

# Incidence des effets indésirables thyroïdiens au cours d'un traitement par Nivolumab chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules CBNPC. Expérience du Centre Hospitalier de Carcassonne.

S. Benali<sup>a</sup> (Dr), JL. Labourey<sup>b</sup> (Dr), P. Caron<sup>c</sup> (Pr)

<sup>a</sup> Unité Médicale d'Activité d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Centre hospitalier de Carcassonne, Carcassonne, FRANCE ; <sup>b</sup> Unité Médicale d'Activité d'Oncologie, Centre Hospitalier de Carcassonne, Carcassonne, FRANCE ; <sup>c</sup> Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, pôle cardiovasculaire et métabolique, hôpital Larrey, CHU de Toulouse., Toulouse, FRANCE

**CONTEXTE :** Le Nivolumab, anticorps monoclonal anti-PD-1, est devenu un standard du traitement des formes métastatiques du CBNPC. Cependant, ce traitement peut induire des effets indésirables thyroïdiens (EIT), qui sont fréquents et difficiles à dépister en raison de symptômes aspécifiques dans un contexte carcinologique. Selon des essais cliniques anti-PD1 avec le Nivolumab dans le traitement du cancer du poumon, les effets indésirables endocriniens sont exclusivement thyroïdiens avec une incidence de l'ordre de 9,4 % \*

**OBJECTIF :** Il s'agit d'une enquête de prévalence des Effets Indésirables Thyroïdiens (EIT) chez des patients atteints d'un CBNPC avancé, ayant bénéficié d'un traitement par Nivolumab, entre octobre 2015 et décembre 2017, à l'UMA d'Oncologie du Centre Hospitalier de Carcassonne.

## PATIENTS ET METHODES :

Tous les sujets adultes traités par Nivolumab pour CBNPC avancés, au CH de Carcassonne, entre octobre 2015 et décembre 2017 ont été considérés pour l'inclusion.

Un bilan fonctionnel thyroïdien (TSH) était réalisé avant l'initiation du Nivolumab puis répété (TSH et T4L) à chaque cycle.

La dose de 3mg/kg de Nivolumab était administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les deux semaines.

Ont été inclus ceux qui avaient un bilan fonctionnel thyroïdien normal avant l'initiation de l'immunothérapie. Les patients exclus sont ceux ayant une TSH anormal avant l'initiation du Nivolumab, ceux poursuivant un traitement par hormones thyroïdiennes, ou amiodarone, ceux ayant développé une dysthyroïdie dans un contexte de radiothérapie cérébrale et ou cervicale, et les patients ayant reçu une seule perfusion de Nivolumab.

Les données cliniques, biologiques, morphologiques et la prise en charge thérapeutique des EIT, ont pu être analysées, jusqu'à décembre 2017, jusqu'à l'arrêt du traitement par Nivolumab ou au décès du patient.

## RESULTATS 1 :

Dans notre étude rétrospective, sur les 63 patients inclus, six patients avaient développé une dysfonction thyroïdienne, soit une incidence de 9,5 %. La moyenne d'âge des patients était de 63 ans (âges extrêmes 63 et 72 ans). Il y avait une nette prédominance masculine 5 hommes (83,3 %) pour une femme (16,5 %).

	Groupe sans EIT		Groupe sans EIT	
	H ♂	F ♀	H ♂	F ♀
Nombre de patients	57	6		
%	90,5	9,5		
Age moyen (ans)	63,6	62,8		
Sexe	H ♂	F ♀	H ♂	F ♀
Nombre	37	20	5	1
%	64,9	35,1	83,3	16,7
Age moyen (ans)/Sexe	64	63	63	62
Survie	Oui	Décès	Oui	Décès
Nombre	23	34	4	2
%	40,4	59,6	66,7	33,3
Nombre de cures en moyenne	16	6	12	13

## CONCLUSION :

La fréquence des Effets Indésirables Thyroïdiens est importante, imposant de les dépister et les diagnostiquer afin de réduire leur morbidité.

Le délai moyen de leur apparition est de 8,5 semaines.

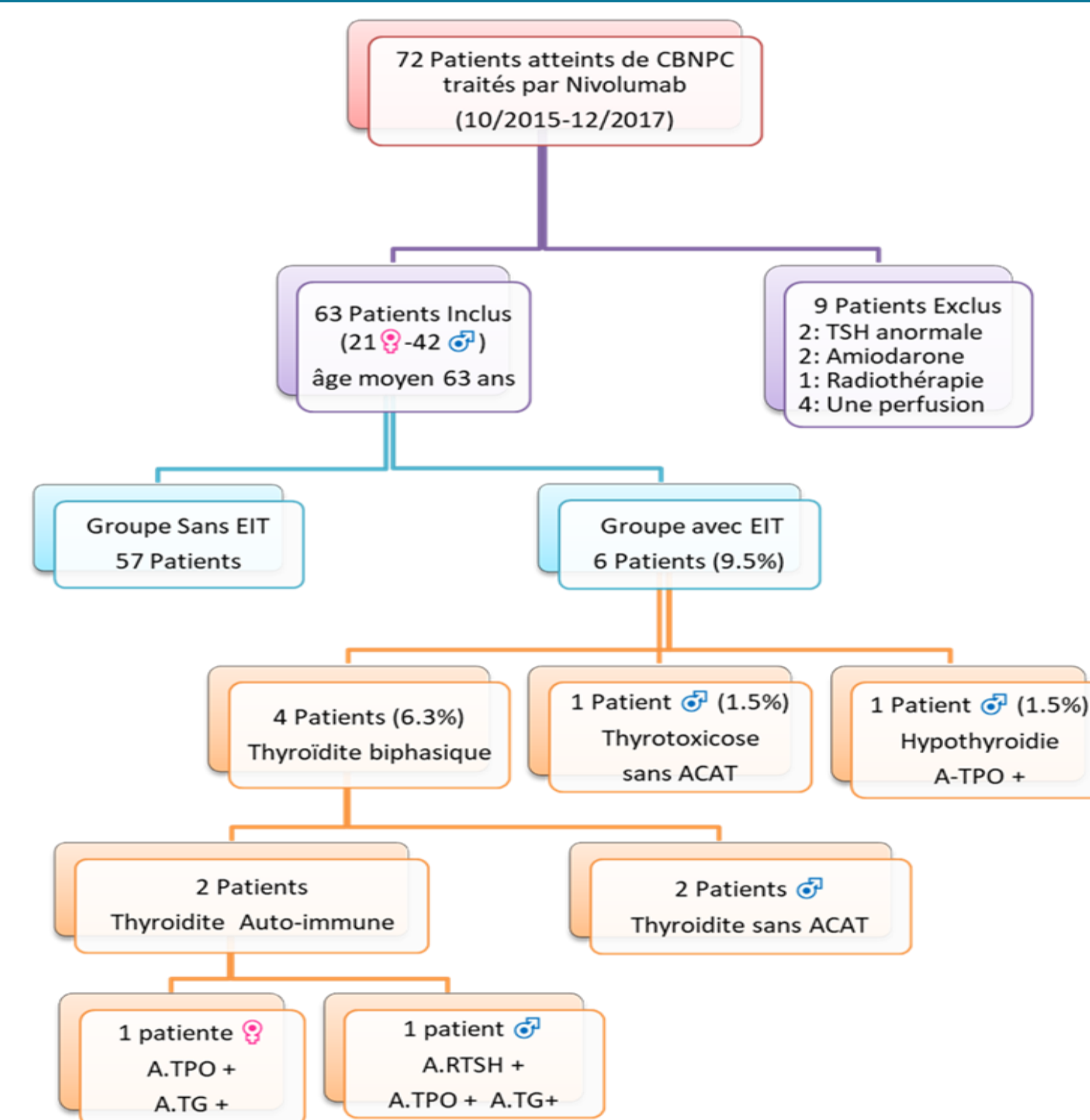
Il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite biphasique, de mécanisme inflammatoire et/ou immunologique.

Leur traitement est essentiellement basé sur la substitution hormonale de l'hypothyroïdie. Un traitement par bêtabloquant est le plus souvent suffisant durant la phase de thyrotoxicose.

Leur prise en charge efficace et adaptée nécessite une bonne connaissance de la pathologie ainsi qu'une approche multidisciplinaire entre médecin traitant, oncologue et endocrinologue.

## RESULTATS 2 :

Une hypothyroïdie primitive isolée est survenue chez un patient soit une incidence de 1,5 % Une thyrotoxicose a été observée chez cinq patients, dont une asymptomatique et transitoire (1,5 %), et quatre thyroïdites (6,3 %), ayant évolué par la suite vers une hypothyroïdie secondaire.



## RESULTATS 3 :

### A. Données cliniques

Les dysthyroïdies ont été découvertes sur le bilan fonctionnel thyroïdien réalisé systématiquement avant chaque cycle.

Le délai médian d'apparition des EIT était de 8,5 semaines

Le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie suite à la thyrotoxicose initiale était de 13 semaines (extrêmes : 10-15 semaines)

La moitié des patients atteints avait présenté une asthénie intense ayant aggravé leur qualité de vie.

### B. Données biologiques :

Des Anticorps antithyroïdiens étaient présents chez 3 patients, dont un avait des anticorps anti-récepteur de la TSH.

### C. Données morphologiques :

Une échographie de la thyroïde a été effectuée chez trois patients, une était normale et deux en faveur d'une dystrophie nodulaire

Une activité hyper-métabolique de la thyroïde a été observée au TEP 18FDG, chez le patient qui avait des anticorps anti-R TSH positifs

### D. Prise en charge :

Trois patients avaient bénéficié d'un traitement spécifique par antithyroïdien de synthèse pour une thyrotoxicose symptomatique.

Le Nivolumab a été suspendu pour cause de dysthyroïdie dans 50% des cas, dont un arrêt définitif car aggravation de la maladie après une interruption de 20 semaines

**E. Recours à l'endocrinologue :** Trois patients (50 % des cas) avaient bénéficié d'une consultation spécialisée d'endocrinologie avec un suivi plus ou moins régulier.