

L. Zagdoun<sup>a</sup> (Dr), AM. Guedj<sup>b</sup> (Dr), T. Aparicio<sup>c</sup> (Pr)

<sup>a</sup> Service de Médecine Polyvalente, Endocrinologie et Diabétologie CH ARLES, Arles, FRANCE; <sup>b</sup> Service Maladies métaboliques et endocriniennes CHU Nîmes, Nîmes, FRANCE ; <sup>c</sup> Service de Gastroentérologie et Cancérologie Digestive Hôpital Avicenne, HUPSSD, Bobigny, FRANCE

## INTRODUCTION

Le Sunitinib est un inhibiteur des tyrosines kinases pouvant induire une dysfonction thyroïdienne. De nombreux cas d'hypothyroïdies induites et atrophies thyroïdiennes ont été rapportés. En revanche, très peu de maladies de Basedow sont décrites. Nous rapportons le cas d'une maladie de Basedow sous Sunitinib pour une Tumeur Stromale Gastro Intestinale (GIST) avec lésions secondaires.

## CAS CLINIQUE

Nous rapportons un cas de maladie de Basedow diagnostiquée chez un patient de 58 ans sans antécédents thyroïdiens personnels ou familiaux, traité pour une GIST métastatique avec carcinose par Sunitinib en deuxième ligne thérapeutique.

Après 10 mois de traitement apparition d'une hyperthyroïdie clinique et biologique (TSH < 0,005 uUI/ml, T4L = 23,7 pmol/l et T3L = 8,5 pmol/l) dont l'étiologie s'est révélée être une maladie de Basedow (scintigraphie Tc99 retrouvant une hyperfixation thyroïdienne homogène et diffuse et TRAKS = 20 UI/L (N < 1)). Il n'existait ni goitre ni orbitopathie. Le traitement par Sunitinib a été suspendu, remplacé par Regorafenib autre inhibiteur des tyrosines kinases et des antithyroïdiens de synthèse (Carbimazole) ont permis le retour à l'euthyroidie en 15 jours. Ces traitements sont maintenus en association depuis 5 mois.

Les lésions de carcinose sont en régression de volume et actuellement l'hyperthyroïdie est contrôlée avec une posologie minimale d'ATS. En vue d'une immunothérapie de son GIST à venir, il a été décidé de maintenir ce traitement afin de prévenir une recrudescence de la pathologie auto immune.

A noter que le patient a déclaré en parallèle un diabète non insulino-dépendant avec anticorps anti-GAD et anti IA2 négatifs. Le bilan hypophysaire ne présentait pas d'anomalie.

Le cas a été déclaré auprès du centre national de la pharmacovigilance.

	Août 2015	Oct 2015	Nov 2015	Janv 2016	Mars 2016	Avril 2016	Mai 2016	Juin 2016	Juillet 2016	Août 2016
TSH uUI/ml	2.17	0.053	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	0.011	0.015	0.015	0.084
T4l (pmol/l)					23,7	12.5	12.7	11.6	13.7	9.1
T3L (pmol/l)					8.5			3.0	4.7	2.8
TRAKS UI/l					20.05				13	12.98

## DISCUSSION

Si les hypothyroïdies induites par le sunitinib sont connues depuis maintenant plus de 10 ans (1), plusieurs hypothèses sont toujours évoquées afin d'expliquer le mécanisme : la réduction de la synthèse des hormones thyroïdienne, la diminution de la captation iodée de la thyroïde, ou encore l'atrophie glandulaire en lien avec la toxicité du produit.

Le rôle de l'immunité, encore inconnu est évoqué pour la première fois en 2012, avec un cas de thyroïdite auto immune induite sous sunitinib après 10 mois de traitement (2). Ce délai correspond à l'apparition des premiers symptômes chez notre patient. Par la suite l'équipe de Pani F. (3) démontre en 2015 l'apparition au cours d'un traitement par sunitinib d'une positivité des anticorps anti-thyroperoxydase au sein d'une petite cohorte de patient (25%).

Concernant les hyperthyroïdies il semblerait que les seuls cas décrits à ce jour soient liés à des phases transitoires de thyrotoxicose avant une hypothyroïdie dans des contextes de thyroïdite (4). Ce premier cas décrit de maladie de Basedow avec anticorps anti récepteur de la TSH positif est donc une complication auto-immune qui pourrait faire l'objet d'une étude observationnelle prospective chez les patients traités par sunitinib.

## CONCLUSION

La survenue d'une maladie de Basedow lors d'un traitement par sunitinib était une complication méconnue à ce jour. Son diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'une hyperthyroïdie, même après plusieurs mois, sous sunitinib.

## REFERENCES

- (1)Desai J et al. (2006) Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. Ann Intern Med 145: 660-664
- (2)Babacan et al (2012) Sunitinib-induced autoimmune thyroiditis in a patient with metastatic renal cell carcinoma: a case report. Chemotherapy 58(2):142-5.
- (3)Pani F et al (2015) Thyroid Dysfunction in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Sunitinib: Is Thyroid Autoimmunity Involved? Thyroid (11):1255-61.
- (4)Grossmann M et al (2008) Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 69: 669-672.