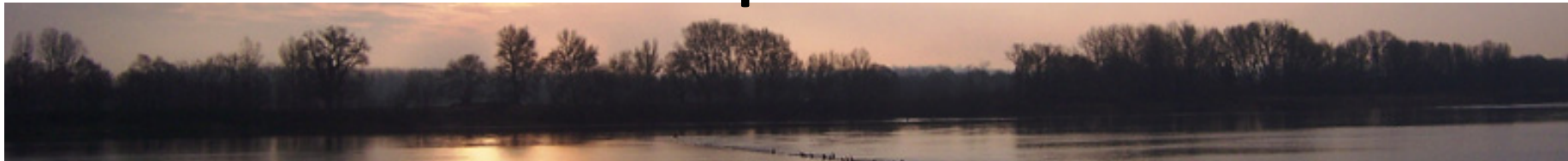


Impacts thyroïdiens de l'immunothérapie anti tumorale



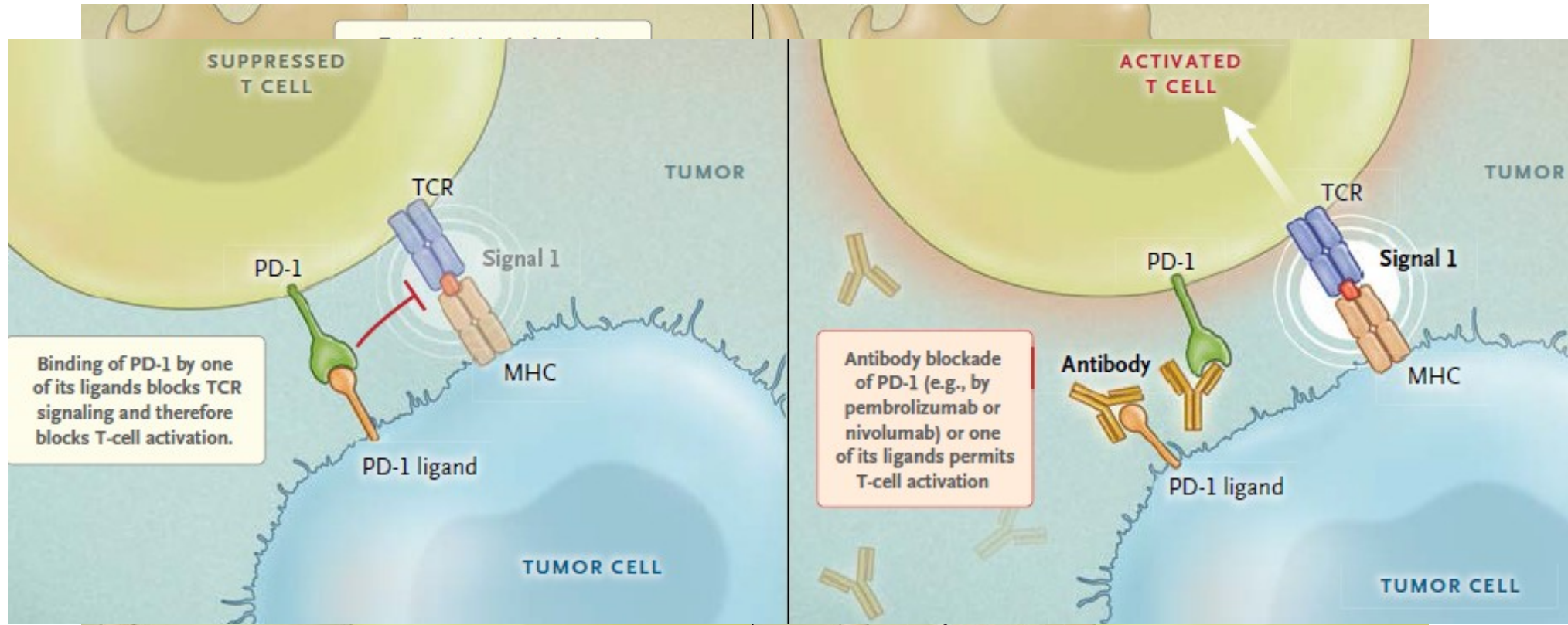
Illouz F

Centre de référence des maladies rares de
la thyroïde et des récepteurs hormonaux
CHU Angers

www.maladies-endocriniennes.fr

Immunothérapie en oncologie: Ac anti-CTLA-4 et anti-PD-1

- CTLA-4 et PD-1/PD-L1-sont des éléments régulateurs de la tolérance immunitaire.
- Principe : réactiver le système immunitaire (T) et ainsi inhiber l'immunosuppression associée aux tumeurs



Les immunothérapies en oncologie

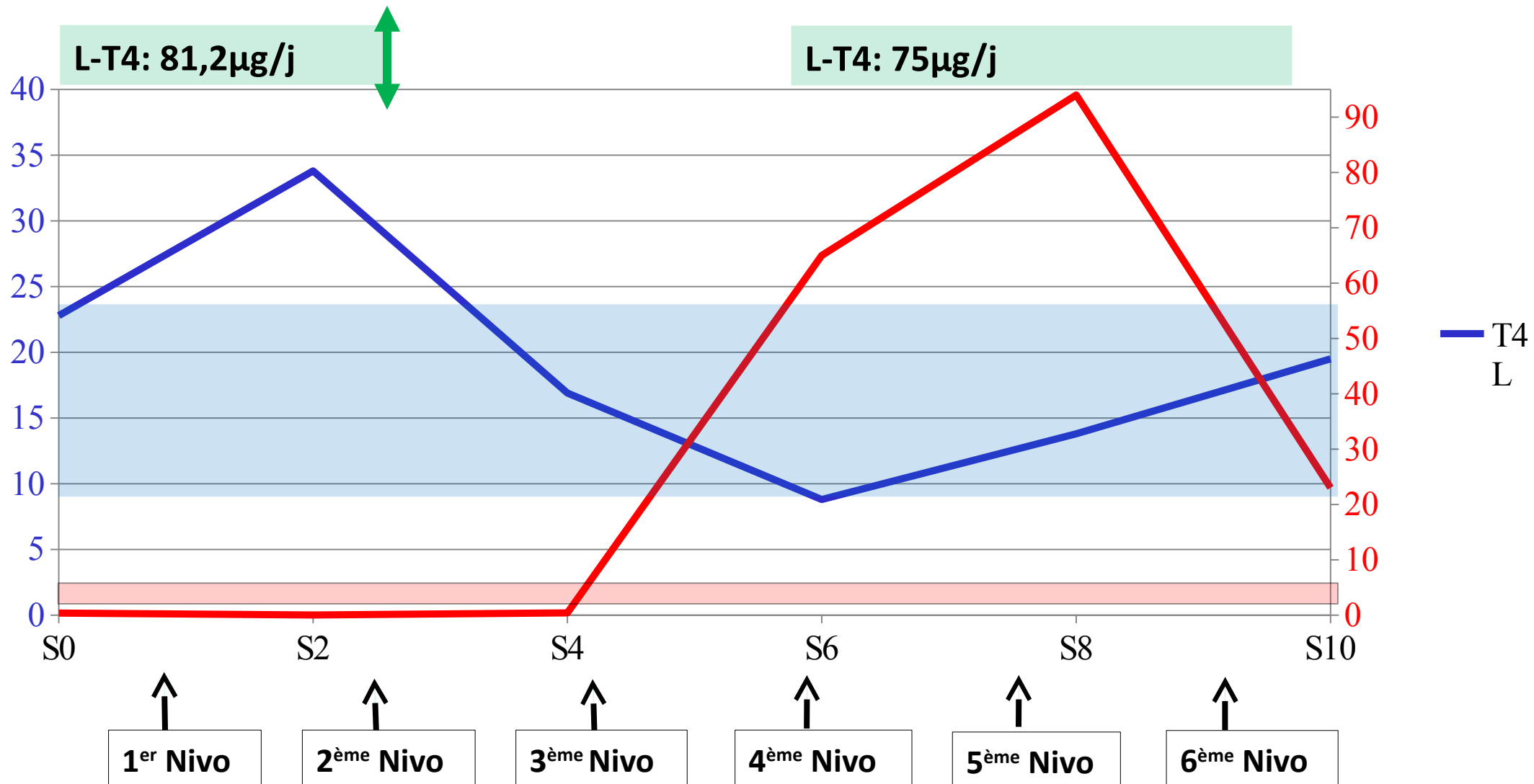
Indications	Anti-CTLA4	Anti-PD1
Mélanome	Ipilimumab	Nivolumab, Pembrolizumab
NSCL cancer		Pembrolizumab
Cancer du rein		Nivolumab

Patiente de 63 ans

- Diabète de type 2, traité par metformine
- Hypothyroïdie sur thyroïdite lymphocytaire chronique depuis 13 ans, traitée par levothyroxine 87,5µg/j.

Patiente de 63 ans

- Carcinome rénal polymétastatique
 - 2011: néphrectomie élargie gauche
 - 2014: chirurgie d'une métastase pulmonaire
 - 2016: radiothérapie d'une lésion du hile pulmonaire gauche
 - Juin 2016 à février 2017: pazopanib
 - Mars 2017: immunothérapie par nivolumab

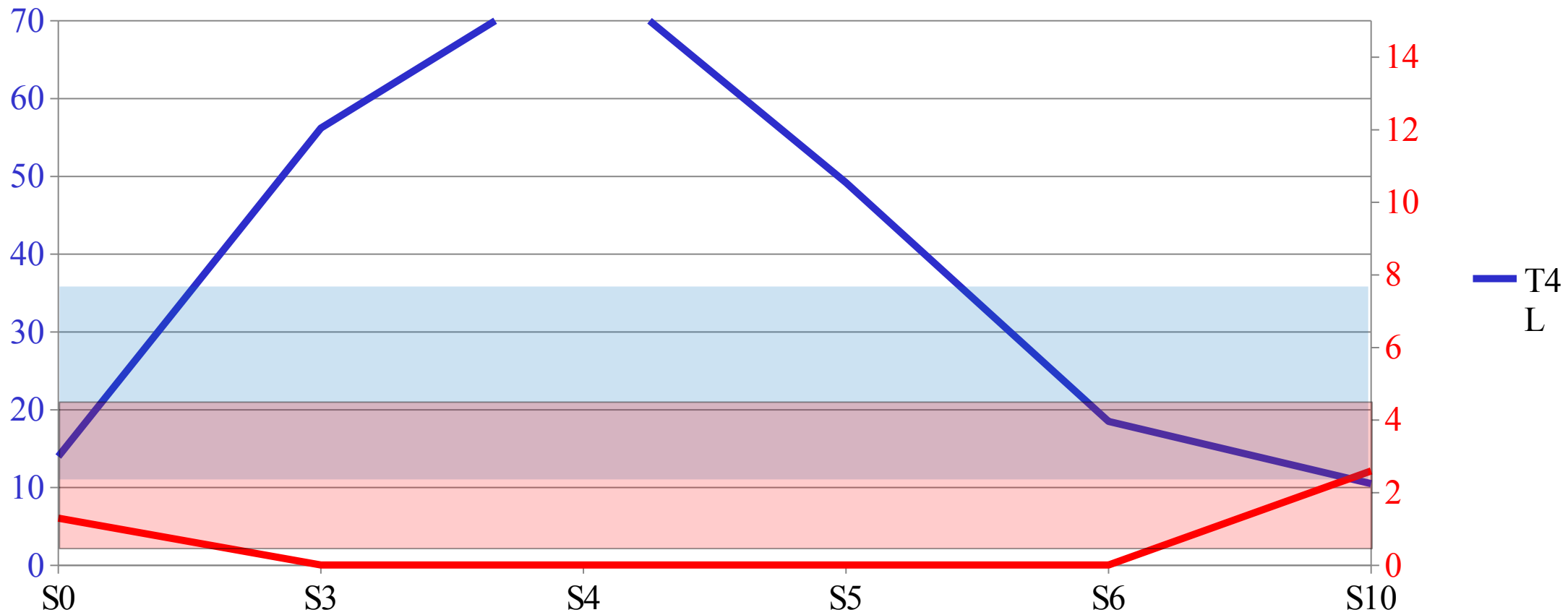


Patient de 49 ans

- Mélanome temporal gauche (BRAF: V600E, cKIT : M541L)
 - 2015: chirurgie temporale gauche
 - Octobre-décembre 2015: interféron
 - Mars 2016- janvier 17: cobimetinib (anti MEK) + verurafenib (anti BRAF)
 - Janvier 17: immunothérapie par ipilimumab + nivolumab (métastases pulmonaire et cérébrale)

Explorations

- Perte de poids de 14kg
- Asthénie, vertiges
- Pas de trouble cardiovasculaire (patient sous nebivolol)



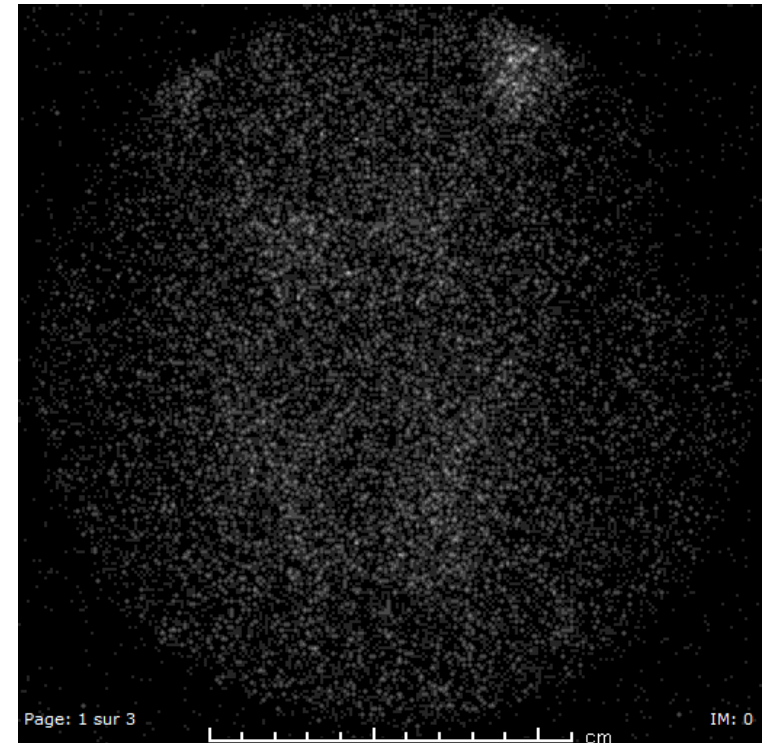
1^{er} Ipi + Nivo

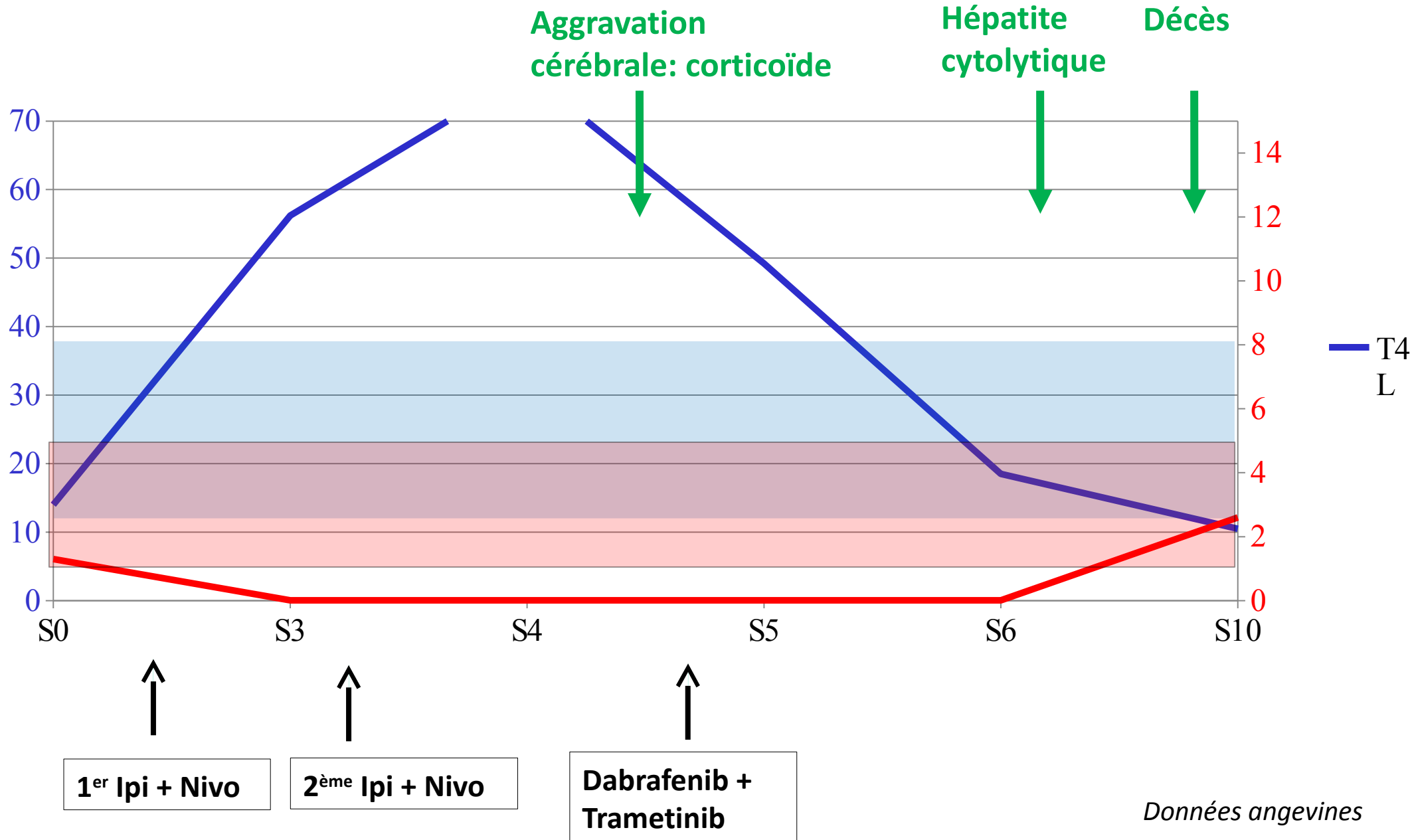
2^{ème} Ipi + Nivo

Données angevines

Explorations

- Ac-TPO et Ac-TSHR: absents
- Echographie: pas de goitre, thyroïde discrètement hétérogène (vascularisation ?)
- Scintigraphie Tc-99m: blanche





Données angevines

Fréquence des dysfonctions thyroïdiennes: hyperthyroïdie

	Mélanome	NSCL	Cancer rein
Nivolumab seul	1,9-4,2 %	1-2 %	
Nivolumab + Ipilimumab	4,3-9,9 %		
Pembrolizumab	2,3-6.5 %	1,8-7.8 %	3.8
Ipilimumab	2,3 %		

Risque ratio: 5,5

Postow, NEJM 15 Larkin, NEJM 15 Robert, NEJM 15 Ribas, JAMA 16
Hodi, Lancet Onco 16 Gettinger JCO 16 Ribas Lancet Onco 15 Borghaei, NEJM 15 Garon, NEJM 15
Herbst, Lancet Onco 15 Reck, NEJM 16 Belmont, NEJM 17
Weber, Lancet Onco 16 Gettinger, JCO 15 Rizvi Lancet Onco 15 Weber, Lancet Onco 15 Brahmer, NEJM 15
Abdel-Rahman, Future Onco 2016

Fréquence des dysfonctions thyroïdiennes: hypothyroïdie

	Mélanome	NSCL	C. rein/ C. prostate
Nivolumab seul	4,4-10.2 %	3-7 %	
Nivolumab + Ipilimumab	15-25 %		
Pembrolizumab	6-10.3 %	6-9.1 %	6.4 % / ..
Lambrolizumab	8 %		
Ipilimumab	1,6-15 %		../ 2 %

Risque ratio: 12,4

Postow, NEJM 15

Hodi, Lancet Onco 16

Robert, NEJM 15

Weber, Lancet Onco 16

Weber, Lancet Onco 15

Hodi, NEJM 10

Larkin, NEJM 15

Gettinger JCO 16

Borghaei, NEJM 15

Gettinger, JCO 15

Brahmer, NEJM 15

Kwon, Lancet Onco 14

Robert, NEJM 15

Ribas Lancet Onco 15

Herbst, Lancet Onco 15

Garon, NEJM 15

Rizvi Lancet Onco 15

Ribas, JAMA 16

Hamid, NEJM 13

Reck, NEJM 16

Eggermont, NEJM 16

Abdel-Rahman, Future Onco 2016

Les vraies fréquences sous pembrolizumab ?

99 patients avec mélanome sous pembrolizumab

12 Hyperthyroïdies

15 Hypothyroïdies

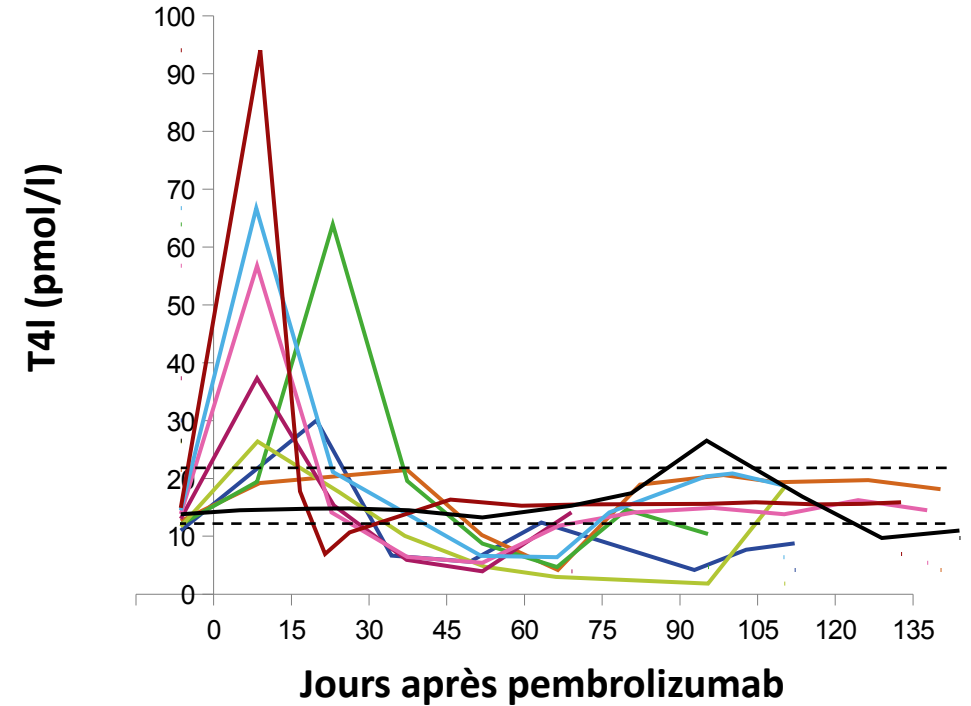
3 Hyperthyroïdies
(isolées)

9 Hyper puis Hypo

6 Hypothyroïdies
(isolées)

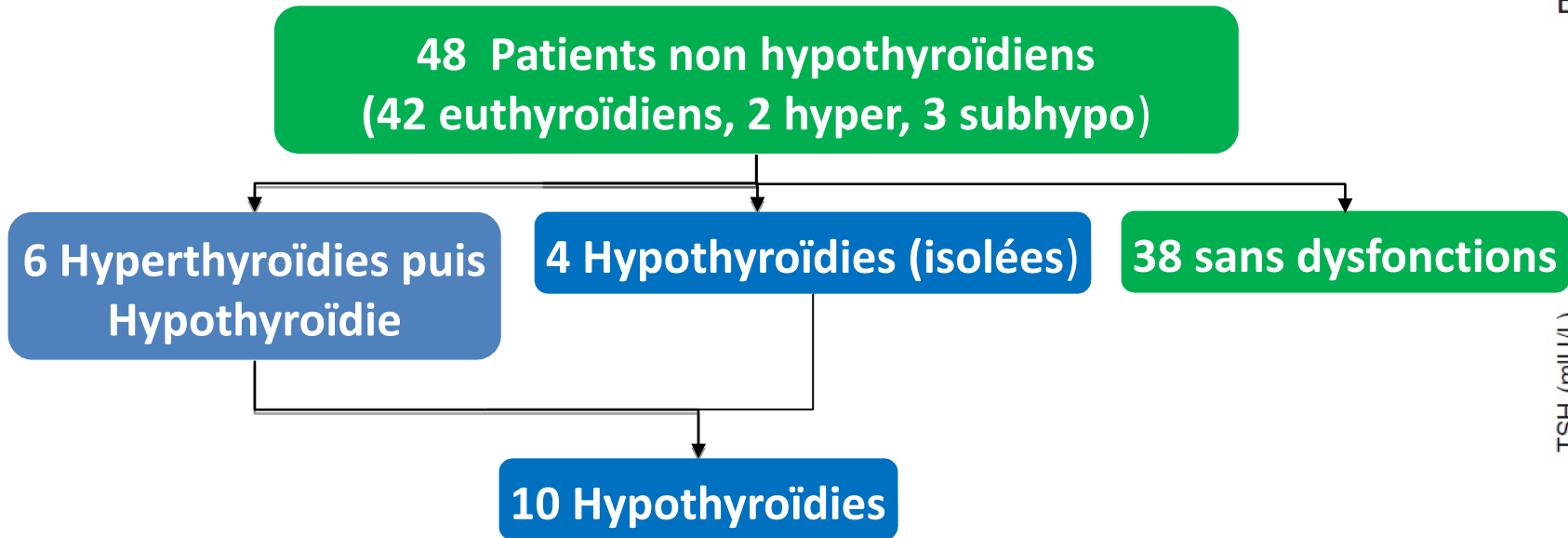
1 Subclinique

3 Subcliniques

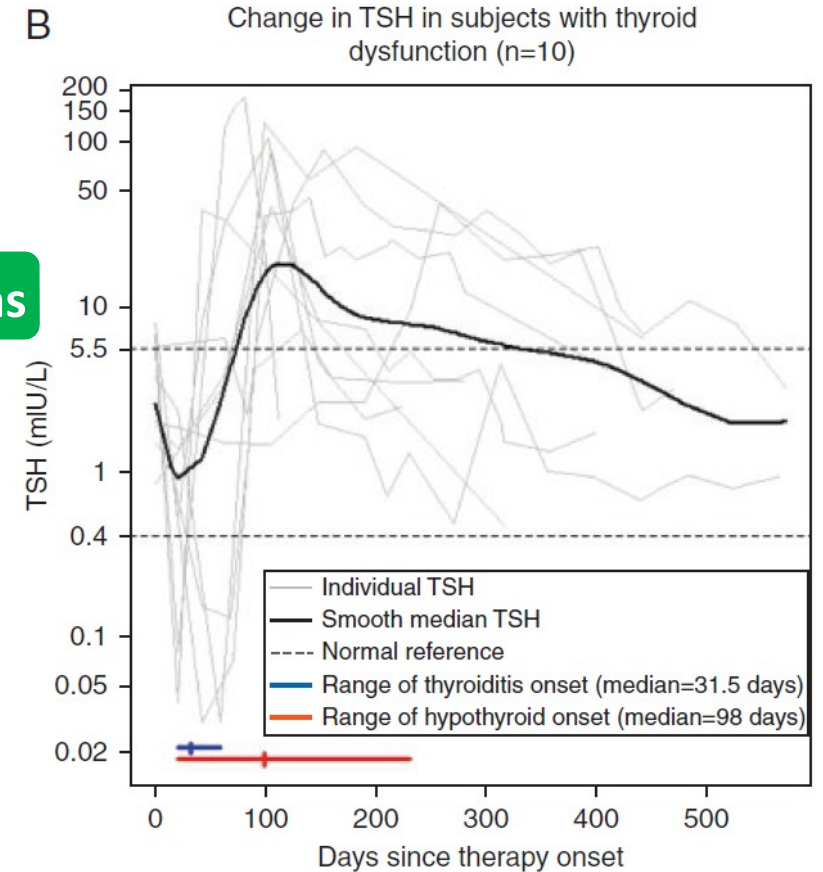


- **18 % de dysfonctions thyroïdiennes** lors de l'évaluation systématique
- Hyperfixation diffuse thyroïdienne du FDG chez 7/7 patients qui ont eu un épisode transitoire de thyrotoxicose suivi d'hypothyroïdie: Thyroïdite destructive

Les vraies fréquences sous pembrolizumab ?



- 50% sont asymptomatiques
- Pas de traitement de l'hyperthyroïdie



Les vraies fréquences sous Ipilimumab ± anti-PD1 ?

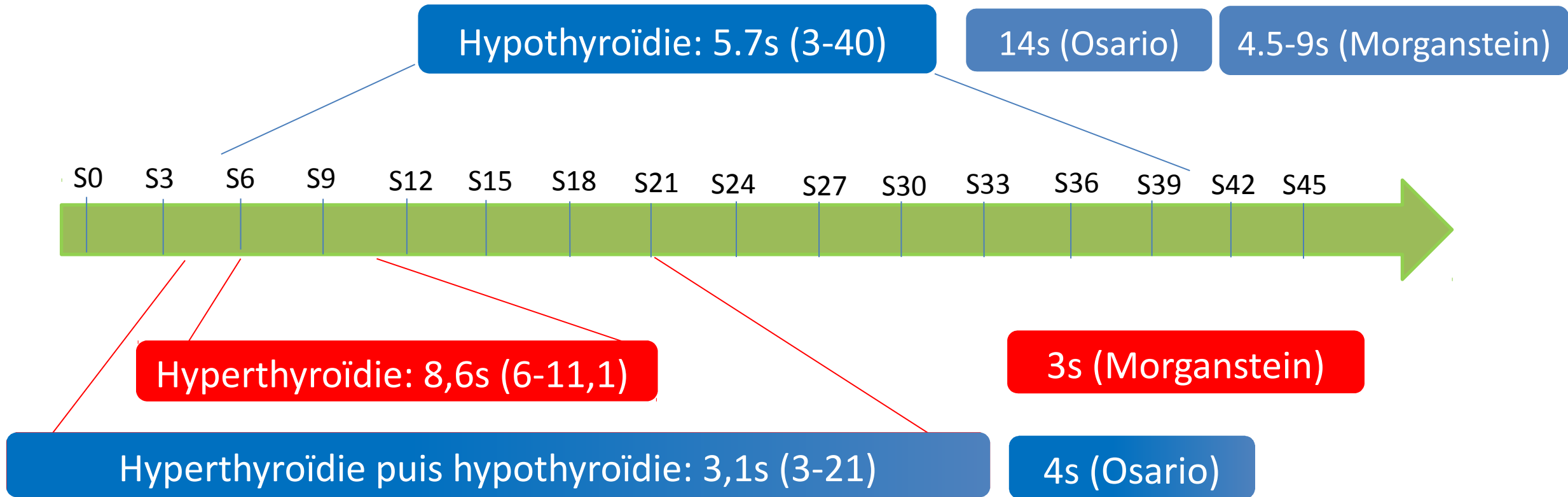
	Ipilimumab (n=126)	Anti-PD1 (Nivo, Pembro) (n=46)	Ipilimumab+Nivolumab (n=18)	Total (n=190)
Hypothyroïdie vraie	0,8% (1)	13% (6)	22.2% (4)	5,8% (11)
Hypothyroïdie subclinique	6,4% (8)	13% (6)	5,8% (1)	7,9% (15)
Hyperthyroïdie	0	0	0	0
Hyperthyroïdie subclinique	15,9% (20)	13% (6)	22,2% (4)	15,8% (30)
Toutes dysfonctions -apparition	23% (29)	39,1% (18)	50% (9)	29,5% (56)

- TSH en baseline plus élevée chez les patients avec hypothyroïdie.

Délai d'apparition des dysfonctions thyroïdiennes

- Difficile à évaluer si non prospectif et dosages non systématiques de l'hormonémie, car symptômes non spécifiques.

Délai d'apparition des dysfonctions thyroïdiennes

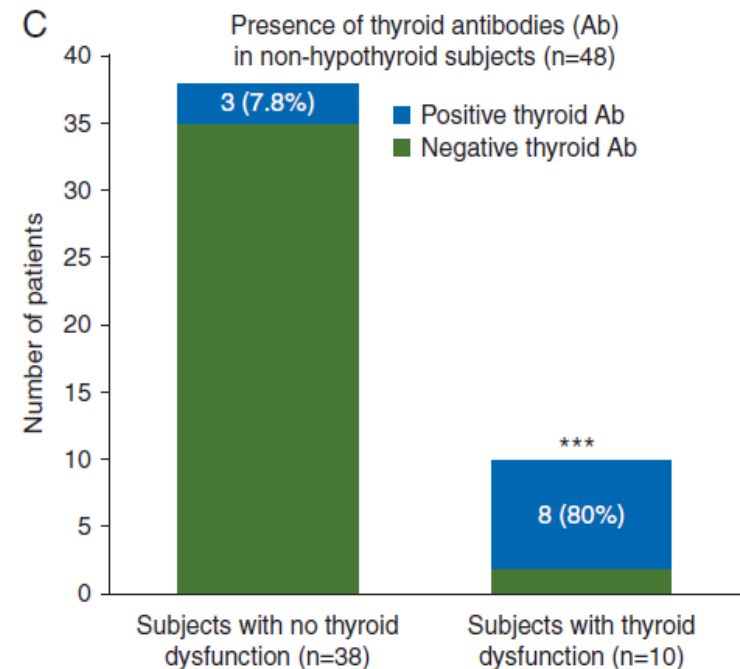


Mécanismes des dysfonctions: rôle des anticorps anti-thyroïdiens ?

- 40% des dysfonctions avaient des Ac (*de Filette, JCEM 16*)
- 80% des dysfonctions avaient des Ac (vs 7.8% des normothyroïdiens) (*Osorio, Ann Onco 17*)
- Apparition d'Ac sous traitement chez 7 patients, dont 6 avec apparition de la dysfonction (*Osorio, Ann Onco 17*).

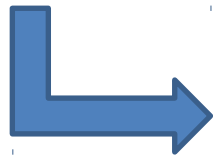
Réveil d'une autoimmunité latente ?

Osorio, Ann Onco 17



Mécanisme des dysfonctions: phénomène inflammatoire ou vasculaire ?

- Les différentes études décrivent dans la plupart des cas des tableaux d'hyperthyroïdie puis d'hypothyroïdie

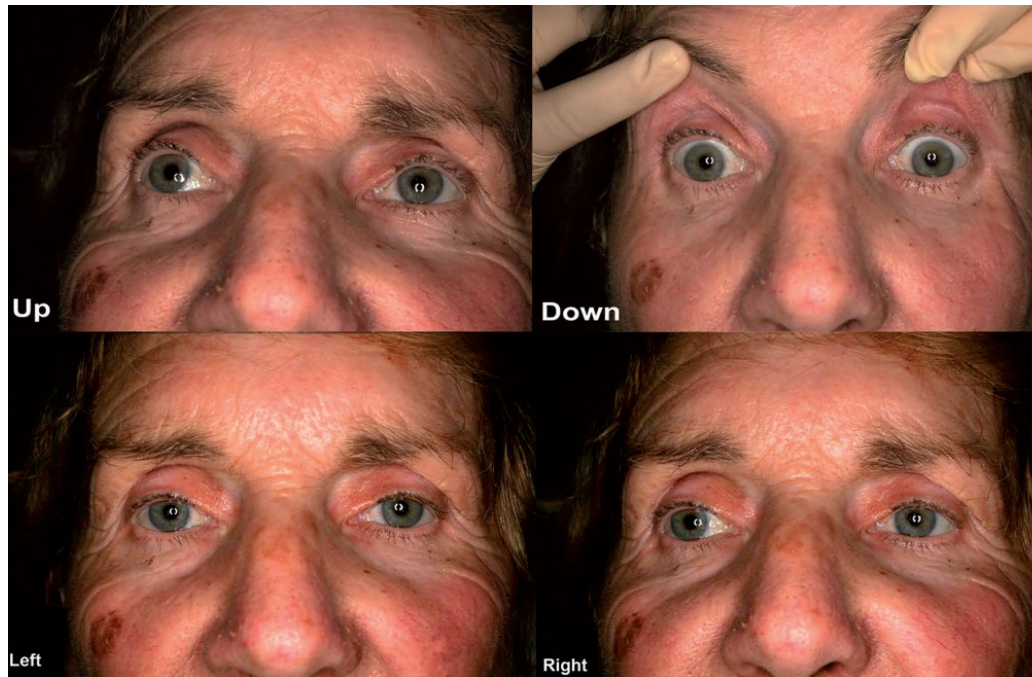
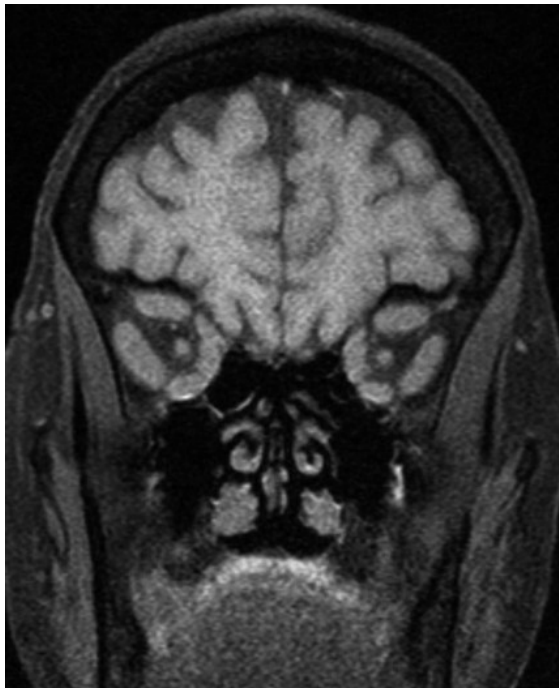


Compatible avec tableau de thyroïdite destructive

- Études en FDG-TEP avec hyperfixation en faveur de thyroïdite
(de Filette, JCEM 16).
- Études en Tc-99m: réduction ou absence de captation
(Morganstein, Clin Endo 17).

Tableau de maladie de Basedow ?

- Pas de présentation claire de maladie de Basedow
- Description d'orbitopathie de type basedowien, sous ipilimumab



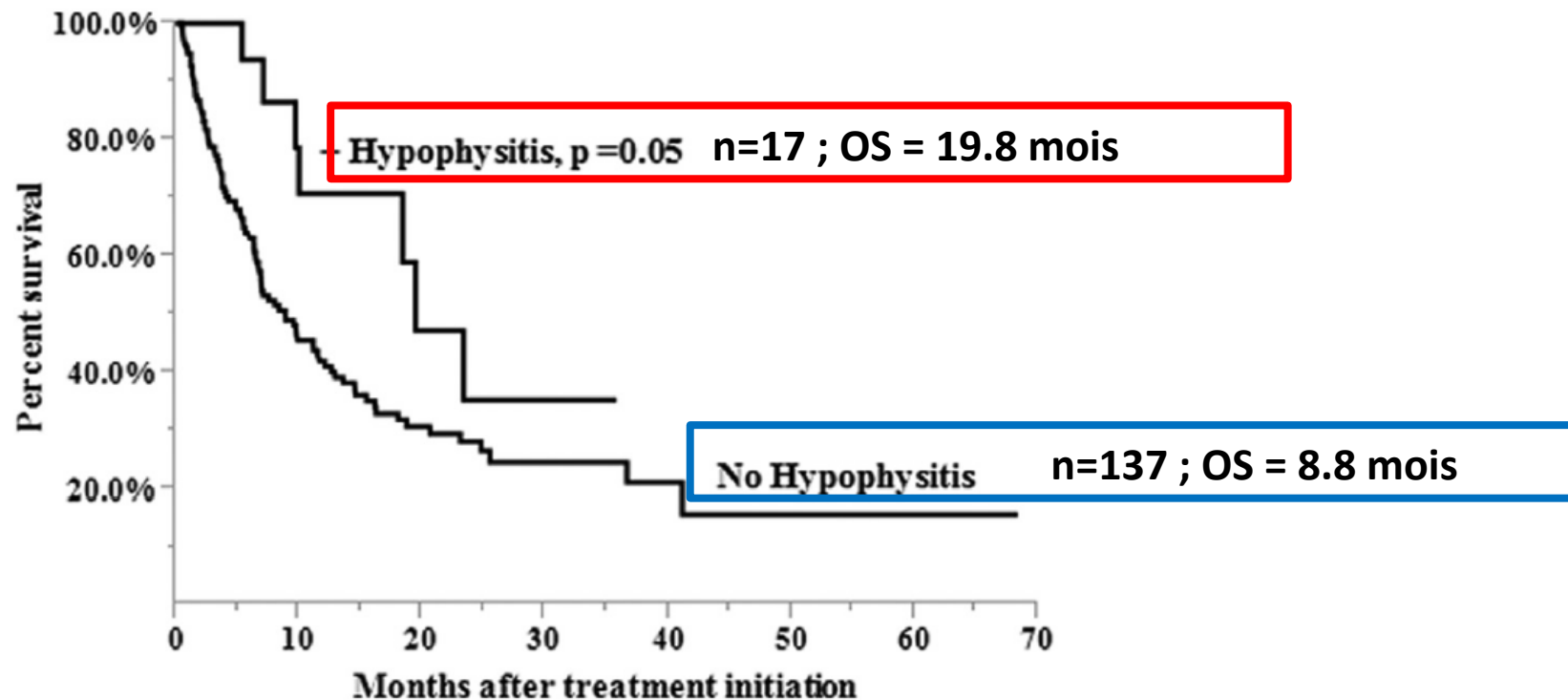
*Lin EJE, 2011
Mc Elnea, Orbit 14*

Gravité des dysfonctions thyroïdiennes

- La majorité des études évoquent des grades 1/2 et peu ou pas de grades 3/4.
- 50% d'asymptomatiques (*Osorio, Ann Onco 2017*).
- Difficile à évaluer si non prospectif, et symptômes non spécifiques qui rendent la cotation par CTCAE difficile car que clinique.
- Cas rapportés de thyrotoxicoses sévères (*Mc Millen, BMJ Case Rep; de Filette, JCEM 16*).

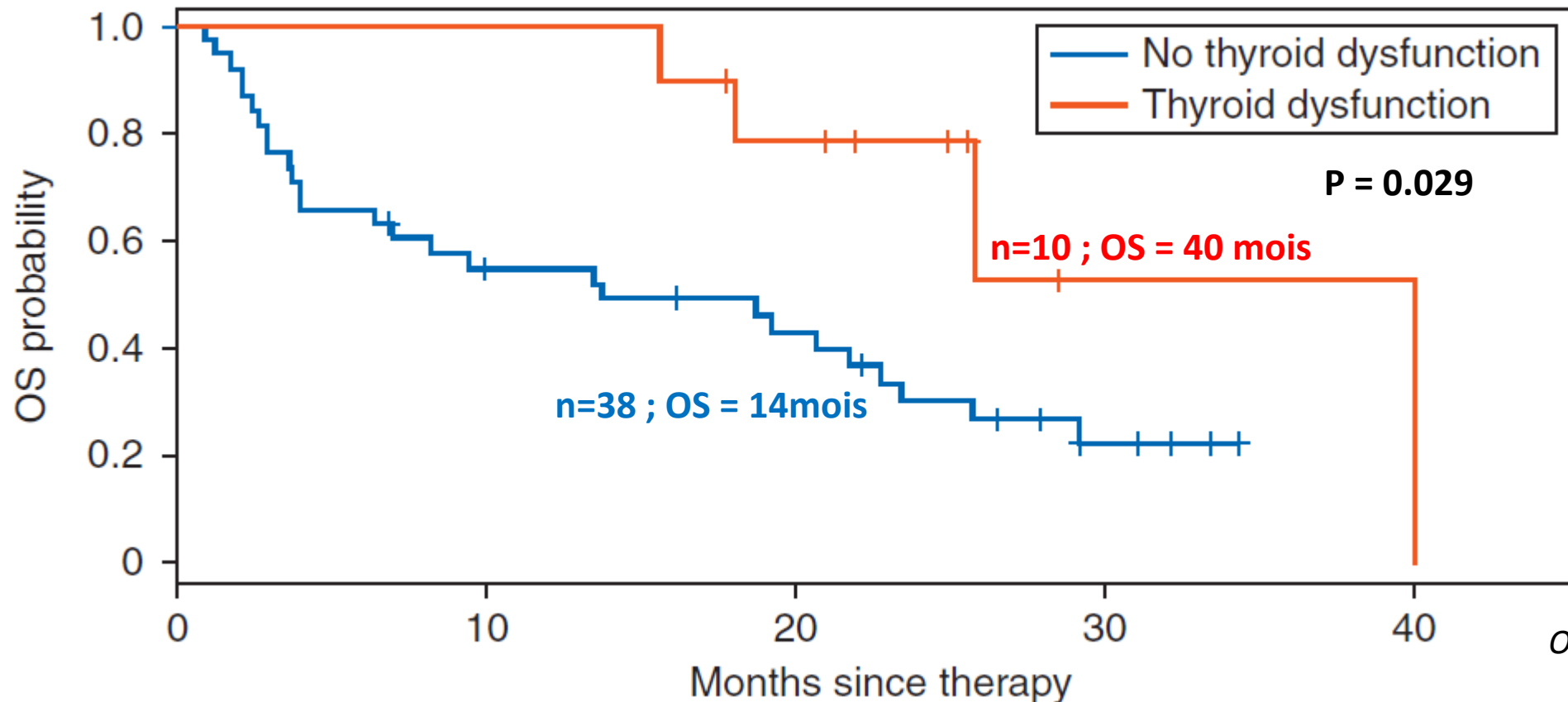
Facteur pronostic des toxicités ?

- L'apparition d'une hypophysite pourrait prédire la survie globale sous ipilimumab pour un mélanome



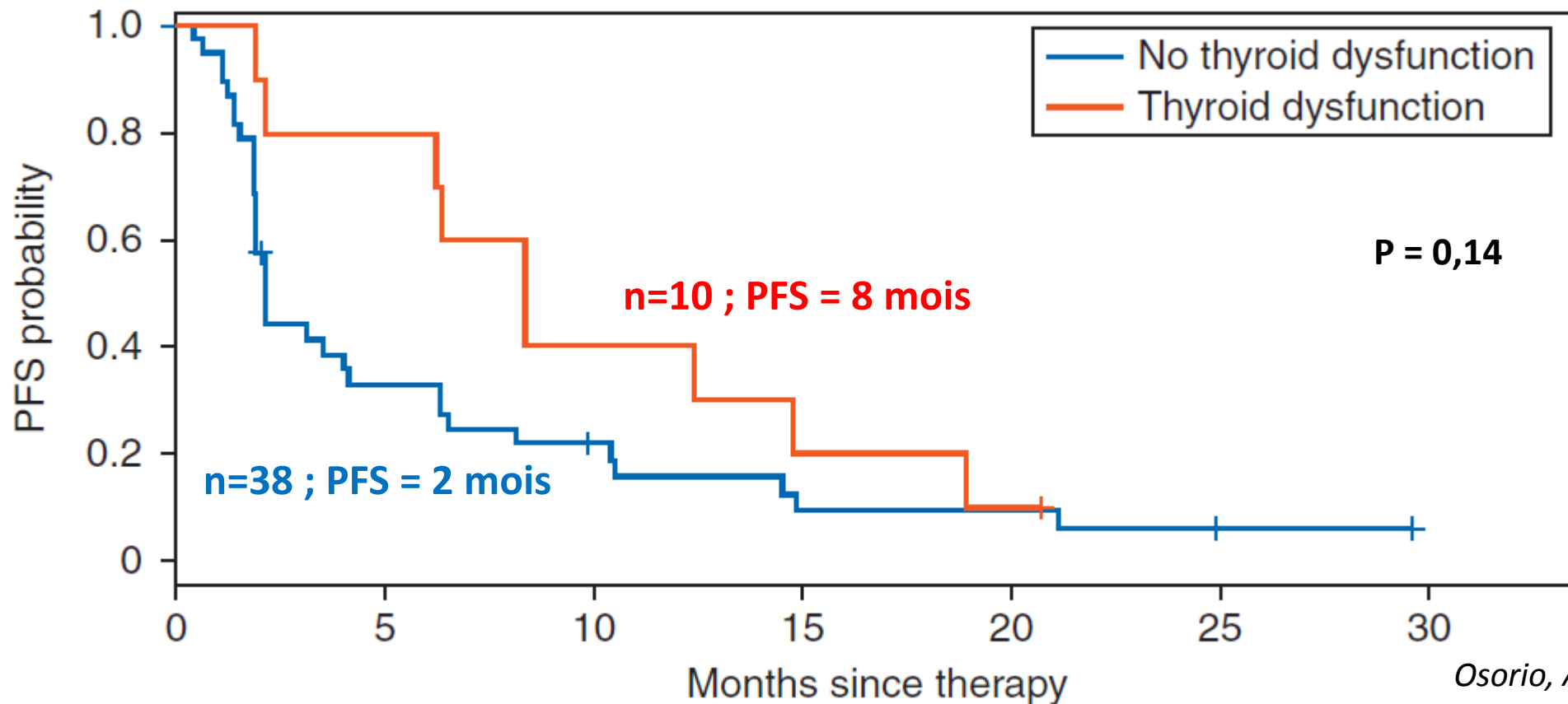
Facteur pronostic des toxicités ?

- L'apparition d'une dysfonction pourrait prédire la survie globale sous pembrolizumab pour un NSCL cancer



Facteur pronostic des toxicités ?

- L'apparition d'une dysfonction pourrait prédire la PFS sous pembrolizumab pour un NSCL cancer

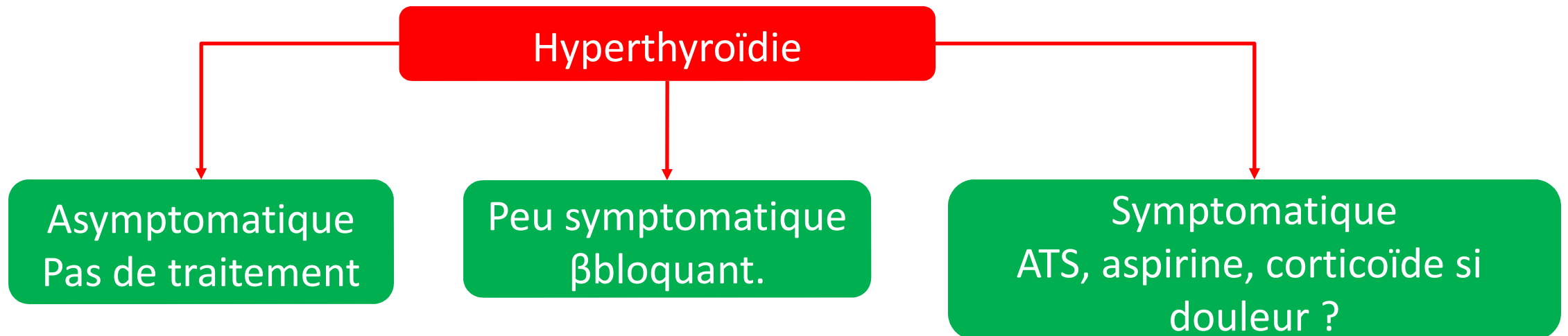


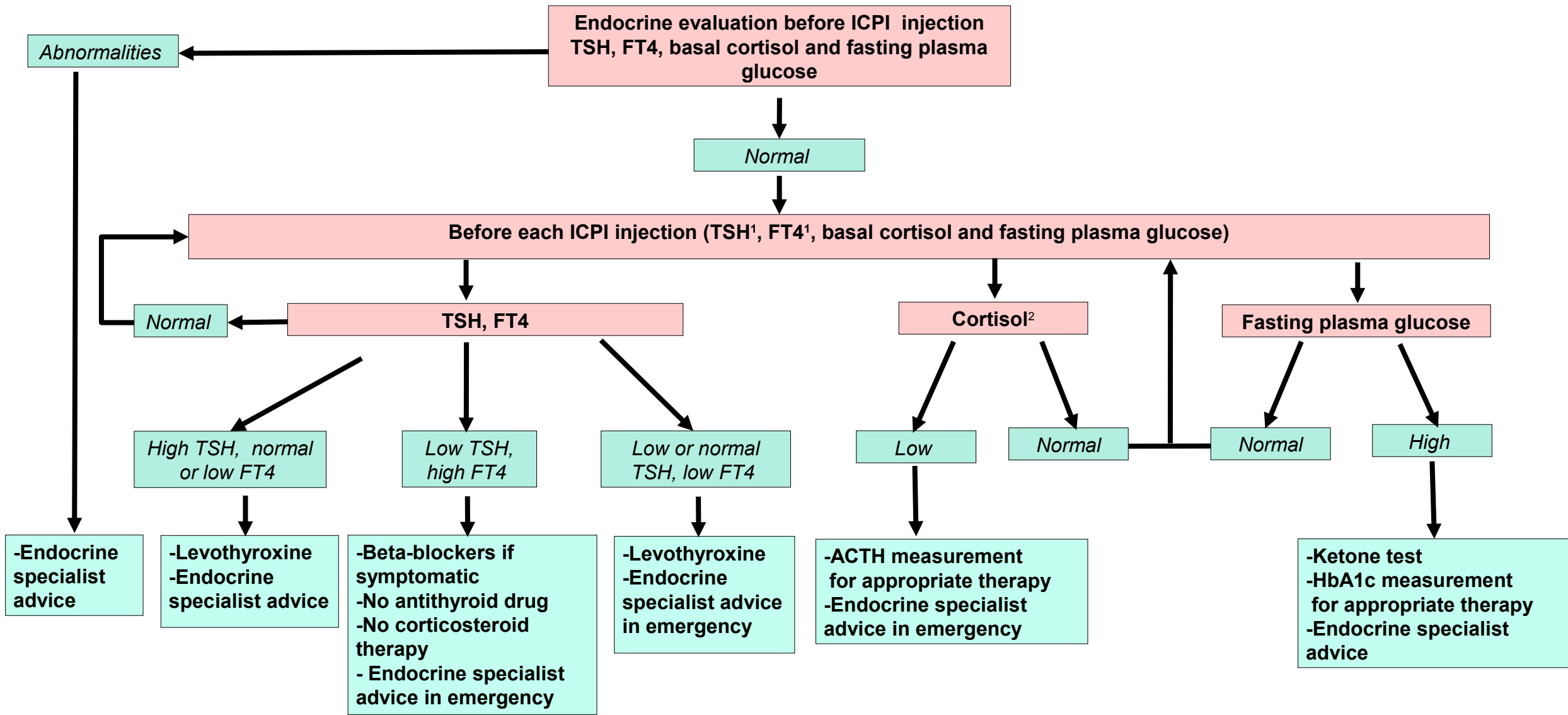
Traitement de l'hypothyroïdie

- Simple, par lévothyroxine (1mg/kg en moyenne)
- Quand débiter ?
 - Si symptômes (mais difficile).
 - TSH >10mu/l (seuil parfaitement arbitraire).
 - L'évolution de la TSH peut être utile.
- Piège: combinaison d'une hypothyroïdie périphérique et centrale avec T4I diminuée pour des valeurs de TSH peu élevée → dosage de T4I.

Traitement de l'hyperthyroïdie

- Plus délicat, car si thyroïdite va s'améliorer spontanément avec risque d'hypothyroïdie secondaire.
- Toujours doser la TSH et la T4l, Ac-TPO, Ac-TSHR
- Quand débiter ?





¹ TSH et T4I / semaine pendant 2 mois

Amélioration de la prise en charge des patients : interactions pluridisciplinaires

Problématique	Réflexions
Diagnostic de la toxicité	Atteinte hypophysaire (hypophysite) Corticothérapie
Gravité de la toxicité	Grading par CTCAE
Traitement de la toxicité	Le plus souvent transitoire
Poursuite ou arrêt de l'immunoT.	Conséquence pour le patient
Prévention de la toxicité	Programme de surveillance

Conclusions

- Fréquence des dysfonctions thyroïdiennes plus importante qu'initialement décrite sous immunothérapie.
- Le plus souvent, sous forme de thyroïdite destructive.
- Pas de traitement nécessaire car le plus souvent peu ou symptomatique.
- Apparition précoce dès la 1^{ère} injection: surveillance rapprochée.
- Nécessité de prise en charge en multidisciplinaire.

Les vraies fréquences sous Ipilimumab ± anti-PD1 ?

- Cohorte supplémentaire de 6 patients avec hyperthyroïdie.
- Début de l'hyperthyroïdie à 18 jours (11-22)
- 3/ 4 patients avec des AC-TPO
- Scintigraphie: 6/6 avec réduction (3 blanches)
- 3/6 avec bêtabloquant; 0 avec ATS
- 4/6 avec hypothyroïdie secondaire

Etude avec anti-PD1/3s

