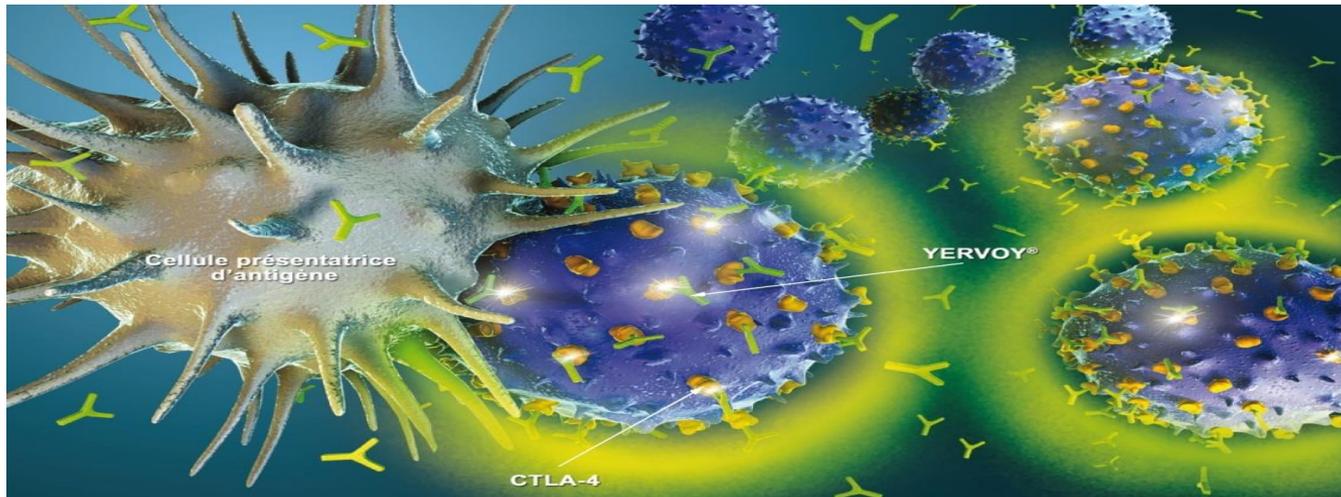


Pathologies thyroïdiennes secondaires à l'utilisation de l'IPILIMUMAB dans le traitement du mélanome

Etude rétrospective sur 24 patients



Dr ABDELLAOUI YASMINE
Hôpital Ambroise Paré

IPIILIMUMAB: AC anti-CTLA4 (YERVOY*) (BMS):

- Premier agent ayant permis d'obtenir une augmentation de la survie chez les patients atteints de mélanomes avancés (Eggermont 2006, 2010)
- Mécanisme d'action: stimulation de la réponse immunitaire
 - Nombreux effets secondaires (60%) : cutanés , digestifs, endocriniens...liés à cette stimulation (« Immune-Related Adverse Events » ou IRAEs)
 - **Hypophysites_**: (0 à 17 %) +++
 - Dose dépendant (Corsello SM, 2013)
 - Incidence 2.3% sur 676 patients dans l'étude MDX01020 (Hoddi FS, 2010)(Ho 2010).
 - **Atteintes Thyroïdiennes** : *mal connues 0 à 4%*
une seule étude (Di Giacomo , 2011), 7 % d'hypothyroïdie sur 27 *patients...*
G 2011).
 - **Ophthalmopathie sans dysthyroïdie avec TSI positifs** (Minn, 2011, Borrodic, 2011)

OBJECTIFS DE L'ETUDE:

Décrire les effets secondaires endocriniens dans une cohorte de 24 patients traités par IPILIMUMAB pour un mélanome stade III ou IV à l'hôpital Ambroise Paré entre 2010 et 2013:

PATIENTS ET METHODES

- Critères d'inclusion:

tout patient recevant de l'IPILIMUMAB pour un mélanome avancés.

-critères d'exclusion: ATCD de pathologie thyroïdienne

- Principales mesures:

- T3L, T4L, TSH, Cortisol 8h avant traitement et avant chaque cure (chaque mois).

+/- Ac TPO Ac TG et échographie thyroïdienne, IRM hypophysaire autres hormones en fonction des premiers dosages.

RESULTATS (1):

Patients:

- 10 femmes / 14 hommes, âgés de 24 à 84 ans (moyenne : 63 ans)
- Aucun ATCD de MAI.
- Avant de débiter l'étude, tous avaient un bilan thyroïdien normal et des AC anti TPO et TG négatifs (réalisés chez 6 patients) .

Dose d'Ipilimumab reçue:

- 10 mg/kg : 5 patients de 2 à 15 cures
- 3 mg/kg : 19 patients de 1 à 8 cures
- Pas de chimiothérapie associée

RESULTATS (2):

Dans le courant du suivi, 4 patients ont présenté des anomalies du bilan thyroïdien qui ont été révélateurs d'une hypophysite

RESULTATS (3): Patients, type d'atteinte et dose reçue

	Sexe	Age	Dose IPI	Nb Cures	Arrêt IPI ?	Corticothérapie ?
Hashitoxicose	F	52	10mg/kg	1	Oui*	non
Hypothyroïdie	H	58	10mg/kg	12	Non	non
Hypophysite	H	62	10mg/kg	2	Oui*	non
Hypophysite	H	53	10mg/kg	2	Oui*	oui
Hypophysite	H	78	3mg/kg	2	Oui*	oui
Hypophysite	F	79	3mg/kg	3	Non	non

Discussion

Nous avons noté une fréquence relativement élevée (6/24) d'atteinte endocrinienne dont 4 impliquent la thyroïde de façon certaine chez les patients traités par Ipilimumab. Ceci peut être expliquée par la réalisation systématique du bilan thyroïdien et du cortisol dans notre série.

Il s'agissait dans la moitié des cas d'une hypophysite et dans l'autre moitié, d'une atteinte thyroïdienne de type Hashimoto avec une hyperthyroïdie très sévère.

Ces atteintes apparaissent plutôt tardivement , elles sont le plus souvent associées à d'autres effets secondaires. Elles peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

Limites de l'étude

Pas de dosage des Ac systématiques avant le début de l'étude

Doses variables d'Ipilimumab

Six patients ont reçu interféron avant Ipilimumab

Conclusion

- L'IPILIMUMAB est une nouvelle immunothérapie anti tumorale capable d'induire une atteinte auto-immune de la fonction thyroïdienne, via une hypophysite ou par une atteinte directe de la thyroïde.

La prédominance inhabituelle des hypophysites par rapport aux thyroïdites n'est pas expliquée à ce jour.

De même pour la prédominance masculine

