

Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses

Avis d'experts sur les complications thyroïdiennes de l'immunothérapie*

Frédéric Illouz¹, Delphine Druil², Philippe Caron³, Christine Do Cao⁴

¹ Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux, CHU d'Angers

² Clinique Endocrinologique, CHU de Nantes, Institut du Thorax, Nantes

³ Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Nutrition, CHU de Toulouse, Hôpital Larrey, TSA, Toulouse

⁴ Service d'Endocrinologie, CHRU de Lille, Hôpital Huriez, Lille

Mots clés: immunothérapie, hypothyroïdie, thyroïdite, thyrotoxicose

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31185-5. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.007. [Epub ahead of print]

Résumé

Les atteintes thyroïdiennes constituent les endocrinopathies les plus souvent observées au cours des immunothérapies anti-cancéreuses. La fréquence de l'hypothyroïdie varie de 3 à 22 % et celle de la thyrotoxicose de 1 à 11 %. Le risque de survenue est plus important avec les anti-PD-1 que les anti-CTLA4, et majoré en cas de traitement combiné. Le mécanisme physiopathologique principal est celui d'une thyroïdite inflammatoire silencieuse, ce qui explique le tableau clinique habituel associant une phase de thyrotoxicose transitoire suivie d'une hypothyroïdie. La stratégie thérapeutique repose le plus souvent sur une surveillance associée ou non à un traitement symptomatique en cas de thyrotoxicose, et une supplémentation par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie symptomatique ou de TSH > 10 mU/L. Le dépistage d'une dysthyroïdie doit être réalisé systématiquement en pré-thérapeutique et avant chaque injection d'immunothérapie durant les 6 premiers mois, puis de façon plus espacée. Il repose sur la clinique et le dosage de TSH. L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne ne doit pas faire interrompre l'immunothérapie, ces dysfonctions étant dans la majorité des cas transitoires, faciles à traiter et de faible gravité. La collaboration entre médecins oncologues et endocrinologues permettra d'améliorer le dépistage et la prise en charge de ces dysfonctions thyroïdiennes afin de mieux accompagner le patient dans son traitement.

Épidémiologie

Les atteintes thyroïdiennes constituent les effets secondaires endocriniens les plus fréquents au cours de l'immunothérapie (ICPI: *Immune Checkpoint Inhibitors*) des cancers. Malgré de nombreuses publications sur le sujet, les données épidémiologiques restent incertaines du fait de l'hétérogénéité des études en termes de procédures de dépistage, de durée de suivi, d'expression des résultats, de molécules utilisées en monothérapie ou en association, et enfin de la nature de la tumeur traitée. Les données

issues de grands essais cliniques oncologiques sont variables et sous-évaluent ces atteintes, puisque l'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie et que le dépistage des dysfonctions thyroïdiennes souvent peu symptomatiques n'a pas été systématique. La fréquence de l'hypothyroïdie varie entre 3 et 22 % et la fréquence de la thyrotoxicose varie entre 1 et 11 % [1-10]. L'augmentation plus importante de fréquence au cours des études plus récentes souligne l'amélioration du dépistage [1, 2, 11-13]. Dans une méta-analyse récente de 38 essais randomisés (portant

sur des études antérieures à 2016 pour l'essentiel), le risque de dysthyroïdie était plus important avec les anti-PD-1 en comparaison des anti-CTLA4, indépendamment du type tumoral. Ce risque est dose-dépendant pour les anti-CTLA4 (surtout à partir du seuil de 10 mg/kg), ce qui n'est pas le cas des anti-PD-1 [14]. Par la suite, quelques études spécifiques ont été réalisées pour analyser de façon plus précise et standardisée les effets secondaires thyroïdiens de l'immunothérapie [15-19]. Globalement l'incidence de la thyrotoxicose varie de 3 à 16 % et celle de l'hypothyroïdie de 6 à 13 %

en fonction notamment de la classe thérapeutique, de la séquence thérapeutique et de la prise en compte des formes frustes. Toutes les études s'accordent sur une majoration du risque de dysthyroïdie en cas de traitement combiné associant un anti-PD-1 à un inhibiteur de CTLA4 [2, 3, 5, 6, 20, 21]. L'incidence des dysthyroïdies pourrait atteindre 50% si on inclut les formes frustes (respectivement 22% de thyrotoxicoses et 28% d'hypothyroïdie) [18, 19].

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques des dysfonctions thyroïdiennes au cours de l'immunothérapie des cancers restent incomplètement connus. Il s'agit principalement de thyroïdites inflammatoires silencieuses dont le mécanisme lésionnel fait intervenir la cytotoxicité des lymphocytes T. Celles-ci sont diagnostiquées à la phase de thyrotoxicose souvent transitoire ou d'hypothyroïdie sub-clinique ou constituée, deux séquences d'une même entité nosologique. Leurs caractéristiques seraient plus proches de celles des thyroïdites silencieuses du post-partum que des thyroïdites auto-immunitaires rencontrées en dehors de la grossesse dont la physiopathologie fait intervenir la cytotoxicité des anticorps antithyroïdiens. On a évoqué le rôle des cellules *natural killers* (NK) dont le nombre est augmenté en cas de thyroïdite au cours des anti-PD-1. La faible expression de CTLA4 par les lymphocytes circulants pourrait expliquer la moindre fréquence de dysthyroïdies au cours de ce traitement. D'autres mécanismes sont possibles (rôles de PD-1 et PD-L1 présents dans le tissu thyroïdien ?) puisque la dysfonction thyroïdienne ne serait pas constamment d'origine auto-immune [15, 16, 19].

Diagnostic

Diagnostic positif

La symptomatologie clinique des dysfonctions thyroïdiennes survenant au cours de l'immunothérapie des cancers est peu spécifique. Les signes d'hypothyroïdie (fatigue, prise de poids, bradycardie, ralentissement du transit) ou de thyrotoxi-

cose (fatigue, nervosité, amaigrissement, palpitations) peuvent être confondus avec ceux de la néoplasie. Le diagnostic repose sur le dosage de TSH qui sera confronté à une valeur pré-thérapeutique pour écarter une dysthyroïdie préexistante. Une concentration élevée de TSH affirme le diagnostic d'hypothyroïdie, et une concentration diminuée le diagnostic de thyrotoxicose. Cependant, la concentration de TSH doit être interprétée avec précautions dans un contexte néoplasique. Il faut s'assurer de l'absence de saturation iodée en relation avec des injections de produits de contraste, de l'absence de traitement susceptible d'altérer l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (glucocorticoïdes) et enfin écarter une diminution de la TSH au cours d'une affection extra-thyroïdienne (syndrome de basse T3/T4). À côté de ces précautions d'interprétation, il ne faut pas oublier que les molécules anti-CTLA4 et dans une moindre mesure les molécules anti-PD-1 peuvent être responsables d'hypophysite et d'insuffisance thyroïdienne dont la traduction peut être une diminution de la concentration de TSH (associée à une T4L basse ou diminuée).

R1 : le diagnostic d'une dysthyroïdie au cours d'une immunothérapie repose sur le dosage plasmatique de la TSH, puisque les manifestations cliniques sont peu spécifiques.

Diagnostic étiologique

Les dysthyroïdies au cours d'une immunothérapie semblent principalement dues à des thyroïdites « inflammatoires silencieuses » qui se traduisent typiquement par une phase de thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie [15, 16, 19, 23]. Le tableau peut être moins typique avec une thyrotoxicose spontanément résolutive avec un retour à l'euthyroïdie, ou la présence d'une hypothyroïdie d'emblée. Il est toutefois possible que ces formes atypiques correspondent à des présentations tronquées avec une phase de thyrotoxicose transitoire fugace passée inaperçue ou une phase d'hypothyroïdie non dépistée. La survenue d'une maladie de Basedow a été rapportée dans 2 cas sans orbitopathie

associée [24, 25]. À l'inverse, quelques cas d'orbitopathie sans atteinte thyroïdienne ont été décrits avec l'ipilimumab et le nivolumab [26-29].

De ce fait, en cas de thyrotoxicose, il est nécessaire d'écarter une maladie de Basedow par la recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH. La scintigraphie thyroïdienne est peu utile au diagnostic étiologique car son interprétation peut être rendue délicate en présence d'une surcharge iodée notamment iatrogène. Elle ne devra être réalisée qu'en cas de doute diagnostique. Même si la TEP-18FDG pourrait aider au diagnostic de thyroïdite « inflammatoire », en montrant un hypermétabolisme thyroïdien, elle n'est pas recommandée en routine. L'utilisation de l'échographie-doppler thyroïdien n'a pas été évaluée. En cas de doute diagnostique, elle pourrait être utile pour préciser le diagnostic de thyroïdite inflammatoire en montrant une hypovascularisation du parenchyme thyroïdien.

En cas d'hypothyroïdie, la présence d'anticorps antithyroïdiens au moment du diagnostic est inconstante [15, 16, 18, 19, 22]. Le dosage des anticorps anti-TPO est recommandé pour faire le diagnostic de thyroïdite lymphocytaire bien que leur présence ne modifie pas la stratégie thérapeutique dans l'hypothyroïdie avérée. En cas d'hypothyroïdie sub-clinique (TSH < 10 mUI/L), la présence des anticorps pourrait inciter à proposer une supplémentation par lévothyroxine.

R2 : le diagnostic étiologique le plus fréquent de l'atteinte thyroïdienne liée à l'immunothérapie est celui de « thyroïdite inflammatoire silencieuse ».

- **R2a** : en cas de thyrotoxicose, le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH, la scintigraphie et l'échographie-doppler thyroïdiens peuvent être réalisés en cas de doute diagnostique entre une thyroïdite iatrogène et les autres diagnostics d'hyperthyroïdie, notamment en cas de thyrotoxicose sévère.

- **R2b** : en cas d'hypothyroïdie avec une augmentation de la TSH < 10 mUI/L, le dosage des anticorps anti-TPO pourrait aider à la décision de débiter une supplémentation par lévothyroxine. Sur le plan thérapeutique, ce dosage est moins utile en cas de concentration TSH ≥ 10 mUI/L.

Sévérité de l'hypothyroïdie et de la thyrotoxicose

La sévérité des effets indésirables des immunothérapies est habituellement évaluée selon le grading du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) dont l'objectif est d'une part de coter les événements indésirables pendant les essais et d'autre part de guider les soignants pour la prise en charge thérapeutique en décidant de la poursuite, de l'adaptation posologique ou de l'arrêt d'un traitement. Les dysthyroïdies sont habituellement modérées voire asymptomatiques, et le plus souvent classées en grades 1 ou 2 lors des essais cliniques. On observe moins de 1 % de dysthyroïdies sévères de grade 3 ou 4 [1-10, 14]. Des crises aiguës thyrotoxicques et des cardiomyopathies ont cependant été décrites, ainsi qu'un coma myxoedémateux aggravant l'état général déjà précaire d'un patient [15, 30-32].

Dans l'ensemble, la gradation CTCAE, surtout utilisée pour les essais thérapeutiques, n'apparaît pas appropriée pour guider la prise en charge des dysthyroïdies induites par l'immunothérapie. Les dysthyroïdies doivent être gradées selon leur importance jugée sur la symptomatologie clinique et la concentration de T4L en cas de thyrotoxicose, et la symptomatologie clinique et la concentration de TSH en cas d'hypothyroïdie. Pour évaluer la sévérité de la dysthyroïdie, il semble nécessaire d'introduire le paramètre de l'hormonologie en plus des critères cliniques du CTCAE, même s'il est difficile de proposer des seuils biologiques. La stratégie thérapeutique sera décidée en fonction de cette association symptomatologie clinique/hormonologie, ce qui diffère de ce que propose le CTCAE.

La présence d'une dysthyroïdie pré-thérapeutique ou l'apparition d'une dysthyroïdie au cours des ICPI, quelle que soit son importance ne compromettent pas l'introduction ou la poursuite de l'immunothérapie. En cas de thyrotoxicose sévère, le traitement pourra être éventuellement reporté. Il pourra être interrompu transitoirement ou de manière définitive en cas d'orbitopathie sévère.

Facteur prédictifs d'apparition d'une dysfonction thyroïdienne au cours de l'immunothérapie des cancers

R3 : la sévérité de la thyrotoxicose est appréciée par le retentissement clinique et l'augmentation de la T4L. La sévérité de l'hypothyroïdie est appréciée par le retentissement clinique et l'augmentation de la TSH.

R4 : l'apparition d'une dysfonction thyroïdienne ne contre indique pas la poursuite de l'immunothérapie. En cas de thyrotoxicose ou d'hypothyroïdie sévères, l'immunothérapie peut être reportée, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiquée. En cas d'orbitopathie sévère l'immunothérapie doit être suspendue et sa reprise doit être discutée au cas par cas.

Traitement des dysfonctions thyroïdiennes

La thyrotoxicose

Le traitement dépend de la sévérité clinique et du diagnostic étiologique ; il doit être décidé de manière concertée entre l'endocrinologue et l'oncologue ou le spécialiste d'organe.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCPs) des différentes molécules d'immunothérapie proposent l'utilisation d'une corticothérapie en cas d'inflammation aiguë de la thyroïde mais cette stratégie doit être révisée compte-tenu des données récentes de la littérature [33-36]. On ne dispose pas d'étude démontrant que la corticothérapie puisse limiter la thyrotoxicose ou raccourcir la phase thyrotoxicque.

La thyrotoxicose est le plus souvent transitoire car elle correspond à une libération d'une quantité d'hormones thyroïdiennes déjà produites. Une simple surveillance peut être proposée dans les formes frustes. Lorsqu'elle est symptomatique, un traitement par bêtabloquants doit être proposé, en l'absence de contre-indication [37-40]. La corticothérapie sera discutée pour les formes cliniquement sévères de thyrotoxicose.

Les antithyroïdiens de synthèse sont réservés aux exceptionnelles maladies de Basedow. Les orbitopathies bénéficient de la stratégie thérapeutique habituelle des orbitopathies basedowiennes selon les recommandations du groupe EUGOGO [41].

L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie apparaît le plus souvent dans un second temps après la phase de thyrotoxicose de la « thyroïdite inflammatoire silencieuse ». Il n'existe pas de recommandation propre à la iatrogénie des ICPIs. C'est pourquoi le choix d'instituer une supplémentation hormonale lors d'hypothyroïdie sub-clinique peut reposer sur les recommandations générales de l'hypothyroïdie [42]. Cependant, la décision de traiter devra tenir compte de l'état général du patient, de la présence de comorbidités notamment cardiologiques ainsi que de la sévérité de l'hypothyroïdie.

La supplémentation hormonale thyroïdienne est légitime en cas d'hypothyroïdie clinique associant une élévation de la TSH à 2 reprises, et une diminution de la T4L, ou lorsque la TSH est > 10 mUI/L. Sa mise en place s'effectue selon les modalités habituelles en tenant compte de l'âge du patient et de ses comorbidités.

En cas d'hypothyroïdie sub-clinique, le traitement substitutif se discute lorsque la TSH est comprise entre 5 et 10 mUI/L à 2 reprises, associée à une symptomatologie clinique ou à la présence des anticorps anti-thyroïdiens suggérant un risque d'aggravation.

Il faut signaler que la survenue d'une hypothyroïdie sous anti-PD-1 a été parfois associée à une amélioration de la survie globale ou sans progression [16, 43, 44]. Il pourrait cependant s'agir plus d'un marqueur

d'efficacité que d'une conséquence de la dysthyroïdie [45, 46]. On ne peut exclure un biais d'exposition, puisque les patients répondeurs ont été traités plus longtemps que les non répondeurs et ont donc eu le temps de développer une hypothyroïdie.

R5 : la stratégie thérapeutique des dysfonctions thyroïdiennes au cours de l'immunothérapie des cancers doit être concertée entre l'endocrinologue et le médecin prescripteur de l'immunothérapie.

R5a : en cas de thyrotoxicose asymptomatique, une surveillance clinique et hormonale peut être proposée. En cas de thyrotoxicose symptomatique, nous recommandons un traitement par β -bloquants en absence de contre-indications. Les antithyroïdiens de synthèse sont à envisager en cas de maladie de Basedow.

R5b : le traitement de l'hypothyroïdie induite par les immunothérapies repose sur la lévothyroxine. Ce traitement :

- se justifie en cas de concentration de TSH > 10 mUI/L,
- se discute en cas de concentration de TSH entre 5 et 10 mUI/L à 2 reprises, associé soit à une symptomatologie clinique, soit à la présence d'anticorps anti-TPO.

La lévothyroxine pourra être débutée à la posologie de 1 à 1,6 μ g/kg/j mais devra être adaptée à l'âge, aux comorbidités et au pronostic de survie du patient. Les modalités d'adaptation ne diffèrent pas de celles des autres hypothyroïdies.

Dépistage et surveillance des dysfonctions thyroïdiennes

Évaluation pré-thérapeutique

Une évaluation pré-thérapeutique de la fonction thyroïdienne est nécessaire pour s'assurer de l'absence de dysthyroïdie initiale. Il doit reposer sur le dosage de la TSH.

Le dosage de T4L peut être utile compte tenu du risque d'hypophysite avec certaines immunothérapies.

La valeur prédictive des anticorps antithyroïdiens avant traitement sur le risque de survenue d'une dysthyroïdie est discutée. Dans l'étude d'Osorio évaluant des patients traités par pembrolizumab, les anticorps antithyroïdiens étaient présents chez 80 % des patients ayant présenté une hypothyroïdie (dans 60 % des cas, les anticorps sont apparus à la phase de thyrotoxicose) et seulement 8 % des patients indemnes [16]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par plusieurs autres études [15, 18, 19]. De ce fait, si l'auto-immunité thyroïdienne semble associée au développement d'une dysfonction thyroïdienne, la valeur prédictive de la présence d'anticorps anti-thyroïdiens reste à démontrer.

R6 : avant la 1^{re} injection d'une immunothérapie anti-cancéreuse, nous recommandons le dépistage systématique d'une dysfonction thyroïdienne préexistante par le dosage de TSH. Nous ne recommandons pas le dépistage pré-thérapeutique systématique de l'auto-immunité antithyroïdienne par le dosage des anticorps anti-TPO ou des anticorps anti-récepteur de la TSH.

Modalités de suivi

Dans les essais oncologiques d'efficacité, les toxicités endocriniennes sont rapportées dans leur globalité sans individualisation des délais d'apparition des dysfonctions thyroïdiennes [1-3, 13, 14]. Les recommandations des RCPs des molécules précisant la stratégie de dépistage des effets endocriniens sont essentiellement basées sur des études d'efficacité où la tolérance a été évaluée de façon imprécise [33-36]. Ces recommandations n'ont pas été actualisées et ne décrivent ni la fréquence de la surveillance ni les dosages à réaliser. Compte tenu du faible nombre d'études cliniques, la littérature n'est pas consensuelle sur le rythme et les modalités de la surveillance. Les recommandations vont de l'absence de dépistage systématique

à une surveillance toutes les 1 à 8 semaines en début de traitement pendant les 3 premiers mois [37, 38, 40, 47-51, 52].

La fréquence de la surveillance peut se baser sur les résultats des 6 études descriptives [15-18, 22, 23]. La thyrotoxicose peut survenir très précocement dès la 3^e semaine (2^e cure), et la survenue est d'autant plus précoce que la thyrotoxicose s'intègre dans le cadre d'une thyroïdite avec une hypothyroïdie secondaire [15-18]. L'hypothyroïdie est plus retardée (6-10 semaines) ce d'autant qu'elle suit une phase de thyrotoxicose [15-18, 22, 23]. Au cours des traitements combinés, l'atteinte semble plus précoce avec un délai médian de 3 semaines [23]. Le délai d'apparition des dysfonctions thyroïdiennes au cours du traitement par ipilimumab en monothérapie n'est pas connu.

Ces données doivent aider à adapter la fréquence de la surveillance mais un contrôle de TSH devra être également pratiqué systématiquement en cas de manifestations cliniques évocatrices d'une dysthyroïdie.

R7 : au cours du traitement par une immunothérapie anti-cancéreuse, nous recommandons une surveillance de la TSH dans l'objectif de dépistage des dysthyroïdies. Cette surveillance devra être effectuée avant chaque cure pendant les 6 premiers mois puis tous les 2 mois pendant les 6 mois suivants ou en cas de symptomatologie évocatrice. Après 12 mois d'immunothérapie, ce dépistage pourra être effectué en présence d'une symptomatologie clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

Devenir des dysfonctions thyroïdiennes

La thyrotoxicose est quasiment toujours transitoire sauf dans les exceptionnelles maladies de Basedow. L'évolution de l'hypothyroïdie n'est pas connue après arrêt de l'immunothérapie. Les études cliniques de suivi rapportent le plus souvent la nécessité d'une supplémentation hormonale chez les patients ayant présenté une thyrotoxicose puis une hypothyroïdie sans préciser si une tentative de sevrage a été effectuée [15, 18-19]. Une étude récente décrit chez

4 sur 7 patients une normalisation spontanée de la fonction thyroïdienne après un épisode de thyrotoxicose, sans phase d'hypothyroïdie; alors que les 3 autres patients développent secondairement une hypothyroïdie vraie [19]. Une étude rétrospective, dans laquelle des évaluations hormonales thyroïdiennes n'étaient pas systématiques ni régulières, décrit la résolution spontanée d'une hypothyroïdie subclinique chez 6 patients sur 21 [17]. Il est donc préférable de maintenir le traitement substitutif tant que le patient est traité par immunothérapie. Une fois la posologie d'équilibre déterminée, l'adaptation posologique se basera sur des dosages trimestriels de TSH. Une tentative d'arrêt progressif de la supplémentation pourra se discuter à l'arrêt de l'immunothérapie.

R8: la récupération d'une fonction thyroïdienne normale en cas d'hypothyroïdie est possible mais imprévisible. Il est conseillé de poursuivre la supplémentation thyroïdienne pendant toute la durée de l'immunothérapie. La surveillance au cours du traitement par lévothyroxine doit être basée sur le dosage de la TSH qui devra être réalisé tous les 3 mois. A l'arrêt de l'immunothérapie, il peut être envisagé un arrêt progressif de la lévothyroxine sous surveillance clinique et de la TSH.

Facteur prédictifs d'apparition d'une dysfonction thyroïdienne au cours de l'immunothérapie des cancers

Les facteurs prédictifs de survenue d'une dysthyroïdie au cours de l'immunothérapie sont mal connus. Morganstein et al ont suggéré que la concentration plasmatique de TSH pré-thérapeutique pourrait être indicative du risque de survenue d'une hypothyroïdie tout en restant dans des valeurs normales [18]. Une association statistiquement significative entre la présence ou l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et le risque de dysthyroïdie est discutée, démontrée dans certaines études mais pas toutes [15, 16, 18, 19, 22]. Comme indiqué précédemment, si l'auto-immunité thyroïdienne semble asso-

ciée au développement d'une dysfonction thyroïdienne, il est difficile de savoir si la présence d'anticorps avant immunothérapie est également un facteur de risque. Le risque ne semble pas être dépendant de l'âge, le sur-risque associé au sexe féminin reste débattu [18, 19].

L'association combinée ou séquentielle de l'ipilimumab et d'un anti-PD-1 majore le risque de dysfonctions thyroïdiennes [2, 3, 5, 6, 20, 21]. Ceci a notamment été montré lorsque l'intervalle séparant la prise des deux molécules est inférieur à 4 semaines [15]. Les dysfonctions thyroïdiennes seraient dose dépendantes pour les anti-CTLA4, ce qui n'est pas le cas des anti-PD-1 et des anti-PDL-1.

La thyroïdite inflammatoire silencieuse peut survenir sur tout terrain. Elle peut aggraver une hypothyroïdie nécessitant une majoration des besoins thyroïdiens [19]. A l'inverse quelques cas de thyrotoxicose conduisant à interrompre transitoirement le traitement thyroïdique ont été décrits chez des patients hypothyroïdiens [17]. Les hypothèses mécanistiques pourraient être : 1) aggravation réelle de l'hypothyroïdie par atteinte lésionnelle des follicules thyroïdiens, 2) augmentation des besoins en lévothyroxine secondaire à une réduction de l'absorption de la lévothyroxine éventuellement liée à une atteinte digestive contemporaine, 3) augmentation des besoins en lévothyroxine liée à une accélération du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Ces dysfonctions thyroïdiennes pré-thérapeutiques ne contre-indiquent pas l'immunothérapie mais seront surveillées au cours du traitement.

R9: l'existence d'une pathologie thyroïdienne ou d'une dysfonction thyroïdienne préexistante traitée ne contre-indique pas un traitement par une immunothérapie. L'existence d'une dysfonction thyroïdienne secondaire à une première molécule d'immunothérapie (anti-CTLA4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1) ne contre-indique pas l'utilisation d'une nouvelle molécule d'immunothérapie.

Remerciements: le texte a été relu et commenté par le Pr Goichot, le Pr Klein, le Pr Groussin, le Dr Abeillon et le Dr Cugnet, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

F. Illouz, D. Druil, P. Caron, C. Do Cao
Frllouz@chu-angers.fr

RÉFÉRENCES

- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824-35.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345-56.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908-18.
- Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:943-55.
- Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1558-68.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015-26.
- Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:599-610.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:51-64.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:257-65.
- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018;

378:2093-2104.

13. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801.
14. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173-82.
15. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4431-39.
16. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:583-89.
17. Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88:327-32.
18. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:614-20.
19. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2770-80.
20. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-17.
21. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1202-10.
22. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1738-41.
23. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5:1133-40.
24. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, et al. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Rep Endocrinol* 2016; 2016:2087525.
25. Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al. Tremelimumab-Induced Graves Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2017; 6:167-70.
26. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:303-37.
27. McElnea E, Ni Mhéalóid A, Moran S, et al. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab. *Orbit* 2014; 33:424-27.
28. Borodic GE, Hinkle D. Ipilimumab-induced orbital inflammation resembling Graves disease with subsequent development of systemic hyperthyroidism from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014; 30:83.
29. Campredon P, Imbert P, Mouly C, et al. Severe Inflammatory Ophthalmopathy in a Euthyroid Patient during Nivolumab Treatment. *Eur Thyroid J* 2018; 7:84-87.
30. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:10.
31. Yu C, Chopra IJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015:140092.
32. Khan U, Rizvi H, Sano D, et al. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer* 2017; 5:13.
33. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138672/anx_138672_fr.pdf
34. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_fr.pdf
35. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139076/anx_139076_fr.pdf
36. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_fr.pdf
37. Illouz F, Briet C, Cloix L, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017; 6:1923-29.
38. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
39. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5:95-123.
40. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist* 2016; 21:804-16.
41. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5:9-26.
42. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200-35.
43. Kim HI, Kim M, Lee SH, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2017; 7:e1375642.
44. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4:374-78.
45. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22:886-94.
46. Judd J, Zibelman M, Handorf E, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist* 2017; 22:1232-37.
47. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54:139-48.
48. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44:51-60.
49. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:331-39.
50. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-87.
51. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med* 2018; 47:6-13.
52. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4):iv119-iv142.