

Effets secondaires thyroïdiens sous immunothérapie anti-PD1: évaluation des facteurs de risque de survenue.

E.Charpin ^(a) , G.Jeudy^(a) , P.Foucher^(a) , C.Pernot^(a) , A.Hourdin ^(a) , B.Bouillet^(a) , A.Rouland^(a) , B.Vergès^(a) , S.Dalac^(a) , JM.Petit^(a)
^(a)Centre Hospitalier Universitaire François Mitterand, Dijon, France

INTRODUCTION

- Le programmed cell death-1 (PD-1) est un récepteur situé à la surface des lymphocytes T activés dont l’interaction avec ses ligands, PD-L1 et PD-L2, conduit à une régulation négative du lymphocyte qui cesse de proliférer et de sécréter des cytokines.
- Certaines tumeurs utilisent cette voie pour échapper au système immunitaire de l’hôte. L’inhibition de l’interaction entre PD-1 et ses ligands par des anticorps monoclonaux permet de restaurer une réponse lymphocytaire anticancéreuse.
- Le NIVOLUMAB et le PEMBROLIZUMAB sont les deux molécules anti-PD1 utilisées, en particulier dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et du mélanome, au stade localement avancé ou métastatique.
- La réponse immunitaire induite par ces molécules n’est pas spécifique des tumeurs. De nombreux effets secondaires auto-immuns ont été observés depuis le début de leur utilisation, touchant un grand nombre d’organes et de systèmes, notamment le système endocrinien. Les dysfonctions thyroïdiennes figurent parmi les effets secondaires les plus fréquents sous anti-PD1 avec description de cas de thyroïdites, d’hypothyroïdies et de maladies de Basedow.
- Peu de données existent dans la littérature concernant les facteurs de risque pouvant influencer la survenue des dysthyroïdies.
- L’influence des injections de produit de contraste iodé sur la survenue des ces effets secondaires n’a par ailleurs jamais été étudiée.

OBJECTIFS

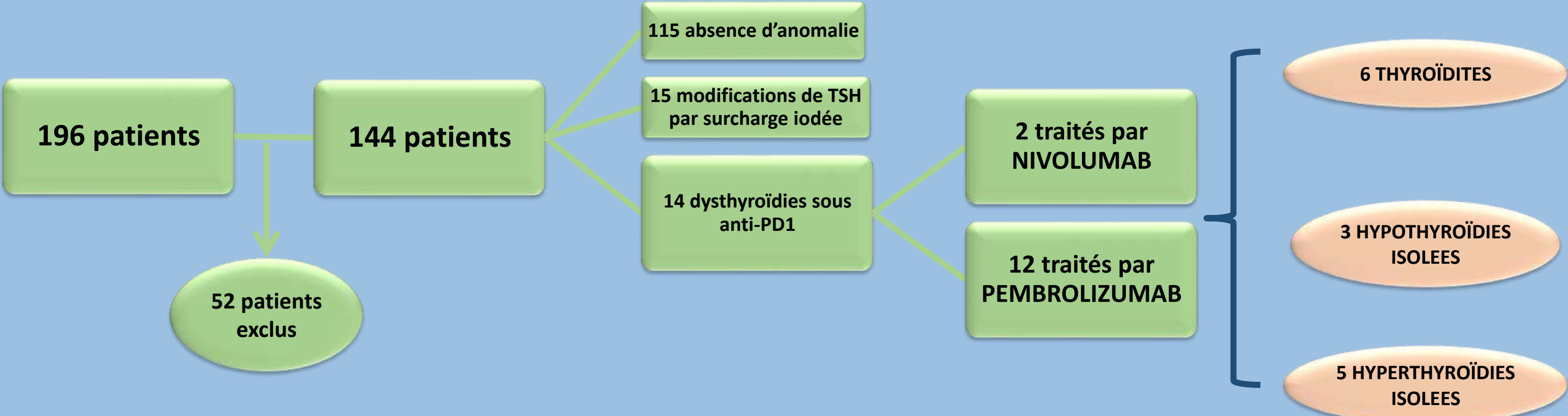
- Déterminer la fréquence de survenue des effets secondaires thyroïdiens chez des patients traités par anti-PD1 pour un mélanome ou pour un cancer bronchique non à petites cellules et identifier les facteurs favorisant leur survenue.

MATERIEL ET METHODES

- Etude rétrospective chez 196 patients traités pour un mélanome malin (n=112) ou pour un CBNPC (n=84).
- Par PEMBROLIZUMAB ou par NIVOLUMAB, avec une première injection réalisée entre le 10 juillet 2014 et le 15 février 2018.
- 44 patients exclus de l’étude (34 pour antécédents de dysthyroïdies et 18 par manque de données).
- Recueil dans les dossiers informatiques des données anthropométriques, du type de cancer traité, de la molécule administrée, de la dose, et de l’existence d’une ou plusieurs injections de produit de contraste au cours de la période de traitement.
- Recueil des bilans thyroïdiens (TSH, T3, T4) réalisés avant le début du traitement puis au cours du suivi et recherche de la survenue d’anomalies de la TSH.
- Nous avons différencié les modifications de la TSH secondaires à une surcharge iodée d’une part (définies comme une anomalie de la TSH survenant dans les 8 semaines après une injection de produit de contraste iodé) et les dysthyroïdies secondaires au traitement par anti PD-1 d’autre part (définies comme une anomalie de la TSH survenant plus de 8 semaines après une injection de produit de contraste, ou ayant une durée supérieure à 8 semaines ou correspondant à une phase d’hyperthyroïdie suivie d’une phase d’hypothyroïdie)
- Parmi les dysthyroïdies sous anti-PD1 nous avons distingué les THYROÏDITES (une phase d’hyperthyroïdie suivie d’une hypothyroïdie), les HYPOTHYROÏDIES isolées non précédées d’une hyperthyroïdie et les HYPERTHYROÏDIES isolées qui n’ont pas été suivies d’une hypothyroïdie.

RESULTATS

	Caractéristiques de la population		
	Mélanome (n = 80)	CBNPC (n = 64)	Valeur de p
Caractéristiques			
Âge	68,4 ± 13,9 [20-89]	63,1 ± 10,1 [36 - 82]	0,0013
Sexe			0,2543
Homme	43 (66,25%)	48 (75%)	
Femme	27 (33,75%)	16 (25%)	
Poids (kg)	75,3 ± 13,6 [55-115]	70,7 ± 15,8 [37 - 111]	0,0838
Taille moyenne ^δ (cm)	169 ± 8 [150-193]	171 ± 8 [149 -188]	0,0951
IMC (kg/m ²)	26,4 ± 4,55 [19,03 - 37,11]	24,1 ± 5,3 [14,36 -39,86]	0,003
SC (m ²)	1,85 ± 0,18 [1,51 - 2,34]	1,8 ± 0,2 [1,27 - 2,28]	0,4156
Molécule			0,0005
PEMBROLIZUMAB	37 (46,25%)	12 (18,75%)	
NIVOLUMAB	43 (53,75%)	52 (81,25%)	
Dose (mg)	191,75 ± 52,35 [100-340]	199,5 ± 47,33 [100 - 333]	0,16
Injection de PDCI	51 (63,15%)	20 (31,25%)	0,0001



- Les patients traités pour un mélanome étaient significativement plus âgés que ceux traités pour un CBNPC et leur IMC était également significativement plus élevé.
- Le PEMBROLIZUMAB était utilisé significativement plus souvent pour le traitement du mélanome que pour le traitement du CBNPC.
- Les patients traités pour un mélanome avaient bénéficié significativement plus souvent d’au moins une injection de produit de contraste iodé durant la période de traitement.

- 15 patients ont présenté des anomalies de la TSH secondaires à une surcharge iodée (11,1%) sans différence d’incidence de ces anomalies entre les patients traités pour mélanome et ceux traités pour CBNPC.
- 14 patients ont présenté une dysthyroïdie secondaire aux anti-PD1 (9,7%) dont 6 THYROÏDITES, 3 HYPOTHYROÏDIES isolées et 5 HYPERTHYROÏDIES isolées.
 - Les dysthyroïdies sous anti-PD1 sont survenues en moyenne 42 jours après le début du traitement soit après 2,5 cures.
 - Aucun arrêt de traitement secondaire à la survenue d’effets secondaires thyroïdiens.

En analyse univariée

- Le risque de développer une dysthyroïdie sous anti-PD1 était plus élevé chez les patients traités pour un mélanome que chez ceux traités pour un CBNPC.
- L’IMC était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une dysthyroïdie sous anti-PD1 que chez les patients indemnes (28,3kg/m² vs 25,05kg/m², p=0,02)
- 57,1% des perturbations sont survenues sous PEMBROLIZUMAB (p=0,0547)
- Absence d’influence des injections de produit de contraste iodé au cours du traitement sur la survenue d’une dysthyroïdie sous anti-PD1.

Caractéristiques des patients ayant fait une dysthyroïdie sous anti-PD-1 vs patients indemnes					
		Dysthyroïdies secondaires aux anti-PD-1 (n=14)		Absence de dysthyroïdie secondaire aux anti-PD-1 (n=130)	Valeur de p
Caractéristiques					
Âge ^δ		65,3±14,7 [41-89]		66,2±12,4 [20-88]	0,9704
Sexe					0,9116
	Homme	10 (71,6%)		91 (70%)	
	Femme	4 (28,6%)		39 (30%)	
Poids ^δ (kg)		80,4±14,7 [55-110]		72,5±14,6 [37-115]	0,0813
Taille ^δ (cm)		168±92 [151-183]		170±8,7 [149-193]	0,5417
IMC ^{δ,ε} (kg/m ²)		28,3±4,3 [19-36,8]		25,05±4,99 [14,4-39,86]	0,02
Molécule					0,0547
	PEMBROLIZUMAB	8 (57,15%)		41 (35,5%)	
	NIVOLUMAB	6 (42,85%)		89 (68,5%)	
Dose ^δ (mg)		204,7±62,4 [120-330]		194,2±48,8 [100-340]	0,8767
Indication					0,0168
	CBNPC [¶]	2 (14,3%)		62 (47,7%)	
	Mélanome	12 (85,7%)		68 (52,3%)	
Injection de PDCI [†]		6 (42,85%)		65 (50%)	0,6115

Facteurs influancant la survenue d'une dysthyroïdie sous anti-PD-1 en analyse multivariée

	Odds ratio	IC 95%	Valeur de p
Indication (CBNPC)	0,24	[0,05-1,15]	0,07
Molécule (PEMBROLIZUMAB)	4,8	[0,68-33,6]	0,12
Dose	1,01	[0,99-1,03]	0,23
IMC	1,01	[0,86-1,19]	0,88

En analyse multivariée

- Aucun facteur n’est associé de manière significative à la survenue d’une dysthyroïdie sous anti-PD1
- Seule l’indication thérapeutique est un facteur à la limite de la significativité avec une tendance en faveur d’une survenue plus fréquente chez les patients traités pour un MELANOME (p=0,07)

DISCUSSION ET CONCLUSION

Limites de notre étude

- Caractère rétrospectif
- Nombre restreint de dysthyroïdies mis en évidence du fait d’un effectif total faible de la population.

Conclusion

- Dysthyroïdies fréquentes sous anti-PD1 (9,7%)
- Survenue précoce, en moyenne après 2 cures de traitement anti PD-1
- Tendance en faveur d’une survenue plus fréquente chez les patients traités pour un mélanome
- La survenue plus fréquente chez les patients traités pour un mélanome doit être confirmée par une étude prospective comprenant un plus grand nombre de patients