

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

## Effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses : surveillance globale et conclusions\*

Frédéric Castinetti<sup>1</sup>, Frédérique Albarel<sup>1</sup>, Françoise Archambeaud<sup>2</sup>, Jérôme Bertherat<sup>3</sup>, Benjamin Bouillet<sup>4</sup>, Perrine Buffier<sup>4</sup>, Claire Briet<sup>5</sup>, Bertrand Cariou<sup>6</sup>, Philippe Caron<sup>7</sup>, Olivier Chabre<sup>8</sup>, Philippe Chanson<sup>9</sup>, Christine Cortet<sup>10</sup>, Christine Do Cao<sup>10</sup>, Delphine Drui<sup>6</sup>, Magali Haissaguerre<sup>11</sup>, Ségolène Hescot<sup>12</sup>, Frédéric Illouz<sup>5</sup>, Emmanuelle Kuhn<sup>9</sup>, Najiba Lahlou<sup>13</sup>, Emilie Merlen<sup>10</sup>, Véronique Raverot<sup>14</sup>, Sarra Smati<sup>6</sup>, Bruno Verges<sup>4</sup>, Françoise Borson-Chazot<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Université Aix Marseille, INSERM, U1251, Service d'Endocrinologie, Marseille Medical Genetics (MMG), Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO), hôpital de la Conception, AP-HM

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne B, Endocrinologie, CHU de Limoges

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Hôpital Cochin

<sup>4</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, CHU de Dijon, hôpital François-Mitterrand; Unité Inserm LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne, Dijon

<sup>5</sup> Inserm U1083, Université d'Angers, Faculté de Médecine, Institut MITOVASC et Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Centre de Référence des Maladies Thyroïdiennes Rares, CHU d'Angers

<sup>6</sup> Clinique d'Endocrinologie, Institut du Thorax, CHU, Nantes

<sup>7</sup> TSA 30030, Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Nutrition, CHU de Toulouse, hôpital Larrey

<sup>8</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, CHU de Grenoble, Hôpital Albert-Michallon, Grenoble

<sup>9</sup> AP-HP, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, hôpital de Bicêtre et UMR S-1185, Faculté de médecine Paris-Sud, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre

<sup>10</sup> Service d'Endocrinologie, CHRU de Lille, Hôpital Huriez

<sup>11</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU de Bordeaux, Hôpital de Haut-Lévêque, Pessac

<sup>12</sup> Oncologie endocrinienne, Institut Curie, Saint-Cloud

<sup>13</sup> BPR-AS, département d'hormonologie spécialisée, Pannes

<sup>14</sup> Laboratoire d'hormonologie, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Groupement hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon

<sup>15</sup> Fédération d'Endocrinologie, Hospices Civils de Lyon, et HESPER EA 7425, Université Claude-Bernard Lyon 1

**Mots clés :** immunothérapie, inhibiteur tyrosine kinase, inhibiteurs mTOR, dysthyroïdie, hypophysite, diabète, dyslipidémie, insuffisance surrénale

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie* : Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. *Endocrine side-effects of new anticancer therapies: Overall monitoring and conclusions*. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31183-1. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30056975.

### Résumé

Ce texte final du consensus de la Société Française d'Endocrinologie synthétise les bilans systématiques à réaliser avant et au cours du traitement anti-cancéreux par immunothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase, et inhibiteurs mTOR (en absence de survenue d'une endocrinopathie). Il discute également la méthodologie de gradation des effets secondaires en oncologie (CTCAE), et sa difficulté d'application aux effets secondaires endocriniens de ces thérapies anti-cancéreuses : cela explique en particulier que certaines étapes thérapeutiques utilisées pour d'autres effets secondaires (corticothérapie à forte dose, contre-indication de l'immunothérapie par exemple...), doivent être discutées avant leur application en cas d'effet secondaire endocrinien.

Les nouvelles thérapies anti-cancéreuses sont de plus en plus fréquemment utilisées, et conduisent à une incidence élevée d'endocrinopathies (de l'ordre de 5-20 % selon les molécules). Les équipes en charge de ces patients se posent souvent la question de la gradation de ces endocrinopathies, ce qui peut avoir un impact en terme de prise en charge. En oncologie, le grade de toxicité peut en effet aboutir à un traitement par corticoïdes et/ou l'arrêt de la thérapie anti-cancéreuse, ce qui n'est pas adapté aux complications endocriniennes.

Cet article final des recommandations aborde cette question ainsi que celle des bilans pré-thérapeutiques et de surveillance chez un patient traité par immunothérapie, par ITK ou par inhibiteur mTOR, dans une optique d'uniformiser la surveillance et la prise en charge de ces effets secondaires spécifiquement endocriniens, en particulier au sein de RCP dédiées [1].

### Gradation des endocrinopathies : le CTCAE est-il applicable aux effets secondaires endocriniens ?

De façon générale, la gradation des effets secondaires des thérapies anti-cancéreuses est basée sur le CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse events*) sur une échelle de 1 à 5 (1=léger, 2=modéré, 3=sévère, 4=à risque vital, 5=décès lié à la toxicité) (National Cancer Institute 2009). Cependant la distinction entre le grade 2 et le grade 3, par exemple, est souvent difficile pour les effets secondaires endocriniens, alors que la prise en charge en est très différente. Ainsi, pour l'immunothérapie, la molécule à l'origine des effets secondaires est arrêtée en cas d'effets secondaires de grade 2, et reprise quand les symptômes/perturbations biologiques régressent ; les glucocorticoïdes (0,5 à 1 mg/kg) doivent être débutés en cas de persistance des symptômes pendant plus d'une semaine. Pour les grades 3 et 4, on préconise l'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes (1 à 2 mg/kg) et l'arrêt de la molécule ; pour les grades 4, il existe théoriquement une contre-indication définitive à la reprise de la molécule (Table 1) [2,3].

Cependant, le cas des effets secondaires endocriniens ou métaboliques est assez

spécifique : ils sont rarement de grades 3 ou 4. Par ailleurs, toute instauration de traitement substitutif étant considérée comme un grade 2, devrait aboutir à l'arrêt de la molécule anticancéreuse. Du fait du mécanisme des endocrinopathies, il n'existe pas d'indication à l'arrêt de la molécule en cas d'hypothyroïdie ou de déficit hypophysaire. Ces endocrinopathies sont en général traitées par une hormonothérapie substitutive, dont l'équilibration pose rarement problème. En cas de forme sévère (principalement thyrotoxicose), la thérapie anti-cancéreuse peut être temporairement suspendue.

De même, il n'existe pas de données évidentes prouvant que l'utilisation d'une corticothérapie à forte dose modifie l'histoire naturelle de l'endocrinopathie induite par une immunothérapie. Une corticothérapie à forte dose ne doit donc pas être prescrite dans ces situations. Elle peut l'être à visée symptomatique dans les formes sévères : par exemple en cas d'hypophysites très sévères sur le plan clinique avec céphalées invalidantes ou en cas de thyrotoxicoses très sévères. Pour les ITK, la corticothérapie peut être discutée en cas de thyrotoxicose sévère. Ainsi, la gradation des effets secondaires et les mesures à prendre ne semblent donc pas applicables pour les effets secondaires endocriniens. En particulier, l'arrêt du traitement devant une toxicité endocrinienne doit absolument être discuté entre l'oncologue et l'endocrinologue pour ne pas porter préjudice au patient.

**R1** : les endocrinopathies induites par les nouvelles thérapies anti-cancéreuses sont le plus souvent facilement équilibrées par un traitement substitutif en cas de déficit, ou améliorées par un traitement symptomatique en cas d'hyperfonctionnement. Le CTCAE doit donc être utilisé avec prudence et la survenue d'une endocrinopathie ne justifie pas la contre-indication de la thérapie anti-cancéreuse. En cas de forme sévère (thyrotoxicose sévère, orbitopathie, déficit corticotrope aigu...), cette thérapie peut être suspendue de façon transitoire et être reprise en d'une endocrinopathie induite par une

accord avec l'oncologue. L'existence thérapie anti-cancéreuse ne contre-indique pas l'utilisation d'une autre thérapie anti-cancéreuse, y compris de la même classe.

**R2** : sauf situation clinique sévère, nous ne recommandons pas l'utilisation de glucocorticoïdes à forte dose en cas d'effet secondaire endocrinien induit par une thérapie anti-cancéreuse. Cette recommandation n'inclut pas le traitement substitutif par hydrocortisone à forte dose en cas de suspicion d'insuffisance surrénale ou de déficit corticotrope. Les corticoïdes peuvent être proposés en cas de céphalées invalidantes lors de l'hypophysite ou de thyrotoxicose sévère sous immunothérapie, ou en cas de thyrotoxicose sévère sous ITK.

### Quel bilan initial et de suivi réaliser à visée endocrinologique pour une patient sous immunothérapie ? (Figure 1)

Un patient traité par immunothérapie est à risque de développer une hypophysite (jusqu'à 20 % des cas sous anti-CTLA4), une thyroïdite (1 à 12 % des cas sous anti-CTLA4), et à un degré moindre, un diabète ou une insuffisance surrénale primaire. Le bilan hormonal avant immunothérapie permet de s'assurer de la normalité du bilan avant traitement. Il est également utile pour suivre l'évolution des paramètres hormonaux au cours du traitement.

**R3** : avant instauration d'une immunothérapie, nous recommandons un bilan initial comprenant : glycémie veineuse à jeun, natrémie, TSH, T4L, cortisol à 8 heures (en absence de prise de corticoïdes), LH, FSH, testostérone chez l'homme, et FSH chez la femme ménopausée (l'activité de l'axe gonadotrope chez la femme non ménopausée sans contraception étant déterminée par la régularité des cycles).

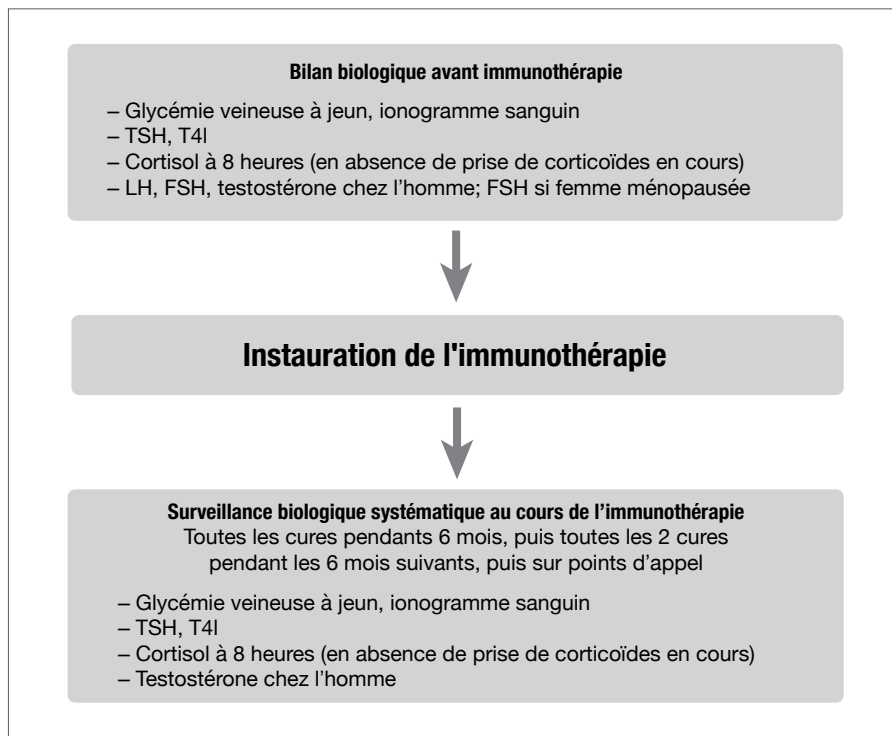


Figure 1. Bilan biologique et immunothérapie.

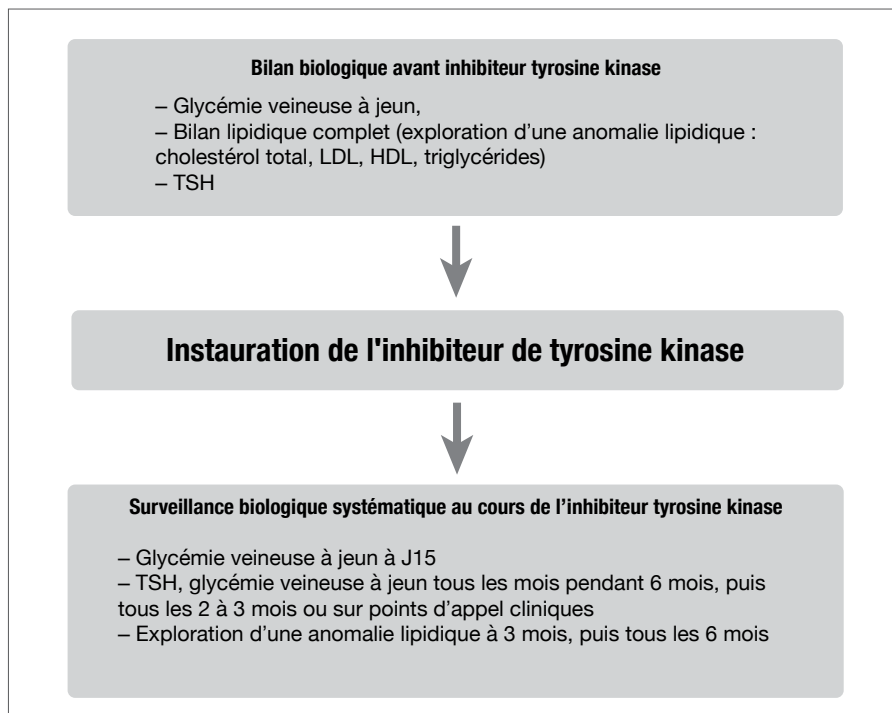


Figure 2. Bilan biologique et inhibiteur tyrosine kinase.

Le risque de survenue d'endocrinopathie est plus important dans les premiers mois de traitement, justifiant une surveillance plus rapprochée au cours des 6 premiers

mois; la surveillance est poursuivie de façon systématique au cours des 6 mois suivants à un rythme plus espacé; au-delà, le risque de survenue devient faible

même s'il n'est pas nul, certains cas ayant été décrits plusieurs années après la mise sous immunothérapie, et les complications devront donc toujours être recherchées en cas de points d'appel cliniques. Tout au long du traitement par immunothérapie, on insistera en particulier auprès du patient et de l'oncologue sur les signes évocateurs d'hypophysite (céphalées, nausées, signes de déficit hypophysaire), de dysthyroïdie, d'insuffisance surrénale, et de diabète de révélation explosive (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), bien que les signes cliniques soient parfois peu spécifiques dans ce contexte de néoplasie évoluée.

**R4 :** au cours du traitement par immunothérapie, nous recommandons la réalisation systématique de : glycémie veineuse à jeun, natrémie, de TSH, T4L, cortisol à 8 heures et testostérone chez l'homme toutes les cures pendant 6 mois, puis toutes les 2 cures pendant les 6 mois suivants, puis sur signe d'appel clinique. L'éducation du patient et de l'oncologue aux signes cliniques évocateurs d'endocrinopathies est indispensable.

#### Quel bilan initial et de suivi réaliser à visée endocrinologique pour une patient traité par ITK? (Figure 2)

Un patient traité par ITK est à risque de développer une dysthyroïdie (environ 20% des cas), et des troubles métaboliques à type de dyslipidémie (environ 50% des cas) et de diabète (15 à 40%). A l'inverse, certains patients vont pouvoir améliorer leur équilibre glycémique, voire présenter des hypoglycémies, imposant une surveillance glycémique rapprochée et une éducation des patients aux signes d'hyper- et d'hypoglycémie. Le bilan avant traitement permet de s'assurer de la normalité initiale du bilan métabolique avant traitement et de rechercher des facteurs de risque de diabète. Il est utile pour suivre l'évolution des paramètres hormonaux sous traitement. Au cours du traitement par ITK, le risque de survenue d'une endocrinopathie est majoré lors des

premiers mois, mais peut survenir à n'importe quel moment du traitement, imposant une surveillance régulière. La liste des effets secondaires potentiels en fonction de l'ITK est détaillée dans les articles respectifs portant sur la toxicité thyroïdienne et métabolique de ces molécules.

**R5 :** avant instauration d'un ITK, nous recommandons la réalisation du bilan initial suivant : TSH, glycémie veineuse à jeun et bilan lipidique complet.

**R6 :** au cours du traitement par ITK, nous recommandons la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun à 15 jours de l'initiation du traitement, puis d'une TSH et glycémie veineuse à jeun à un rythme mensuel (ou en fin de période off=J1 d'un nouveau cycle en cas de traitement discontinu) pendant toute la durée du traitement. Le bilan lipidique devra être surveillé à 3 mois, puis tous les 6 mois pendant la durée du traitement.

### Quel bilan initial et de suivi réaliser à visée endocrinologique pour un patient traité par inhibiteur mTOR ? (Figure 3)

Un patient sous inhibiteur mTOR est à risque de développer un diabète (12 à 50%) et une dyslipidémie (7 à 88%). Le bilan initial s'efforcera donc de dépister l'existence d'un prédiabète, d'un diabète ou d'une dyslipidémie pré-existants. Un traitement pourra être envisagé en fonction des pronostics cardiovasculaire et oncologique du patient, avant instauration de l'inhibiteur mTOR. Au cours du traitement, le risque de survenue est majoré lors du premier mois, mais persiste tout au long du traitement, imposant une surveillance régulière.

**R7 :** avant instauration d'un inhibiteur mTOR, nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique chez tous les patients, d'une glycémie veineuse à jeun chez les patients non diabétiques et d'une HbA1c chez les patients diabétiques.

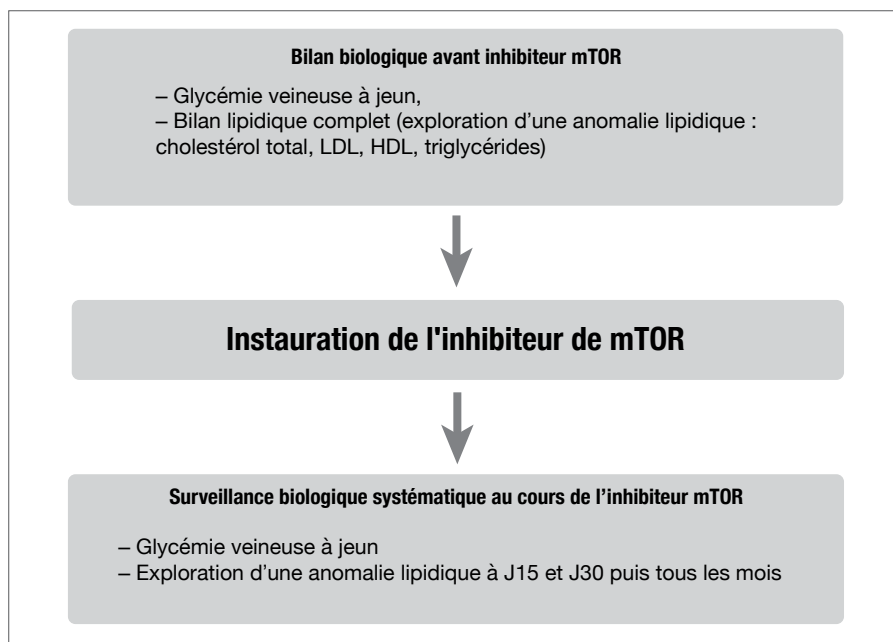


Figure 3. Bilan biologique et inhibiteur mTOR.

**R8 :** au cours du traitement par inhibiteur mTOR, nous recommandons la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun (chez les patients non diabétiques) et d'une exploration d'une anomalie lipidique (chez tous les patients) tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement. Chez les patients diabétiques, la surveillance glycémique sera adaptée au contexte oncologique et l'HbA1c surveillée de manière trimestrielle.

En conclusion, la survenue d'une endocrinopathie sous thérapie anti-cancéreuse nécessite une prise en charge concertée endocrinologue/oncologue. Ce risque justifie une éducation des patients, mais aussi une formation des oncologues permettant une orientation diagnostique précoce. Cette orientation diagnostique n'est possible que dans le cas où les bilans initiaux et de surveillance proposés dans ces recommandations sont faits de façon systématique. Plus globalement, les 2 étapes primordiales que sont l'instauration et l'adaptation d'un traitement substitutif, et les procédures d'arrêt éventuel de ce

traitement substitutif doivent toujours être discutées conjointement entre différentes spécialités en charge du patient.

*Remerciements :* le texte a été relu et commenté par le Pr Schlumberger et le Pr Girard, ainsi que par le Dr De la Fouchardière, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

**F. Castinetti, F. Albarel, F. Archambeaud, J. Bertherat, B. Bouillet, P. Buffier, C. Briet, B. Cariou, P. Caron, O. Chabre, P. Chanson, C. Cortet, C. Do Cao, D. Druil, M. Haissaguerre, S. Hescot, F. Illouz, E. Kuhn, N. Lahlou, E. Merlen, V. Raverot, S. Smati, B. Verges, F. Borson-Chazot**  
frederic.castinetti@ap-hm.fr

### RÉFÉRENCES

1. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:iv119-42.
2. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1361-75.
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559-74.