



Atteintes thyroïdiennes auto-immunes sous anticorps monoclonaux anti PD1 : Gravité et rapidité d'évolution

V. Desforges-Bullet*^a (Dr), C. Collet- Gaudillat^a (Dr), F. Beziaud^a (Dr), G. Petit Aubert^a (Dr), C. Dujon^b (Dr), D. Mayeur^c (Dr), JP. Beressi^a (Dr)

^a Centre Hospitalier de Versailles Service Diabétologie Endocrinologie, Le Chesnay

^b Centre Hospitalier de Versailles Service Pneumologie, Le Chesnay

^c Centre Hospitalier de Versailles Service Cancérologie, Le Chesnay, France

Les voies de signalisation PD-L1/B7.1 et PD-L1/PD-1 peuvent protéger les tumeurs cancéreuses des cellules T cytotoxiques. Des anticorps monoclonaux anti PD-L1/PD-1 permettent de « réveiller » les lymphocytes « paralysés », en libérant leur action « tueuse de cancer » : anti-CTLA4 (Ipilimumab), anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab), anti-PD-L1 (Atezolizumab, ATU nominative).

Ces traitements entraînent des effets secondaires auto-immuns (thyroïde, hypophyse, surrénale).

L'Ipilimumab donne surtout des atteintes hypophysaires, et un peu thyroïdiennes. Le Nivolumab et le Pembrolizumab donnent préférentiellement des atteintes thyroïdiennes. L'Atezolizumab est très mal connu, seul un cas de Diabète de type 1 auto-immun a été rapporté.

Nous rapportons ici 4 cas d'atteinte thyroïdienne sous anti PD1.

Pour les 4 patients le bilan préthérapeutique montrait un bilan thyroïdien normal avec autoanticorps anti thyroïdien négatifs. Le traitement par anti PD1 a été poursuivi dans les 4 cas après l'apparition des dysthyroïdies.

Dysthyroïdies asymptomatiques apparues rapidement après la 2^{ème} / 3^{ème} cure : 2 cas d'hyperthyroïdies frustes initiales avec passage rapide en hypothyroïdie profonde en 2-3 semaines (patient 1 et 4) ; 2 cas d'hyperthyroïdies vraies avec normalisation spontanée de la T4 en 1 mois puis passage en hypothyroïdie modérée (patient 2 et 3). La scintigraphie réalisée dans 3 cas montre une fixation diminuée voire quasi nulle. Positivité des AC anti-thyroïdiens dans les 4 cas.

Patient 1: Homme de 78 ans traité par Atezolizumab toutes les 3 semaines pour un carcinome urothélial de haut grade. Apparition d'une hyperthyroïdie fruste après la 2^{ème} cure. En 4 semaines, passage en hypothyroïdie (TSH 9,2mU/L) se majorant rapidement en 2 semaines (TSH 45mU/L) malgré un traitement par Levothyrox, à doses croissantes.

Patient 2: Homme de 65 ans traité par Nivolumab toutes les 2 semaines pour un carcinome pulmonaire à grandes cellules peu différencié. Apparition après la 3^{ème} cure d'une hyperthyroïdie vraie. Diminution progressive spontanée du taux de T4 I qui se normalise en 4 semaines, puis apparition d'une hypothyroïdie modérée substituée.

Patient 3: Femme de 51 ans traitée par Nivolumab toutes les 2 semaines pour un carcinome pulmonaire à grandes cellules peu différencié. Apparition après la 2^{ème} cure d'une hyperthyroïdie vraie. Normalisation spontanée de la T4 I à 8 semaines, puis passage en hypothyroïdie modérée à 12 semaines, substituée.

Patient 4: Femme de 33 ans traitée par Pembrolizumab toutes les 3 semaines pour un lymphome B agressif du médiastin. Hyperthyroïdie fruste survenue 3 semaines après la 2^{ème} cure. Passage rapide en hypothyroïdie profonde (TSH à 7.9mU/L à 3 semaines puis TSH à 218mU/L à 6 semaines) Nécessité d'une dose de Levothyrox de 2mcg/kg/jour pour obtenir l'euthyroïdie.

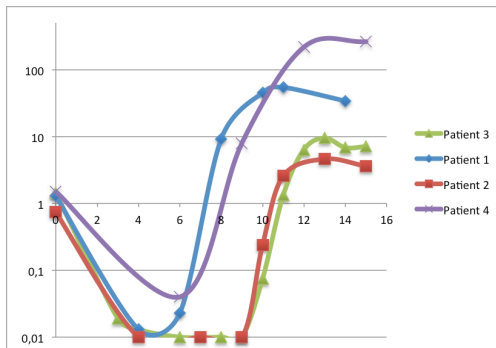


Figure 1: Evolution de la TSH (mU/L) chez les 4 patients en fonction du temps (en semaines) après le début du traitement par anti PD1 (échelle logarithmique)

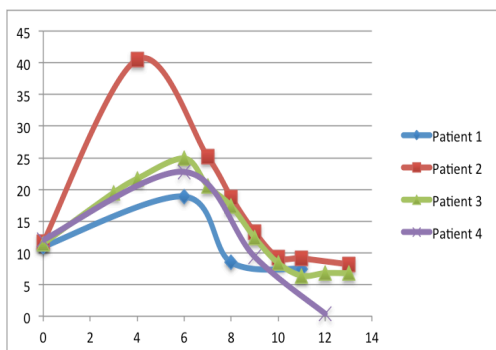


Figure 2: Evolution de la T4I (pmol/L) chez les 4 patients en fonction du temps (en semaines) après le début du traitement par anti PD1

Les atteintes thyroïdiennes sous anti PD1 vont de l'hypothyroïdie sévère à l'hyperthyroïdie et sont rapides. Elles nécessitent un traitement plus d'une fois sur 2 et peuvent être graves. L'évolution vers l'hypothyroïdie définitive est possible. Une surveillance rapprochée du bilan thyroïdien est donc nécessaire devant l'apparition d'une dysthyroïdie sous anti PD1. Enfin les hommes semblent être aussi touchés que les femmes par ces atteintes auto immunes, ce qui est inhabituel pour la pathologie thyroïdienne.