

Evaluation prospective et monocentrique des effets endocriniens de l'immunothérapie anti-tumorale chez une population de patient

LEDIEU R.¹, ILLOUZ F.¹, BAIZE N.², LE CORRE Y.³, RODIEN P.¹, BRIET C.¹

1 : Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et de Récepteurs Hormonaux, Service d'Endocrinologie, Diabétologie Nutrition – CHU Angers
 2: Unité Transversale de Thérapeutiques Innovantes en Oncologie Médicale – CHU Angers
 3: Service de Dermatologie – CHU Angers

INTRODUCTION

Le profil des effets secondaires de l'immunothérapie anti-tumorale est principalement immunologique. L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence, le délai d'apparition et l'évolution pendant le suivi des effets endocriniens de patients traités par immunothérapie.

PATIENTS ET METHODES

Les patients inclus étaient traités par ipilimumab (n=11) et/ou nivolumab (n=33) et pembrolizumab (n=38) et avelumab (n=1) pour un mélanome, un cancer du rein ou pulmonaire. Une évaluation endocrinienne était réalisée en pré-thérapeutique et avant chaque cure (toutes les 2 ou 3 semaines selon l'indication). Elle comportait les dosages de TSH, T4L, anticorps anti-TPO, cortisolémie et ACTH à 8h. Nous avons déterminé la fréquence, le délai d'apparition des effets secondaires d'origine immune (IRAE) endocriniens et les caractéristiques biologiques des patients à la fin du suivi.

RESULTATS

1- FREQUENCE D'APPARITION DES ENDOCRINOPATHIES

Des IRAE endocriniens étaient observés chez 16 des 79 patients inclus, avec un délai de suivi moyen 22 semaines (Figure 1):

- **Hypophysite**: 6,3 % des patients (31% des IRAE) dont une insuffisance corticotrope isolée chez 3 patients et une insuffisance thyrotrope isolée chez 2 patients. Aucun syndrome tumoral n'a été retrouvé.
- **Thyroïdites** (phase d'hyperthyroïdie suivie d'une phase d'hypothyroïdie): 7,5 % des patients (37,5 % des IRAE).
- **Hyperthyroïdie isolée**: 1,2 % des patients (6,25% des IRAE).
- **Hypothyroïdie isolée**: 5% des patients (25% des IRAE).

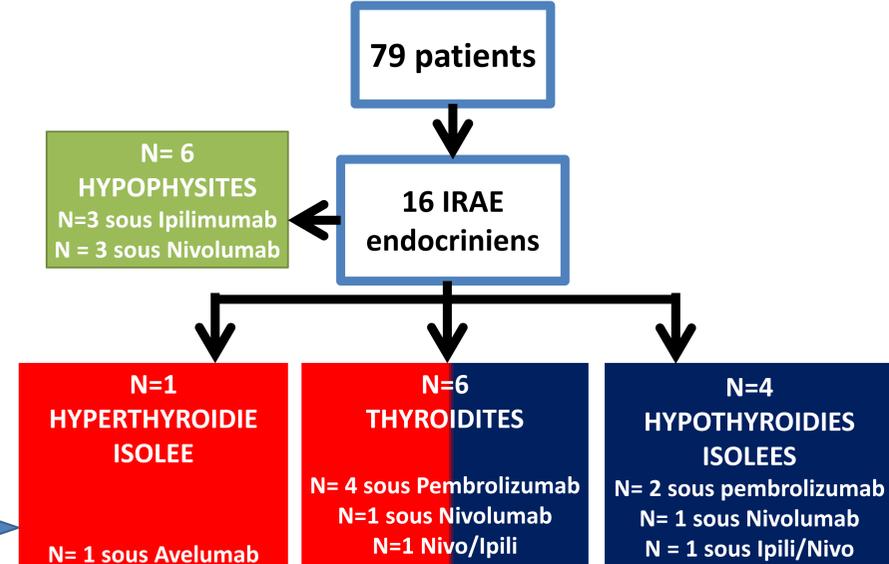


Figure 1 : Effets endocriniens sous immunothérapie

2- DELAIS D'APPARITION

Les moyennes de survenue semblent être différentes selon les types d'effets (exprimées en semaines) :

- Pour la **thyroïdite** : 3,8 [2-8]
- Pour l'**hyperthyroïdie isolée** : 6
- Pour l'**hypothyroïdie isolée** : 7,5 [2-20]
- Pour l'**hypophysite** : 9,3 [5-16]

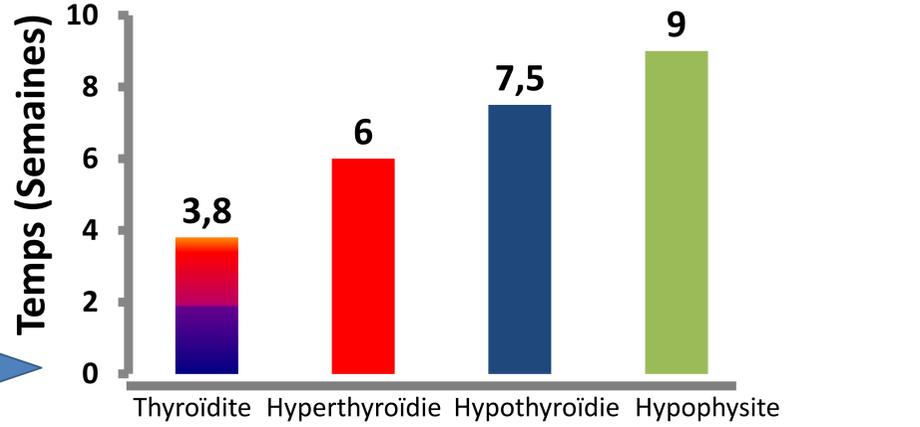


Figure 2 : Délai moyen d'apparition des IRAE endocriniens en semaine

3- EVOLUTION DE LA FONCTION THYROIDIENNE

L'augmentation de la T4L dans les thyroïdites survient précocement entre la 2^{ème} et la 4^{ème} cure (figure 3).

Le passage en hypothyroïdie des thyroïdites apparaît chez nos patients entre la 3^{ème} et la 6^{ème} cure.

Au terme du suivi, les 8/10 patients ayant présenté une thyroïdite ou une hypothyroïdie isolée sont toujours substitués par la Lévothyroxine.

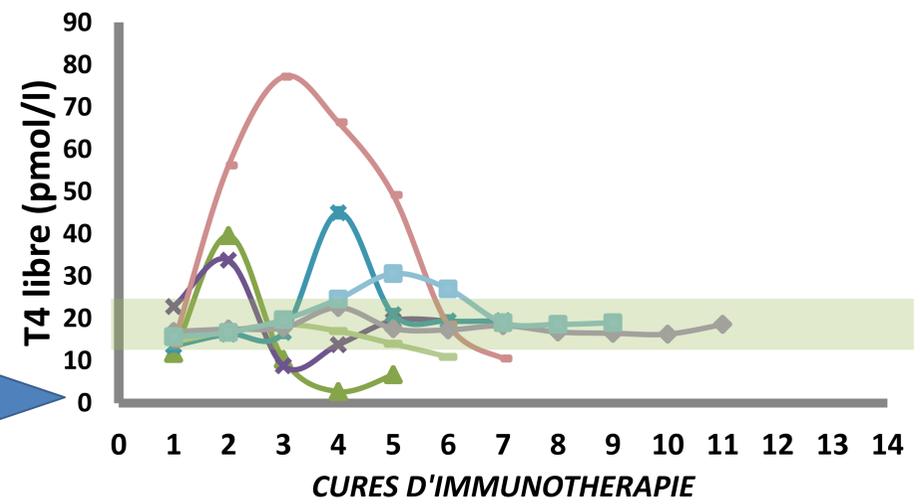


Figure 3 : Variation de la T4L chez les patients ayant présenté une thyroïdite

CONCLUSION

Nos données sont en accord avec la littérature. Deux études de 2016 et 2017 retrouvaient des IRAE thyroïdiens chez 14 à 18%, avec une prévalence plus importante de thyroïdite par rapport aux autres atteintes thyroïdiennes (1, 2). La fréquence des hypophysites est légèrement inférieure aux données de Ryder en 2014 (9%) et d'Albarel (11%) en 2015. (3, 4). Ces différences s'expliquent principalement par le faible nombre de patients sous ipilimumab dans notre étude comparativement aux autres études. Ces données montrent une survenue fréquente et précoce des IRAE endocriniens sous immunothérapie soulignant l'importance d'une prise en charge consensuelle.

Bibliographie :

1. de Filette, and al. 2016. J. Clin. Endocrinol. Metab. 101:4431–4439.
2. Delivanis and al. al. 2016 Nov J. Clin. Endocrinol.; 101(11): 4431–4439.
3. Ryder and al. Endocr Relat Cancer. 2014 Apr; 21(2): 371–381.
4. Albarel and al. Eur J Endocrinol. 2015 Feb;172(2):195-204 2015 Feb;172(2):195-204