Pembrolizumab et cordarone

C. Cugnet Anceau*[a] (Dr), S. Reffet[a] (Dr), M. Amini-Adle[b] (Dr), S. Dalle[b] (Pr)

[a] Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, FRANCE ; [b] Service de dermatologie ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre-Benite, FRANCE
* christine.cugnet-anceau@chu-lyon.fr

Introduction :

Les inhibiteurs de check-points en bloquant CTLA-4, PD-1 ainsi que PD-L1, suppriment le frein sur le système immunitaire en favorisant l'activation des lymphocytes T effecteurs et en diminuant l'action des lymphocytes T régulateurs. Ce mécanisme de rupture de tolérance permet alors de stimuler la réponse. Cependant, malgré une très forte efficacité sur les cellules tumorales, cette levée d'inhibition de la réponse immunitaire entraine très souvent des effets indésirables. Notamment ces inhibiteurs sont à l'origine de complications endocriniennes dans 5 à 10 % des cas. Le pembrolizumab, anti-PD1 provoque 3,4 à 7,8% d'hyperthyroïdie (P.Cukier et al, 2017).

Cas clinique :

Une femme de 65 ans était traitée par pembrolizumab pour un mélanome du mollet gauche (Breslow 3mm, BRAF muté) compliqué de métastases en transit. Elle était sous cordarone depuis 9 mois dans un contexte de cardiomyopathie ischémique et depuis 8 mois sous défibrillateur cardiaque. Lors du bilan préthérapeutique, la TSH était à 2mUI/L et la T4L à 16 pmol/L.
Après la deuxième injection (C2) à J39, elle a présenté une hyperthyroïdie (TSH :0,02 mUI/L, T3L : 6,8 pmol/L, T4L : 44,6 pmol/L), associée à des douleurs angineuses (grade 3). L'immunothérapie a donc été suspendue à J42 et la cordarone à J56.
Sur le plan diagnostic, le bilan auto-immun (anticorps anti-récepteur de la TSH, anti-TPO et anti-thyroglobuline) était négatif.
L'échographie thyroïdienne était normale : le lobe droit mesurait 19/22/41 mm et le lobe gauche 15/19/45 mm. Le parenchyme était hypoéchogène et sans hypervascularisation. La scintigraphie thyroïdienne était blanche (Fig 1) et le Petscan ne retrouvait pas de fixation thyroïdienne (Fig2).

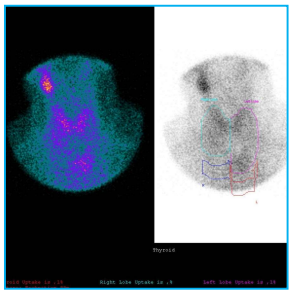

Figure 1: scintigraphie thyroïdienne

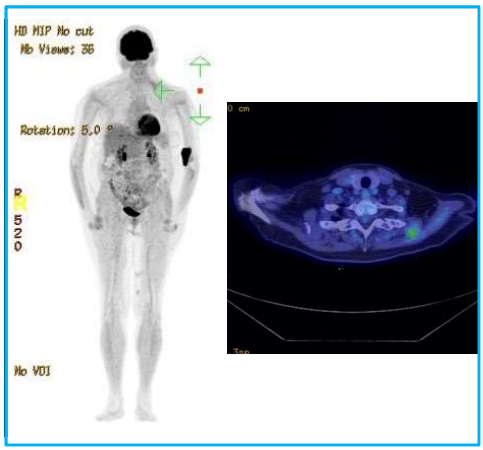

Figure 2: Petscan

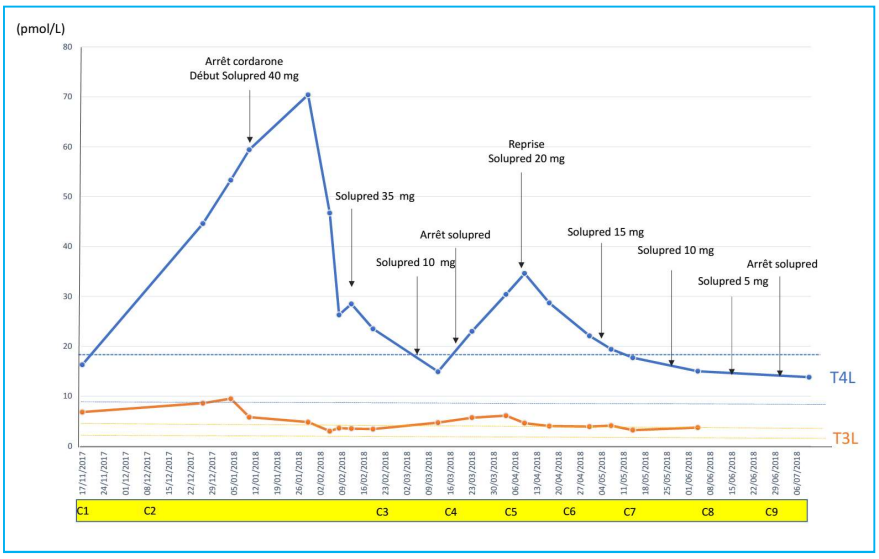

Figure 3: Evolution du bilan thyroïdien

Devant l'absence d'amélioration clinique et biologique malgré un traitement par β-bloquant à dose maximale, une corticothérapie à 0,5mg/kg/j avait été débutée à J62 (Fig3).
L'immunothérapie (C3) avait pu être reprise 4 semaines après l'introduction de la corticothérapie.
Les hormones thyroïdiennes périphériques s'étaient normalisées 58 jours après l'introduction de la corticothérapie qui a été réduite progressivement sur une période de 8 semaines.
La surveillance du bilan thyroïdien avait montré une rechute rapide de cette hyperthyroïdie sans répercussion clinique (Grade1).
La corticothérapie avait donc été reprise à 0,25 mg/kg avec un arrêt progressif sur 8 semaines.
Le statut thyroïdien reste normal malgré la poursuite de l'immunothérapie (C9).

Discussion :

Grâce aux cas rapportés, on sait que les inhibiteur des check-points provoquent généralement des hyperthyroïdies avec faible captation du traceur au niveau de la scintigraphie thyroïdienne et des Ac anti récepteur de la TSH négatifs, suggérant une thyroïdite silencieuse ou destructive.
Dans une étude de 7 cas d'hyperthyroïdie sous pembrolizumab; il a été visualisé une captation diffuse au pet18FDG au niveau thyroïdien soulignant une phase inflammatoire intense au niveau de la thyroïde au moment de la thyroïdite. (*Delivanis JCEM 2017*)
Sous pembrolizumab, l'hyperthyroïdie est brève en moyenne 6 semaines, évoluant vers l'hypothyroïdie dans 42 à 75%.
Dans notre cas clinique, la durée de la phase d'hyperthyroïdie et sa récidive précoce à l'arrêt de la corticothérapie ainsi que les données de l'imagerie orientent vers une hyperthyroïdie à la cordarone de type II plus qu'à une thyroidïte silencieuse.
L'introduction de la corticothérapie n'a pas empêché la reprise de l'immunothérapie.

Conclusion :

Le pembrolizumab semble avoir joué le rôle de déclencheur de cette hyperthyroïdie à la cordarone. On peut suspecter une interaction péjorative de ces 2 molécules. Il semble justifier de réaliser une surveillance étroite du bilan thyroïdien chez ces patients. Une évaluation préthérapeutique entre oncologue, endocrinologue et cardiologue est à proposer chez ces patients fragiles.