentent des tableaux brutaux d'acidocétose avec des HbA1c modérément élevées témoignant de l'installation rapide du diabète. Les auto-anticorps sont positifs chez la moitié des patients, le C-peptide effondré et la lipasémie initialement élevée.

Le délai de survenue des diabètes induits par ICPI varie de 3 semaines à 12 mois après l'instauration de l'ICPI. Il s'installerait plus rapidement en présence d'auto-anticorps (96).

Le rôle physiopathologique de PD1/PD-L1 dans la survenue d'un diabète de type 1 a été largement étudié. On sait que chez la souris le déficit en PD-L1 sur les cellules pancréatiques active spécifiquement les lymphocytes T CD8 + et induit un diabète, et aussi que le fait de bloquer l'interaction PD1/PD-L1 chez des souris pré diabétiques non obèses induit un diabète (97,98). Chez l'Homme, il a été observé que les lymphocytes T CD4+ de patients diabétiques de type 1 exprimaient plus faiblement PD1 (99) mais le mécanisme physiopathologique précis est difficile à identifier (100).

L'implication de CTLA-4 dans la survenue d'un diabète de type 1 est moins étudiée.

Il a cependant été mis en évidence que le polymorphisme dans la région du gène codant pour CTLA-4 est associé à un surrisque de diabète de type 1 chez certains individus (101).

En tous les cas, la survenue d'un diabète induit par un ICPI est très rare. Il faut savoir y penser devant la gravité du tableau initial d'acidocétose.

Il semblerait que ce diabète soit définitif puisque tous les patients décrits dans la littérature ont ensuite été traités par insuline au long cours. Une fois l'insulinothérapie mise en place, la poursuite de l'ICPI n'est pas contre-indiquée.

Il est difficile d'établir un arbre décisionnel devant le peu de cas décrits.

Table des illustrations

Figure 1 : La théorie des trois E d'après Schreiber RD et al. (1)	11
Figure 2 : L'immunogénicité tumorale d'après Desbois M et al. (6)	13
Figure 3 : Les checkpoints immunitaires régulent la réponse immunitaire à différentes étapes d'après Pardoll DM et al. (11)	16
Figure 4 : CTLA-4 et PD-1 dans la régulation de l'immunité antitumorale d'après Xia Y et al. (13)	17
Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4, anti-PD1 et anti PD-L1 d'après Ribas A et al. (14)	18
Figure 6 : Liaison de l'anticorps anti-CTLA4 au CTLA4 exprimé par les cellules pituitaires entraînant une activation de la voie classique du complément d'après Byun DJ et al. (64)...	27
Figure 7 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les hypophysites	34
Figure 8 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les dysthyroïdies	35
Figure 9 : Organigramme des patients traités par ICPI.....	40
Figure 10 : Répartition des différents cancers traités par ICPI.....	41
Figure 11 : Répartition des molécules utilisées par type de cancer	42
Figure 12 : Fréquences des effets indésirables endocriniens tous cancers et toutes molécules confondues.....	43
Figure 13 : Incidence des effets indésirables recensés par année	43
Figure 14 : Evolution de la TSH en fonction du temps	47
Figure 15 : Evolution de la T4L en fonction du temps	47
Figure 16 : Imageries des patients avec une hypothyroïdie isolée	50
Figure 17 : Imageries thyroïdiennes des patients avec thyrotoxicose isolée	51
Figure 18 : Imagerie thyroïdienne des patients avec une thyroïdite biphasique	52
Figure 19 : Grade et toxicités associées des patients avec une hypothyroïdie isolée.....	55
Figure 20 : Grade des thyroïdites et toxicités associées des patients avec une thyrotoxicose isolée	56
Figure 21 : Grade et toxicités associées des patients avec thyroïdite biphasique	57
Figure 22 : Devenir des dysthyroïdies et présence d'anticorps anti-TPO.....	60
Figure 23 : Doses de lévothyroxine aux dernières nouvelles	61
Figure 24 : Suivi de la TSH chez les patients traités par lévothyroxine	61
Figure 25 : Hypermétabolisme thyroïdien au TEP-FDG.....	65
Figure 26 : Scintigraphie thyroïdienne blanche.....	66
Figure 27 : Evolution du bilan thyroïdien de Madame A.....	66
Figure 28 : Evolution du bilan thyroïdien de Monsieur G.	67
Figure 29 : Scintigraphie thyroïdienne Madame B.....	68
Figure 30 : Evolution du bilan thyroïdien de Madame B.....	69
Figure 31 : Prévalence des dysthyroïdies par cancer et par molécule d'après (79)	70
Figure 32 : IRM cérébrale mai 2014 (sagittale, pondération T1).....	92
Figure 33 : IRM hypophysaire 07/2014 (sagittale T1 sans injection à gauche et après injection gadolinium à droite)	93

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs des checkpoints immunitaires d'après Haanen JB et al. (44) et Gong J et al (45)	22
Tableau 2 : Effets indésirables immuno-médiés non endocriniens.....	24
Tableau 3 : Effets indésirables immuno-médiés endocriniens.....	25
Tableau 4 : Grade des effets indésirables endocriniens selon les CTACE d'après Joshi MN et al. (67)	26
Tableau 5 : Etudes concernant les dysthyroïdies induites par ICPI	31
Tableau 6 : Sexes et âges moyens selon les cancers	41
Tableau 7 : Prévalence des dysthyroïdies par cancer et par molécule	45
Tableau 8 : Profils cliniques des dysthyroïdies.....	46
Tableau 9 : Anticorps anti-thyropéroxydase selon le profil de dysthyroïdie.....	48
Tableau 10 : Anticorps anti-thyroglobuline selon le profil de dysthyroïdie	49
Tableau 11 : Répartition Hommes/Femmes et moyenne d'âge par profil de dysthyroïdie	53
Tableau 12 : Anticorps antithyroïdiens pré-thérapeutiques	54
Tableau 13 : Grades des dysthyroïdies.....	54
Tableau 14 : Bilans de dépistage utiles au diagnostic d'hypothyroïdie.....	58
Tableau 15 : Prise en charge thérapeutique selon le profil de dysthyroïdie.....	59
Tableau 16 : Réponses tumorales des dysthyroïdies traitées pour un mélanome métastatique	63
Tableau 17 : Réponses tumorales moyennes des dysthyroïdies traitées pour un cancer bronchique non à petites cellules	63
Tableau 18 : Etats aux dernières nouvelles des patients atteints de dysthyroïdies.....	64
Tableau 19 : Etats aux dernières nouvelles des dysthyroïdies traitées par lévothyroxine.....	64
Tableau 20 : arbre décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des dysthyroïdies chez les patients traités par anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1	75
Tableau 21 : Population des patients atteints d'une hypophysite	87
Tableau 22 : Résumés cliniques, biologiques, iconographiques, prises en charge et suivis des hypophysites	88
Tableau 23 : Bilans hormonaux au diagnostic et au dernier suivi	90
Tableau 24 : Aux dernières nouvelles	91
Tableau 25 : arbre décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des hypophysites chez les patients traités par ipilimumab.....	96

Table des annexes

Annexe 1 : Etudes concernant le mélanome.....	83
Annexe 2 : Etudes concernant le cancer bronchique non à petites cellules métastatique.....	85
Annexe 3 : Etudes concernant les autres cancers.....	86
Annexe 4 : Hypophysites : résultats et discussion.....	87
Annexe 5 : Diabète immuno-induit : résultats et discussion.....	97

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Toxicités endocriniennes des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au CHU de Bordeaux : description, enjeux, perspectives.

Depuis 2011, les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICPi) révolutionnent la prise en charge de certains cancers. La stimulation du système immunitaire peut induire des effets indésirables immuno-médiés notamment endocriniens qui sont fréquents.

Cette étude observationnelle, monocentrique et rétrospective a inclus tous les patients traités par ICPi au CHU de Bordeaux quel que soit le primitif entre juillet 2011 et mai 2017. L'objectif principal était de décrire la prévalence des effets indésirables endocriniens et plus particulièrement des dysthyroïdies. Nos objectifs secondaires visaient à caractériser ces dysthyroïdies pour proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée.

565 patients ont été inclus, âgés de 63,4 +/- 13,5 ans dont 66,4% d'hommes. 43 dysthyroïdies (7,62%), 10 hypophysites (1,77%) et 1 diabète (0,18%) ont été observés. La prévalence des dysthyroïdies induites par anti-PD1 était de 6-7% quel que soit le type de cancer, de 31% en cas de bithérapie associant anti-PD1 et anti-CTLA-4 et de 1,5% en cas d'anti-CTLA-4 seul. Les dysthyroïdies étaient équitablement des hypothyroïdies isolées, des thyroïdites biphasiques et des thyrotoxicoses isolées. Le mécanisme semble être variable selon le profil de dysthyroïdie : auto-immun ou secondaire à une inflammation locale. 97,6% des dysthyroïdies étaient de grade 1 et 2, symptomatiques chez seulement 31% des patients. 82,7% des hypothyroïdies étaient définitives et supplémentées par lévothyroxine avec un suivi moyen de 14,9 +/- 8,9 ans malgré l'arrêt de l'ICPi chez 67% de ces patients. La dose aux dernières nouvelles était supérieure ou égale à 50 µg/j pour 84% des patients traités.

Les dysthyroïdies sont fréquentes, souvent asymptomatiques et ne limitent pas le traitement anticancéreux chez les patients traités par ICPi. Le dépistage de l'hypothyroïdie est important car celle-ci nécessitera un traitement par lévothyroxine au long cours même après l'arrêt de l'ICPi.

Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors at Bordeaux University Hospital: description, challenges, outlooks.

Since their arrival in 2011, immune checkpoint inhibitors (ICI) are revolutionizing cancer treatment. Stimulating the immune system may induce immune adverse events such as endocrine adverse events which are frequent. This observational, retrospective, monocentric study at Bordeaux University Hospital included patients treated with ICI regardless of cancer type, from July 2011 to May 2017. Main objective was to describe the prevalence of endocrine adverse events, especially dysthyroidism. Secondary objective was to characterize these dysthyroidism to offer adapted diagnostic and therapeutic support.

565 patients have been included, mean age was 63,4 +/- 13,5 years with 66,4% of men. 43 dysthyroidism (7.62%), 10 hypophysitis (1.77%) and 1 diabetes (0.18%) have been observed. Dysthyroidism prevalence in all-cancer patients treated with anti-PD-1 was 6-7%, 31% when a bitherapy combining anti-PD-1 and anti-CTLA-4 was used and 1,5% when anti-CTLA-4 monotherapy was used. Among the 43 dysthyroidism cases, an equal proportion of hypothyroidism, biphasic thyroiditis and thyrotoxicosis has been noticed. Mechanism seems to be variable according to dysthyroidism type : auto-immune or secondary to local inflammation. 97,6% of dysthyroidism were low grade (1-2). Symptoms were shown in 31% of cases. Hypothyroidism became permanent and supplemented by levothyroxine in 82,7% of cases with an average follow-up of 14,9 +/- 8,9 months despite stopping ICI of 67% of these patients. According to the latest news, levothyroxine dose was greater than or equal to 50 µg per day for 84% of treated patients.

Dysthyroidisms are frequent, often asymptomatic and do not limit the treatment by ICI. Screening for hypothyroidism is important because it will require treatment with long-term levothyroxine even after stopping ICI treatment.

DISCIPLINE : Endocrinologie

MOTS CLES : Inhibiteurs de checkpoint immunitaire, anti-PD1, anti-PDL-1, dysthyroïdie, hypophysite

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex