



HAL
open science

Thyroïdites secondaires à l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : étude rétrospective de la Base Française de Pharmacovigilance

Julie Garon-Czml

► **To cite this version:**

Julie Garon-Czml. Thyroïdites secondaires à l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : étude rétrospective de la Base Française de Pharmacovigilance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931989

HAL Id: hal-01931989

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931989>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques

par

Julie GARON-CZMIL

le 15 décembre 2017

**Thyroïdites secondaires à l'utilisation des inhibiteurs du
point de contrôle immunitaire : étude rétrospective de la
Base Française de Pharmacovigilance**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Georges WERYHA

Juges :

M. le Professeur Marc KLEIN

M. le Professeur Pierre GILLET directeur de thèse

Mme le Docteur Nadine PETITPAIN co-directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER -
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -
Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER -
Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude
HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT -
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves
MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François
PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel
RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre
VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeure Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	

Remerciements

A mon maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie

Nous vous remercions pour votre enseignement sémiologique, endocrinologique et surtout humain tout au long des semestres passés à vos côtés. Votre adage « la médecine s'apprend au lit du malade » est un principe que nous espérons toujours être capable d'appliquer.

Votre implication auprès de vos patients est un exemple que nous souhaitons suivre au cours de notre carrière.

Nous vous remercions d'accepter de juger notre travail et nous espérons que vous y trouverez le témoignage de notre profond respect.

A mon maître et membre du Jury

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie

Vos conseils et votre bienveillance nous ont été d'une grande aide depuis le début de notre internat. Vos consultations si pleines de vie sont tellement enrichissantes en connaissances scientifiques mais surtout en approche du patient dans sa globalité.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger notre travail et pour votre soutien apporté lors de la rédaction de l'article.

Nous espérons pouvoir profiter de votre enseignement pour les semestres restants.

A mon maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie

Nous vous remercions pour votre aide déployée depuis notre demande de DESC jusqu'à ce jour. Sans vous le Master 2 aurait été bien plus difficile, merci de nous avoir permis de réaliser nos travaux au cours de notre passage dans votre service.

Puisse ce travail rendre honneur à votre investissement.

Nous espérons pouvoir encore bénéficier de votre enseignement et travailler à vos côtés toujours dans la bonne humeur.

A ma co-directrice de thèse

Madame le Docteur Nadine PETITPAIN

Praticien hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance

Merci pour ton implication au quotidien depuis ma demande de stage jusqu'à ce jour. Tes conseils et ta bienveillance sont si précieux. J'espère être à la hauteur des tâches que tu me confies. Travailler à tes côtés est riche d'enseignement tant sur le plan humain que sur le plan scientifique. Merci de nuancer mon côté médecin avec ta vision pharmacienne.

Puisses-tu trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

A mes parents et mon frère Josselin,

Merci pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années. J'espère que ce travail vous rendra fiers de cette orientation choisie au hasard...

A Paul,

Sans toi, rien ne serait possible, merci pour tout.

Je t'aime

A Martin,

Tu seras toujours le plus important, quoi qu'il arrive.

Je t'aime

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Liste des abréviations	14
Liste des tableaux et figures	15
Préambule	16
Contexte.....	17
Physiopathologie immunitaire et mode d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.....	17
Les concepts d'immunothérapie ciblée et de « check points » immunologiques	17
Le récepteur CTLA4 et les anticorps anti-CTLA4.....	18
Le récepteur PD1, ses ligands et les molécules anti PD1	21
Effets indésirables des immunothérapies anti CTLA-4 et anti PD-1	23
Généralités.....	23
Effets endocriniens	24
Introduction	27
Matériels et Méthodes	28
Collecte des cas	28
Evaluation des cas de thyroïdite	29
Analyse statistique	29
Résultats	30
Caractéristiques générales.....	30
Caractéristiques selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature	32
Discussion et conclusion	36
Conclusion	39
Bibliographie	42
Annexe 1 : Synopsis	44
Résumé	47

Liste des abréviations

ACMCh : anticorps monoclonaux humains

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APC: antigen-presenting cell

ATCD : antécédents

ATS : antithyroïdiens de synthèse

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte antigen 4

EI : effet indésirable

ET : Ecart-type

FDA: Food & Drug Administration

Gp100: glycoprotéine 100

IgG4 : immunoglobuline G4

IL-2 : interleukine 2

IMC : indice de masse corporelle

IV : intraveineuse

LAG 3: lymphocyte activation gene 3

LCMV: lymphocytic choriomeningitis virus

MSD: Merck Sharp & Dohme Limited

NR : Non Renseigné

PD1: programmed cell death 1

PD-L1: programmed cell death ligand 1

PD-L2: programmed cell death ligand 2

RCP : Résumé des Caractéristiques du produit

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SOC: System Organ Class

TCR: T cell receptor

TPO : thyroperoxydase

Liste des tableaux et figures

Figure 1. Mécanisme d'action CTLA4 et PD1	20
Figure 2. Répartition du nombre de cas selon la molécule anti cancéreuse utilisée	31
Figure 3. Evolution du nombre de cas de thyroïdite déclaré à la pharmacovigilance par an	31
Figure 4. Algorithme de prise en charge des thyroïdites.....	38
Tableau I. Année d'obtention de l'AMM selon la molécule	23
Tableau II. Classification en grade selon la pathologie thyroïdienne.....	25
Tableau III. Caractéristiques des patients selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature.....	33
Tableau IV. Caractéristiques médicamenteuses selon la molécule utilisée	32
Tableau V. Grades cliniques des patients selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature.....	35

Préambule

Ce travail de thèse se compose d'une présentation du contexte à l'origine du travail, de l'article présentant les résultats obtenus et d'une conclusion avec des perspectives dans le domaine exploré.

Contexte

Physiopathologie immunitaire et mode d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

Les concepts d'immunothérapie ciblée et de « check points » immunologiques

A l'état physiologique, notre système immunitaire reconnaît les cellules étrangères à l'organisme, tels que les agents pathogènes, ou les cellules de l'organisme qui ne présentent pas une forme habituelle ou acceptable, telles que les cellules tumorales. La régulation immunitaire repose sur un système complexe associant plusieurs lignes d'interactions. L'activation des lymphocytes T, par des phénomènes de stimulation et d'inhibition, conduit à une réponse adaptée avec pour but final l'apoptose ou la nécrose de la cellule cible.

L'exposition prolongée d'un antigène au système immunitaire, notamment aux lymphocytes T dans le cadre d'une maladie chronique ou d'un cancer, entraîne une dysfonction lymphocytaire. Les lymphocytes T perdent leur action immunitaire et le système de « sécurité » mis en place par l'organisme fonctionne moins bien, ne permettant plus une élimination aussi efficace des cellules pathologiques, y compris des cellules cancéreuses (1).

Différents récepteurs inhibiteurs de la réaction immunitaire ont été mis en évidence lors de l'exposition prolongée au virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) chez la souris (2). Comparativement à des souris saines, les lymphocytes T des souris exposées ont ainsi perdu leur rôle immunitaire au décours de l'infection chronique. Les résultats de cette étude ont alors conduit à identifier des récepteurs qualifiés « inhibiteurs » et appelés programmed cell death 1 (PD1), cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) et lymphocyte activation gene 3 (LAG3) (1). Ces récepteurs et leurs ligands sont des points de contrôle immunologiques couramment appelés « immune check points ».

L'expression et la quantité des récepteurs inhibiteurs dépendent principalement de la différenciation des lymphocytes T. Ces récepteurs inhibiteurs sont le plus souvent présents sur les lymphocytes T initiaux ou « naïfs », ainsi que sur les lymphocytes T « mémoire » qui ont déjà atteint la phase finale de leur différenciation. On note également une variation

anatomique avec une présence majoritaire aux niveaux sanguin et lymphatique, tissus connus pour être les plus riches en lymphocytes T (3).

L'idée de développer des anticorps ciblant spécifiquement ces récepteurs inhibiteurs émane du fait que ces marqueurs PD1, LAG3 et CTLA4 ont été identifiés sur des cellules cancéreuses ciblées, comme dans le mélanome (1).

Ainsi ont émergé les immunothérapies ciblées sur les « check-points immunitaires » permettant de restaurer une immunité à visée antitumorale.

L'utilisation des immunothérapies anti CTLA4 et anti-PD1 a ainsi permis un véritable tournant dans la prise en charge de certains cancers métastatiques, comme le mélanome ou le cancer bronchique non à petites cellules, habituellement de sombre pronostic avec, au stade métastatique, une médiane de survie, ne dépassant pas l'année (6 mois pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade métastatique avancé lors d'un traitement par chimiothérapie conventionnelle) (4)(5)(6).

La suite de notre travail concerne plus particulièrement les récepteurs de type PD1 et CTLA4.

Le récepteur CTLA4 et les anticorps anti-CTLA4

Le récepteur CTLA4 ainsi que le récepteur CD28 se situent à la surface des cellules T. Ces deux molécules ont une conformation similaire et sont directement impliquées dans la régulation de la co-stimulation permettant l'activation des lymphocytes T : CD28 joue un rôle de stimulateur, alors que CTLA4 a un rôle inhibiteur conduisant à une inactivation des lymphocytes T.

Leurs ligands d'action B7-1 (ou CD80) et B7-2 (ou CD86), sont présents à la surface de la cellule présentatrice d'antigène (APC). B7-2 est le ligand préférentiel de CD28, mais les deux ligands ont une plus grande affinité pour CTLA4 (3) (**Figure 1**).

Le premier signal activateur des lymphocytes T est médié par la liaison de l'antigène au récepteur cellulaire des lymphocytes T (T Cell Receptor ou TCR). Un second signal est nécessaire et sera engendré par CD28, qui se lie à son ligand, B7-1 ou B7-2 pour induire une amplification du signal, permettant ainsi l'activation des lymphocytes T. La liaison CD28–B7

va permettre d'augmenter la production d'IL-2 et d'autres cytokines, qui seront à l'origine de la prolifération et de la différenciation cellulaire des lymphocytes T.

Initialement situé dans le milieu intra cellulaire, CTLA4 est exporté à la surface lymphocytaire lors de la liaison CD28 – B7-1 ou 2. Plus le signal TCR est fort, plus l'expression membranaire de CTLA4 sera importante. Le signal inhibiteur est alors transmis aux cellules lymphocytaires B et aux monocytes activés. L'inhibition ainsi générée va se traduire par la dégradation des ligands B7, l'inhibition de la transcription de l'IL-2, l'inactivation des lymphocytes T et par l'arrêt du processus de différenciation des lymphocytes T, permettant ainsi un contrôle de la prolifération lymphocytaire (3).

Par ailleurs, CTLA4 exerce une partie importante de la régulation immunitaire et joue probablement également un rôle dans la destruction périphérique des lymphocytes T à l'issue de la réaction immunitaire (7).

Les molécules anti CTLA4 développées actuellement utilisables chez l'homme sont des immunoglobulines monoclonales humaines (ACMCh).

L'effet thérapeutique des anti CTLA4 se traduit par l'activation des cellules CD4+ et CD8+, indépendamment l'une de l'autre, ce mécanisme étant encore mal précisé. On observe une réponse plus importante des CD8+ (7).

L'inhibition de CTLA4 doit par ailleurs rester partielle pour limiter le risque de lymphome. En effet, lors des études pré cliniques, l'utilisation de souris KO pour CTLA4 a permis d'observer une surexpression de CD28 conduisant à la survenue de lymphomes (7).

L'ipilimumab (ACMCh de type IgG1kappa), également dénommé MDX-010, a été le premier anti-CTLA4 commercialisé en France, en juillet 2011, sous le nom commercial de YERVOY® par le laboratoire Bristol Myers Squibb. Un autre anti CTLA4, le tremelimumab (ACMCh de type IgG2), également appelé CP-675, est produit par le laboratoire Pfizer mais n'a pas obtenu à ce jour d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (3).

L'ipilimumab fut ainsi la première immunothérapie anticancéreuse à recevoir une AMM de la FDA dans le traitement du mélanome en 2011 (3)(1)(Nguyen & al., 2014)(Tableau I). L'une des études cliniques de phase 3 ayant permis cette AMM mettait en évidence une

amélioration de la survie dans les groupes traités par ipilimumab, le comparateur étant un vaccin peptidique de glycoprotéine 100 (gp100).

L'ipilimumab seul, à la dose de 3 mg/kg par semaine pendant 4 semaines, permettait une survie de 10,1 mois dans le mélanome métastatique *versus* 10 mois dans le groupe ipilimumab + gp 100 et *versus* 6,4 mois dans le groupe gp100 seul (hasard ratio 0,68; $p < 0,001$) (8).

Les données actuelles du résumé des caractéristiques du produit (RCP) indiquent que l'ipilimumab a une demi-vie d'élimination moyenne de 15,4 jours avec une clairance systémique de 16,8 mL/h. Le mode d'élimination reste à ce jour mal précisé, cependant les études n'ont pas montré de modification de la demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale mineure ou modérée.

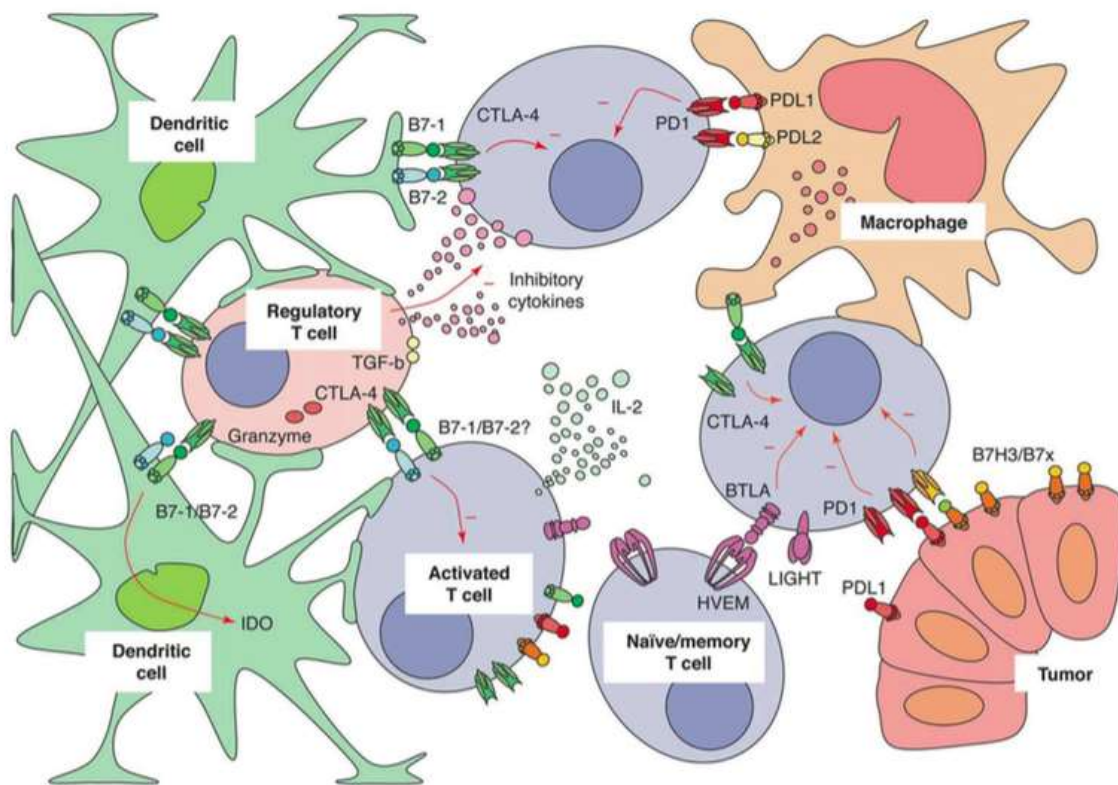


Figure 1. Mécanisme d'action CTLA4 et PD1

Interaction de CTLA4 – B7-1/B7-2 et PD1 – PDL1 lors de la régulation immunitaire.

Abréviations: BTLA = B and T lymphocyte attenuator, CTLA4 = cytotoxic T lymphocyte antigen 4, HVEM = herpes virus entry mediator,IDO = indoleamine 2,3 digoxigenase, IL-2 = interleukine 2, LIGHT = lymphotoxins inducible competes with herpes simplex virus glycoproteins D for HEVEM expressed by T cell, PD1 = programmed cell death 1, PDL1 = programmed cell death ligand 1, TGF β = transforming growth factor β.

D'après (7)

Le récepteur PD1, ses ligands et les molécules anti PD1

PD1, également appelé CD279, est un récepteur inhibiteur de la fonction lymphocytaire. Il permet une diminution de l'activité des lymphocytes T et joue ainsi un rôle dans la diminution de l'élimination des cellules pathologiques.

PD1 est généralement exprimé par plusieurs cellules de l'immunité, majoritairement les lymphocytes T, les lymphocytes Natural Killer (NK) et les lymphocytes B (9).

Les ligands de PD1 sont PDL1, aussi appelé B7-H1 ou CD274, et son homologue PDL2. Ces protéines transmembranaires sont impliquées dans l'expression du signal immunitaire via leurs interactions avec PD1. PDL1 est exprimé sur les cellules non hématopoïétiques et son expression est régulée par plusieurs stimulus (1)(**Figure 1**). A ce jour peu de données sont disponibles sur PDL2.

PD1 a un rôle clé dans la tolérance de l'auto-immunité et module la réponse lymphocytaire T. Lors d'une infection chronique, le blocage des interactions entre PD1 et son ligand PDL1 permet de réactiver les lymphocytes T inopérants (2).

Sur le même modèle, les tumeurs peuvent échapper au contrôle immunitaire par le biais du signal issu de PD1. Ainsi, l'inhibition du signal issu de PD1 par des molécules anti-PD1 permet d'observer une réponse immunitaire adaptée et une action anti cancéreuse réactivée (1).

Deux molécules ayant une activité anti PD1 sont actuellement autorisées en France, à savoir le nivolumab et le pembrolizumab.

Le nivolumab est un ACMCh de type IgG4, commercialisé en France sous le nom commercial d'OPDIVO® par le laboratoire Bristol Myers Squibb. Sa première AMM a été obtenue en juillet 2015 pour le mélanome avancé et la dernière extension d'indication date d'avril 2017, avec le lymphome Hodgkinien. Le nivolumab est l'immunothérapie anti cancéreuse qui possède actuellement le plus d'indications à l'échelon européen. Il peut notamment être utilisé en 1^{ère} ligne dans le traitement du mélanome soit en monothérapie, soit associé à l'ipilimumab. Il est également autorisé dans le traitement des CBNPC avancés, dans le carcinome rénal à cellules claires au stade avancé et en progression après une 1^{ère} ligne de traitement, ainsi que dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et dans le carcinome urothélial (**Tableau I**).

La posologie recommandée en monothérapie est de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse (IV) en 30 min toutes les 2 semaines.

En cas d'association à l'ipilimumab, il est recommandé d'administrer 1 mg/kg de nivolumab en 60 min IV et 3 mg/kg d'ipilimumab en 90 min toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis le nivolumab est administré seul à la dose de 3 mg/kg en 60 min toutes les deux semaines.

Les données du RCP n'indiquent pas clairement la voie d'élimination. On suppose que le produit est dégradé en acides aminés et peptides comme les autres immunoglobulines endogènes. On peut noter tout de même que sa clairance est de 7,9 mL/heure et que sa demi-vie d'élimination est de 25 jours.

Le pembrolizumab est un ACMCh de type IgG4 kappa, commercialisé en France sous le nom de KEYTRUDA® par le laboratoire MSD. La 1^{ère} AMM a été obtenue en juillet 2015 pour le traitement du mélanome avancé et les indications ont récemment été élargies en mai 2017 dans le CBNPC localement avancé ou métastatique.

Actuellement, le pembrolizumab peut être utilisé seul dans le mélanome avancé. Dans le CBNPC avancé, il peut être utilisé en 1^{ère} ligne si le marqueur PDL1 est présent à plus de 50% (en l'absence de mutation EGFR ou ALK) et en 2^{ème} ligne lorsque l'expression du marqueur est seulement supérieure à 1%. Enfin il a récemment reçu l'AMM dans le lymphome hodgkinien classique non répondeur après une greffe de cellules souches et/ou traitement par l'anti CD30 brentuximab vedotin (ADCETRIS®) (Tableau I).

La posologie recommandée du pembrolizumab est de 2 mg/kg en perfusion IV de 30 min toutes les 3 semaines.

L'étude de phase III ayant permis l'obtention de la 1^{ère} AMM est l'étude KEYNOTE-006 qui compare l'utilisation du pembrolizumab à une autre immunothérapie (l'ipilimumab) dans le mélanome. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression, l'absence de progression selon les critères RECIST et la survie globale. Les autres indications de traitement ont été évaluées par le biais des études KEYNOTE qui ont suivi (10).

Le pembrolizumab est éliminé par voie rénale et sa clairance systémique est de 0,2 L par jour. Sa demi-vie d'élimination est de 25 jours selon les informations de son RCP.

Tableau I. Année d'obtention de l'AMM selon la molécule

Légende : CBNPC = carcinome bronchique non à petites cellules

Indication - Molécule	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Mélanome	2011	2015	2015
CBNPC		2015	2015
Cancer rénal à cellules claires		2016	
Lymphome de Hodgkin		2017	2017
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou		2017	
Carcinome urothélial		2017	

Effets indésirables des immunothérapies anti CTLA-4 et anti PD-1

Généralités

La restauration de l'immunité par les ACMCh anti-PD1 ou les anti-CTLA4 a comme principal effet indésirable une prolifération de cellules immunitaires se manifestant par la survenue de maladies auto-immunes touchant toutes les spécialités d'organe. En effet, la tolérance immunitaire instaurée par ces molécules facilite l'émergence et la toxicité des auto-anticorps à l'origine de ces maladies auto-immunes.

On observe principalement des manifestations cutanées, gastro-intestinales, hépatiques et endocrines, mais tout type de pathologie auto-immune peut survenir, avec une grande variabilité de manifestations cliniques. Les signes cliniques ou biologiques, selon le type d'EI, sont classés par grades, allant de 1 à 5, avec un patient asymptomatique en grade 1 et quelques cas graves pouvant aller jusqu'au décès dans les grades 5. La majorité des patients se situe entre les grades 2 et 3, toutes pathologies confondues, nécessitant soit la suspension de l'immunothérapie soit la mise en place d'un traitement par corticothérapie voire immunosuppresseurs, notamment dans les colites (11).

Ces effets indésirables sont très fréquents puisqu'ils toucheraient près de 90% des patients traités par anti CTLA4 et 70% des patients traités par anti PD1 ou PDL1 (12).

Les manifestations auto-immunes classiques, comme les colites ou les endocrinopathies, sont observées quelle que soit l'indication du traitement, à savoir le mélanome, le CBNPC, le carcinome rénal à cellules claires et les autres cancers où ces molécules sont encore en évaluation dans des essais de phase III.

En revanche, ces effets indésirables auraient, de façon intéressante, une survenue et une gravité qui évoluent parallèlement à l'efficacité du traitement par immunothérapie (données communiquées oralement mais non publiées).

Par ailleurs, des toxicités d'organe en rapport avec le cancer initialement traité sont observées, avec par exemple d'avantage de vitiligo dans les mélanomes métastatiques traités par immunothérapie, ou une fréquence de pneumopathies interstitielles supérieure dans les CBNPC en comparaison aux mélanomes (données communiquées oralement mais non publiées).

Effets endocriniens

Sur le plan endocrinologique, l'effet indésirable le plus fréquemment décrit dans la littérature est la survenue d'hypophysite au décours du traitement par ipilimumab. L'hypothèse actuelle est une infiltration de l'hypophyse par des cellules mononucléaires de type lymphocytes et macrophages, associée à une production d'auto-anticorps dirigés contre l'antéhypophyse (13).

Ces auto anticorps seraient dirigés contre les lignées thyroïdienne, corticotrope et/ou gonadotrope, expliquant ainsi la survenue de leur déficit en premier lieu (14)(15). La prévalence est estimée à 11% des patients traités par ipilimumab avec un âge moyen de 61,2 ans. Le délai de survenue moyen est de 70 jours avec une atteinte préférentielle de l'axe thyroïdienne puis corticotrope et gonadotrope. Les autres axes sont atteints de manière anecdotique. L'IRM est un bon outil diagnostique avec un aspect caractéristique d'hypophysite dans 80% des cas (14). La symptomatologie clinique liée à l'hypophysite se traduit par des céphalées. Dans un second temps surviennent des symptômes liés à l'insuffisance antéhypophysaire avec cette fois la lignée corticotrope en premier plan.

La deuxième atteinte la plus fréquemment décrite est la survenue de thyroïdite. Elle se manifeste soit par une thyrotoxicose initiale, soit d'emblée par une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie est la plus fréquente avec une prévalence estimée à 3-6% des patients traités par immunothérapie (14).

On observe un délai de survenue de 6 à 12 semaines lors d'un traitement par ipilimumab. Ce délai peut se raccourcir et la fréquence augmenter lors de l'association de deux immunothérapies.

La sévérité des manifestations cliniques est exprimée selon 5 grades, comme pour tous les autres effets indésirables, avec une distinction entre les thyrotoxicoses et les hypothyroïdies (**Tableau II**) (16). Ainsi, 35,3% des effets endocriniens seraient des thyroïdites de grade 1 (infracliniques ou asymptomatique) (14).

Tableau II. Classification en grade selon la pathologie thyroïdienne

Grade/ Pathologie	1	2	3	4	5
Hypothyroïdie	Asymptomatique, observation seule sans intervention nécessaire	Symptomatique, traitement substitutif indiqué, limitation IADL	Limitation dans l'activité quotidienne et hospitalisation indiquée	Conséquences sur la vie personnelle avec nécessité de prise en charge urgente	Décès
Thyrotoxicose	Asymptomatique, observation seule sans intervention nécessaire	Symptomatique, traitement supprimeur indiqué, limitation IADL	Limitation dans l'activité quotidienne et hospitalisation indiquée	Conséquences sur la vie personnelle avec nécessité de prise en charge urgente	Décès

Sur le plan biologique, toutes les configurations sont possibles avec la présence de valeurs biologiques très perturbées chez des patients asymptomatiques et inversement, des atteintes de grade 3 ou 4 avec une biologie faiblement perturbée. Les anticorps décrits comme positifs sont les anticorps anti thyroperoxydase (anti-TPO) et anti récepteur de la TSH avec une positivité estimée à 40% (17).

La prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur la prescription de bêtabloquants, avec ajout de L-thyroxine dès passage en hypothyroïdie. Par ailleurs un

traitement par antithyroïdien de synthèse (ATS) est parfois initié, puis interrompu après réalisation d'une scintigraphie écartant le diagnostic d'hyperthyroïdie.

En marge des hypophysites et des thyroïdites, quelques cas d'insuffisance surrénalienne ont été rarement décrits, sans explication physiopathologique.

Une supplémentation par hydrocortisone est alors instaurée, sans qu'il soit fait mention d'un traitement par fludrocortisone, pouvant ainsi remettre en cause le caractère périphérique de ces atteintes (14).

Enfin, une seule observation dans la littérature fait état de la survenue d'une hypoparathyroïdie au décours d'un traitement par l'association d'ipilimumab et de nivolumab. Le patient a présenté des symptômes d'hypocalcémie avec des crampes abdominales, des paresthésies et des troubles de la conduction cardiaque de type bloc de branche et allongement du QT. La biologie mettait en évidence une hypocalcémie avec une albumine normale, une hypomagnésémie et une hypoparathyroïdie. Les autres causes d'hypoparathyroïdie ont été éliminées et, dans les jours qui ont suivi, le diagnostic de thyrotoxicose associée a été posé devant un tableau clinique et biologique évocateurs. Un traitement par calcium et calcitriol a été débuté, complété par L-thyroxine dès le passage en hypothyroïdie, mais le patient n'a pas récupéré ses fonctions thyroïdiennes et parathyroïdiennes (18).

Introduction

L'immunothérapie anti cancéreuse par inhibiteur du point de contrôle immunitaire (« immune checkpoint inhibitors ») est une nouvelle voie thérapeutique récente et en plein essor. Les molécules actuellement utilisées, anti CTLA4 et anti PD1, ont pour but de restaurer une fonction immunitaire dépassée et inactivée (1). Ces immunothérapies ont permis un véritable tournant dans la prise en charge de certains cancers métastatiques, comme le mélanome ou le cancer bronchique non à petites cellules. Ces cancers sont de sombre pronostic avec, au stade métastatique, une médiane de survie, ne dépassant pas l'année (6 mois pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade métastatique avancé lors d'un traitement par chimiothérapie conventionnelle) (4)(5)(6).

En France, trois immunothérapies ont actuellement une autorisation de mise sur le marché. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal humanisé (ACMh) anti CTLA4, fut le premier commercialisé en juillet 2011 avec une indication dans le traitement du mélanome puis du carcinome bronchique non à petites cellules. Le nivolumab et le pembrolizumab, deux ACMh anti PD1, ont ensuite été commercialisés en juillet 2015 avec initialement les mêmes indications que l'ipilimumab, puis de nouvelles avec aujourd'hui un nombre important de cancers concernés : le carcinome rénal à cellules claires, le lymphome de Hodgkin classique, le cancer épidermoïde de la tête et du cou, et le carcinome urothélial.

Les immunothérapies par anti CTLA4 et anti PD1 ont indéniablement permis une amélioration de la survie et une amélioration de la survie sans progression (8)(10). Cependant, de nombreux effets indésirables ont émergé en raison d'une prolifération de cellules immunitaires avec la survenue de maladies auto-immunes, celles-ci touchant toutes les spécialités d'organe.

Les signes cliniques ou biologiques, classés par grades (grade 1 : patient asymptomatique, grade 5 : atteinte la plus sévère conduisant au décès), indiquent que la majorité des patients se situe dans les grades 2 et 3, toutes pathologies confondues, nécessitant soit la suspension de l'immunothérapie soit la mise en place d'un traitement par corticothérapie voire immunosuppresseurs, notamment dans les colites (11).

Sur le plan endocrinologique, l'effet indésirable immunologique le plus fréquent et le plus décrit dans la littérature est l'hypophysite lors de l'administration d'ipilimumab. La deuxième atteinte immunologique la plus fréquente est la survenue d'une thyroïdite. Celle-ci se manifeste soit par une thyrotoxicose initiale, soit d'emblée par une hypothyroïdie, situation la plus fréquente avec une prévalence estimée à 3-6% des patients traités par immunothérapie (14)(19). Le délai de survenue est de 6 à 12 semaines lors d'un traitement par ipilimumab, pouvant être plus court lors de l'association de deux immunothérapies.

Des thyroïdites infra cliniques (grade 1) sont également fréquentes, touchant 35,3% de patients traités. Les manifestations cliniques sont réparties en grade comme dans tous les autres effets indésirables avec une distinction des thyrotoxicoses et des hypothyroïdies (16).

L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse descriptive de l'ensemble des atteintes thyroïdiennes induites par les trois inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ayant actuellement une AMM en France (ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab) qui ont été déclarées, depuis leur commercialisation, aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Cette étude rétrospective a également pour objectif de faire un état des lieux des éléments diagnostiques et de la prise en charge de ces effets indésirables en pratique courante.

Matériels et Méthodes

Collecte des cas

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) est implémentée quotidiennement par les CRPV qui reçoivent et instruisent les déclarations spontanées d'effets indésirables médicamenteux en provenance des professionnels de santé, des patients et des associations de patients, conformément aux bonnes pratiques (ANSM (ex AFSSAPS) (20).

Toutes les données personnelles concernant le patient et le déclarant y sont anonymisées. Nous avons effectué le 2 mai 2017 une requête dans la BNPV avec comme critères de sélection tous les cas enregistrés avec au moins une des molécules (ipilimumab, pembrolizumab et nivolumab) jusqu'au 30 avril 2017 inclus et ayant au moins un effet indésirable appartenant au système organe classe (SOC) « affections endocriniennes » ou au SOC « investigations » afin de ne pas éliminer de cas comprenant des effets ayant uniquement une expression biologique (**Annexe 1**).

Cette requête a été déclarée auprès de l'ANSM et du réseau des CRPV.

L'ensemble des cas a été revu de façon approfondie par un pharmacologue et un endocrinologue pour sélectionner les thyroïdites (thyrotoxicoses ou hypothyroïdies) en excluant les autres atteintes endocriniennes non thyroïdiennes et celles pour lesquelles les éléments disponibles orientaient préférentiellement vers une autre étiologie de la thyroïdite (ex : adénome toxique et surcharge iodée).

Evaluation des cas de thyroïdite

Le diagnostic de thyroïdite a été retenu en présence d'au moins une anomalie des taux de TSH, T3L ou T4L ou au moins un signe clinique de dysthyroïdie (thyrotoxicose avec troubles de rythme cardiaque, palpitations, diarrhée, asthénie, irritabilité et signes d'hypothyroïdie avec frilosité, constipation, asthénie, prise de poids) ou la présence d'auto anticorps anti thyroïdiens (anti TPO, anti-récepteurs de la TSH ou anti thyroglobuline), ou encore la présence d'un examen morphologique avec aspect de thyroïdite (échographie thyroïdienne ou scintigraphie thyroïdienne au Technétium 99).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne et d'écart-type, ou de médiane, avec valeurs minimales et maximale et les variables qualitatives sous forme d'effectif et de pourcentage. Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test ANOVA complété, le cas échéant, par un test T de Student. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Caractéristiques générales

La requête initiale a permis d'identifier 249 patients ayant présenté une endocrinopathie au cours d'un traitement comprenant au moins un anti-CTLA4 ou un anti-PD1, dont 110 correspondaient aux critères de sélection. D'une thyroïdite (44,2%).

Il s'agissait de 58 hommes et 52 femmes avec un âge moyen de 60,2 ans +/- 13,1 ans (âge médian de 61 ans). Parmi eux, 12 (10,9%) avaient un antécédent de pathologie thyroïdienne. Le plus jeune patient avait 22 ans, était traité par pembrolizumab pour un mélanome et avait présenté une hypothyroïdie de grade 2 nécessitant la mise en place d'un traitement substitutif par lévothyroxine 75 µg par jour, sans sevrage possible (avec un recul d'un an). Le patient le plus âgé avait 87 ans, avait reçu également un traitement par pembrolizumab pour un mélanome et avait présenté une hypothyroïdie de grade 2 nécessitant une supplémentation par lévothyroxine à la dose de 25 µg par jour, sans sevrage possible (avec un recul de deux ans).

Les 2 molécules les plus incriminées dans notre cohorte étaient le nivolumab et le pembrolizumab avec respectivement 52,7 % et 35,5 % (**Figure 2**). On note une augmentation du nombre de cas à partir de 2015, année d'obtention de l'AMM en France pour le nivolumab et le pembrolizumab (**Figure 3**). Il s'agissait d'une deuxième ligne de traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire pour 11 patients. Dans un cas où la patiente a bénéficié de 3 lignes différentes d'immunothérapie on relève la présence d'anticorps anti TPO positifs avec ipilimumab, puis une hypothyroïdie (sans anticorps) avec pembrolizumab puis une récurrence des anticorps anti-TPO au cours de l'association ipilimumab-nivolumab.

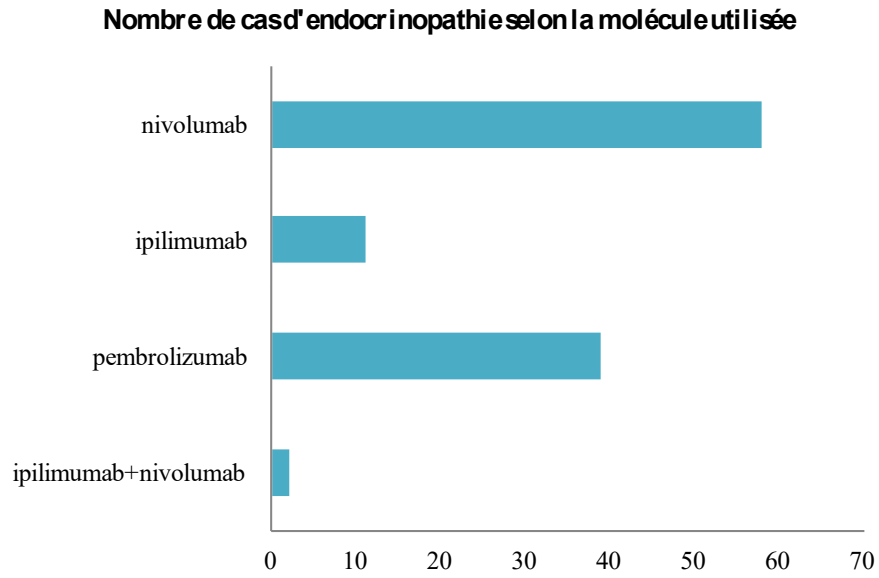


Figure 2. Répartition du nombre de cas selon la molécule anti cancéreuse utilisée

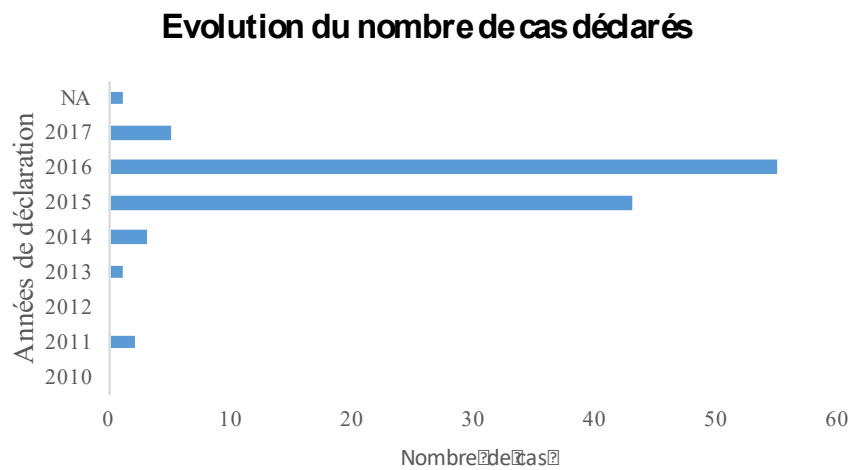


Figure 3. Evolution du nombre de cas de thyroïdite déclaré à la pharmacovigilance par an

Caractéristiques selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature

Dans notre série, le mélanome était l'indication principale (**Tableau III**). Le mode de révélation de la thyroïdite était équilibré entre hypothyroïdie initiale et thyrotoxicose évolutive, avec 55 cas pour chaque tableau. Le délai de survenue variait en fonction de la molécule et de l'atteinte (tableau II). Les hypothyroïdies étaient observées après un nombre de cures plus élevé, de façon non significative, chez les patients traités par nivolumab ou pembrolizumab que chez ceux traités par ipilimumab, ce qui s'explique par les schémas thérapeutiques différents. Les doses par cure et les doses cumulées avant hypothyroïdie ne montraient également pas de différence significative entre les 3 molécules.

Pour les thyrotoxicoses, le nombre de cures avant le diagnostic était similaire entre les 3 molécules, et les doses de pembrolizumab étaient inférieures à celles des autres molécules, mais de façon significative (tests ANOVA) (**Tableau IV**).

Tableau IV. Caractéristiques médicamenteuses selon la molécule utilisée

Légende :

BNPV = Base Nationale de Pharmacovigilance

NA = Non-Available

Etude/ Caractéristiques	BNPV Période d'observation de 2011 à avril 2017			
Molécules utilisées	Ipilimumab n = 7	Nivolumab n = 39	Pembrolizumab n = 32	Ipilimumab + Nivolumab n = 2
Nombre médian de cures (min-max)	2 (1-4)	3 (1-19)	3 (1-8)	1
Dose médiane par cure (min-max) (mg)	221,5 (183-570)	191 (120-280)	138 (84-214)	NA
Dose cumulée médiane (min-max) (mg)	549 (200-1180)	547,5 (190-3990)	420 (116-1260)	NA

Tableau III. Caractéristiques des patients selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature

Légende :

BNPV = Base Nationale de Pharmacovigilance

NA = Non-Available

* = patients ayant un antécédent de pathologie endocrinologique exclus de l'étude au préalable

Etude/ Caractéristiques	BNPV Période d'observation de 2011 à avril 2017				De Filette, 2016	Osorio, 2016	Ryder, 2014		OPDIVO (21)		KEYTRUDA (22)	YERVOY (23)
	Ipili	Nivo	Pembro	Ipili + Nivo	Pembro	Pembro	Ipili	Ipili + Nivo	Nivo	Ipili + Nivo	Pembro	Ipilimumab
Molécules utilisées	Ipili	Nivo	Pembro	Ipili + Nivo	Pembro	Pembro	Ipili	Ipili + Nivo	Nivo	Ipili + Nivo	Pembro	Ipilimumab
Effectifs	11	58	39	2	17	10	12	9	225	123	349	19
Pourcentage de femme (effectif)	63,64 (n=7)	36,21 (n=21)	56,41 (n=22)	100	70,60 (n=12)		NA	NA	NA	NA	NA	NA
Age (moyenne +/- ET) (ans)	59,18 +/- 12,71	61,68 +/- 11,02	59,18 +/- 15,44	43,5 +/- 17,68	51,7 +/- 12,3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IMC (moyenne +/- ET) (kg/m²)	20,57 +/- 4,12	23 +/- 3,74	27,13 +/- 3,47	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cancer												
Mélanome	8	10	39	2	17	0	12	9	NA	NA	NA	19
CBNPC	3	46	0	0	0	10	0	0				0
Carcinome épidermoïde	0	1	0	0	0	0	0	0				0
Maladie de Hodgkin	0	1	0	0	0	0	0	0				0
Antécédents thyroïdiens	2	2	8	0	2	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *
Diagnostic retenu												
Hypothyroïdie	3	30	22	0	15	4	9	6	171	89	253	13
Thyrotoxicose	8	28	17	2	2	6	3	3	54	34	96	6
Délai médian de survenue en jours (min-max)												
Hypothyroïdie	24 (21-63)	88 (10-459)	105 (42-184)	0	40 (21-280)	98 (20-231)	(153-1600)		88 (1-500)	64 (1-65)	(1-568)	NA
Thyrotoxicose	35 (13-98)	40 (12-113)	42 (15-84)	23,5 (23-24)	(21-147)	32 (21-59)	NA		45 (1-426)	23 (3-113)	42 (1-657)	

Le diagnostic était confirmé par échographie dans 21 cas (19,1%).

Une grande partie des patients s'est avérée être asymptomatiques (n= 47 ; 42,7%), cependant la mise en place d'un traitement symptomatique ou de substitution nous a obligé à les classer en grade 2 (**Tableau V**). Ainsi, 79,1% des patients avaient une atteinte de grade 2, tandis que 7,3% avaient une atteinte de grade 1, 3,6% une atteinte de grade 3, 1,8% une atteinte de grade 4 et 1,8% une atteinte de grade 5. Les 8 cas de grade 3 à 5 étaient des thyrotoxicoses.

Les recherches d'anticorps étaient positives chez *seulement* 18 patients (16,4%) avec 14,5% d'anticorps anti TPO, 8,2% d'anticorps anti TG et 2,7% d'anticorps anti récepteurs de la TSH. Un seul patient présentait une positivité des trois auto anticorps avec un tableau d'hypothyroïdie, 6 avaient à la fois des auto anticorps anti TPO et TG positifs et 33 patients avaient une recherche négative. Parmi les 3 patients ayant une positivité des auto anticorps anti récepteurs de la TSH, seul deux avaient une positivité isolée avec pour l'un d'entre eux une fonction thyroïdienne normale au bout d'un mois sans traitement médicamenteux et le deuxième a présenté une évolution de type thyroïdite avec passage en hypothyroïdie nécessitant une supplémentation par lévothyroxine seule. Aucun patient de notre série n'avait d'orbitopathie.

La prise en charge reposait majoritairement sur l'administration de lévothyroxine avec 51 patients (92,7%) parmi les hypothyroïdies d'emblée et chez 11 patients ayant présenté une thyrotoxicose initiale (10%) et plus rarement sur le recours aux ATS chez 22 patients (40%) ayant un tableau de thyrotoxicose avec un arrêt du traitement au bout d'un mois. A noter que deux patients atteints de thyrotoxicose ont bénéficié d'une thyroïdectomie de sauvetage en l'absence d'amélioration clinique et biologique et compte tenu du bénéfice de l'immunothérapie. Un traitement symptomatique de la thyrotoxicose par bêta bloquants a été entrepris chez 5 patients.

Le patient était rétabli de sa thyroïdite dans 21 cas (19,1%), avec sevrage possible de la lévothyroxine ou récupération spontanée sans traitement médicamenteux (16 thyrotoxicoses et 5 hypothyroïdies spontanées). Deux patients sont décédés au cours de leur thyrotoxicose, dans un contexte de cancer métastatique évolutif sans qu'il soit possible d'établir clairement la responsabilité de la thyrotoxicose.

Tableau V. Grades cliniques des patients selon la molécule utilisée et comparaison à la littérature

Légende : BNPV = Base Nationale de Pharmacovigilance ; EI = Effet Indésirable ; NA = Non Available

Etude/ Caractéristiques	BNPV Période d'observation de 2011 à avril 2017				De Filette, 2016	Osorio, 2016	Ryder, 2014		OPDIVO (21)		KEYTRUDA (22)	YERVOY (23)
	Ipili	Nivo	Pembro	Ipili + Nivo	Pembro	Pembro	Ipili	Ipili + Nivo	Nivo	Ipili + Nivo	Pembro	Ipili
Molécules utilisées	Ipili	Nivo	Pembro	Ipili + Nivo	Pembro	Pembro	Ipili	Ipili + Nivo	Nivo	Ipili + Nivo	Pembro	Ipili
Effectifs	11	58	39	2	17	10	12	9	225	123	349	19
Clinique												
Grade 1	0	5 thyrotoxicose/ 1 hypothyroïdie	2 thyrotoxicose/ 1 hypothyroïdie	0	3 thyrotoxicose/ 3 hypothyroïdie	5	9		NA		0	0
Grade 2	5 thyrotoxicose/ 2 hypothyroïdie	15 thyrotoxicose/ 28 hypothyroïdie	15 thyrotoxicose/ 20 hypothyroïdie	2 thyrotoxicose	8 thyrotoxicose/ 12 hypothyroïdie	4	NA		NA		22 thyrotoxicose/ 98 hypothyroïdie	3 thyrotoxicose/ 12 hypothyroïdie
Grade 3	0	4 thyrotoxicose	0	0	1 thyrotoxicose	1	NA		NA		3 thyrotoxicose/ 3 hypothyroïdie	3 thyrotoxicose /1 hypothyroïdie
Grade 4	0	2 thyrotoxicose	0	0	0	0	NA		NA		0	
Grade 5	0	2 thyrotoxicose	0	0	0	0	NA		NA		0	0
Présence d'anticorps	0	10	8	0	4	8	5		NA	NA	NA	NA
Echographie avec aspect de thyroidite	2	8	11	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Guérison EI	27% (n= 3)	15,52 % (n= 9)	23,1% (n=9)	0	NA	0	NA		45% (n=101)	58,5% (n=72)	34,1% (n=119)	NA
Traitement substitutif par lévothyroxine	3	34	26	0	10	10	NA	NA	135	65	NA	13
Poursuite de l'immunothérapie	6	29	26	1	13	10	NA	NA	NA	NA	330	NA
Immunothérapie préalable à l'effet indésirable	2	1	7	0	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Discussion et conclusion

Notre série de 110 patients ayant présenté une thyroïdite au décours d'une immunothérapie anticancéreuse par inhibition des points de contrôle immunitaires de type anti-CTLA4 et anti-PD1 est à ce jour la plus large décrite et a la particularité de reposer sur des données de pratique courante.

Nos résultats confrontés à ceux de la littérature mettent en avant plusieurs différences (23)(21)(22). Tout d'abord, notre proportion importante de thyroïdites parmi les endocrinopathies recensées se démarque des données publiées qui laissent supposer une survenue plus fréquente d'hypophysite. Ensuite, nous observons autant de cas de thyrotoxicoses que d'hypothyroïdies ce qui diffère des proportions plus importantes d'hypothyroïdies rapportées jusqu'à présent (17)(24)(25). En particulier, notre série comporte 2 cas de thyrotoxicose évoluant vers le décès, ce qui n'avait jusqu'à présent jamais été décrit. Il convient par contre de préciser que l'évolutivité du cancer de ces patients explique au moins en partie cette évolution défavorable. Globalement, la sévérité des thyroïdites que nous observons reste finalement proche de celle de la littérature, avec une majorité d'atteintes de grade 2. La présence d'une pathologie thyroïdienne documentée chez environ 1 patient sur 10 se compare difficilement aux données des essais cliniques compte tenu de leur non-inclusion des patients atteints de pathologie auto-immunes.

L'observation de plusieurs cas asymptomatiques associés à une biologie fortement perturbée prouve l'intérêt d'un dépistage endocrinologique systématique précoce et régulier, ainsi qu'une prise en charge rapide. Il s'agit majoritairement d'atteintes endocriniennes de bon pronostic mais celles-ci peuvent néanmoins nécessiter une hormonothérapie substitutive à vie. Notre délai médian global de survenue de 59,5 jours incite à procéder à ce dépistage dès le 2^{ème} mois de traitement par immunothérapie. Le délai de diagnostic plus long des hypothyroïdies, à la fois dans notre série et dans la littérature (17)(24)(25), peut parfois s'expliquer par l'absence de dépistage d'une thyrotoxicose précédant le passage en hypothyroïdie si le dépistage d'une atteinte thyroïdienne est tardif. Les thyroïdites pourraient survenir plus précocement lors de l'utilisation d'ipilimumab mais notre étude n'a pas la puissance nécessaire pour le mettre en évidence et ceci peut s'expliquer en partie par les schémas thérapeutiques.

Nous observons que le dosage des anticorps antithyroïdiens reste peu informatif, sans profil type, chaque type d'anticorps pouvant être touché mais de façon inconstante.

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature (17), notre série comporte d'ailleurs une proportion importante de cas sans anticorps (30%) malgré de fortes perturbations hormonales, ou un aspect de thyroïdite à l'échographie, voire une thyroïdite clinique.

Dans notre série, la prise en charge la plus fréquente consistait en une supplémentation en lévothyroxine, selon les pratiques habituelles lors du passage en hypothyroïdie, avec cependant peu de prescriptions de bêtabloquants mentionnées. Le recours aux ATS était peu fréquent en raison d'une évolution se rapprochant de celle des thyroïdites avec thyrotoxicose transitoire initiale, y compris chez les patients ayant présenté une positivité des anticorps anti récepteurs de la TSH seuls. La prescription d'ATS concernait les cas les plus anciens, pour lesquels le manque de connaissance de ces pathologies iatrogènes explique cette prise en charge. Le recours aux ATS reste très discutable et un algorithme consensuel de prise en charge de ces thyroïdites pourrait aider les cliniciens. En effet, le recours aux ATS n'est pas recommandé compte tenu d'une évolution vers une hypothyroïdie spontanée, conformément à l'évolution naturelle des thyroïdites(26). Même dans les rares cas de patients ayant présenté une orbitopathie associée, le recours aux ATS ou à la thyroïdectomie n'est pas décrit (27). En revanche, un traitement symptomatique par bêtabloquant est à proposer en cas de mauvaise tolérance de la phase de thyrotoxicose (26).

La principale force de notre étude est de reposer sur des données reflétant la pratique clinique au quotidien, sur une population non sélectionnée et sur une période de 6 ans, remontant à l'autorisation des trois molécules. Nos données apportent des informations sur des paramètres peu évalués dans d'autres travaux, notamment sur l'exposition des patients en termes de nombre de cures, de posologie et de lignes de traitement, mais ces informations restent insuffisantes pour conclure sur un éventuel caractère dose-dépendant. Une de nos principales limites est évidemment liée au mode de recueil rétrospectif qui explique certaines données manquantes notamment diagnostiques, paracliniques et relatives à la prise en charge, de même qu'une probable sous-notification.

Cependant, les immunothérapies anti cancéreuses sont un sujet d'actualité et les atteintes endocriniennes sont inhabituelles en cancérologie, ce qui conduit probablement les cliniciens à déclarer plus facilement.

En conclusion, les immunothérapies anti CTLA4 et antiPD1 constituent une avancée formidable en cancérologie de par leur efficacité et leur absence d'effets classiques de la chimiothérapie anticancéreuse (pas d'alopécie, peu de vomissements, moins d'asthénie et de troubles cutanés).

La survenue des effets immunologiques tels que des thyroïdites ou d'autres endocrinopathies est cependant une préoccupation qu'il convient de prendre en charge au mieux sur le plan du dépistage et du traitement afin de préserver le bénéfice de ces immunothérapies. Au vu de la variabilité des éléments diagnostiques, nous proposons un algorithme décisionnel (**Figure 4**) qui est une adaptation de ceux existant actuellement dans la littérature (26) et qui pourrait aider le clinicien à décider de la poursuite l'immunothérapie chez son patient en toute sécurité.

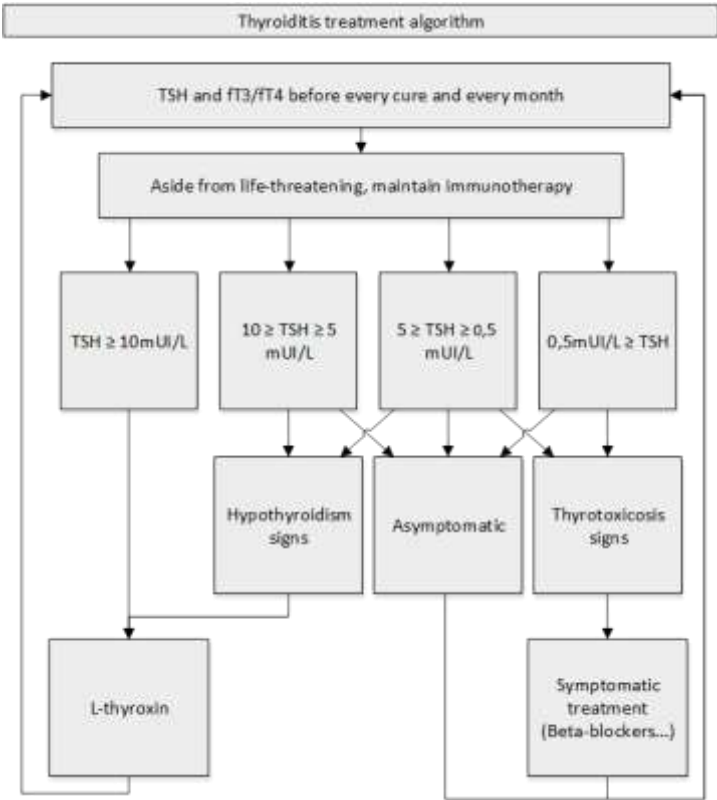


Figure 4. Algorithme de prise en charge des thyroïdites

Conclusion

Notre travail basé sur une observation de faits en condition de vie réelle nous a permis de mettre en évidence plusieurs points importants concernant les affections endocrinologiques en cours d'immunothérapie par anti CTLA4 ou anti PD1. Les thyroïdites, jusqu'alors moins décrites dans la littérature que les hypophysites, sont fréquentes et probablement sous diagnostiquées du fait de leur caractère asymptomatique prédominant. Dans notre étude, les thyrotoxicoses étaient aussi fréquentes que les hypothyroïdies. L'évolution des thyroïdites observées était similaire aux thyroïdites dans la population générale, avec un passage spontané en hypothyroïdie nécessitant une supplémentation en hormone thyroïdienne dans la majorité des cas, mais pas de manière systématique ni définitive. Le diagnostic repose essentiellement sur le contrôle biologique, qui devrait être proposé à chaque cure, et sur la recherche de symptômes cliniques, les deux étant indispensables dans la décision d'instaurer un traitement symptomatique ou de supplémentation.

Ainsi l'algorithme que nous avons proposé s'inspire des algorithmes actuellement disponibles (26)(28) et tient compte du fait que les patients présentent majoritairement une bonne tolérance de leur thyroïdite, avec une évolutivité permettant de temporiser la prise en charge, sans avoir recours aux traitements radicaux dans la plupart des cas. La pathologie cancéreuse concerne majoritairement une population de patients âgés, pour lesquels une valeur de TSH augmentée jusqu'à 5 mUI/L associée à des symptômes d'hypothyroïdie, ou une valeur de TSH comprise entre 5 et 10 mUI/L en l'absence de signes cliniques, sont tolérables et ne nécessitent pas de supplémentation en lévothyroxine. En revanche, la présence de signes cardiaques dans les cas de thyrotoxicose, doit être systématiquement recherchée pour permettre d'instaurer rapidement un traitement symptomatique par bêtabloquants. Le recours aux antithyroïdiens de synthèse doit rester exceptionnel et nécessite une réévaluation rapide de son intérêt.

Notre proposition d'algorithme, basée à la fois sur le bon pronostic généralement observé des thyroïdites et sur le fait que leur traitement n'est pas incompatible avec une poursuite de l'immunothérapie anti CTLA4 ou anti PD1, devrait permettre à nos collègues oncologues de ne pas interrompre une immunothérapie qui s'avère efficace et bien tolérée par ailleurs. Dans les cas plus complexes, associant plusieurs effets indésirables, notamment des affections immunes touchant plusieurs organes, une concertation pluridisciplinaire paraît indispensable.

La principale faiblesse de notre étude découle du caractère rétrospectif de notre recueil de données. Nous avons travaillé à partir des fiches descriptives des cas issus de la BNPV, celles-ci étant renseignées de façon harmonisée pour de nombreuses caractéristiques mais aussi de façon hétérogène pour certains items tels que les données biologiques ou d'imagerie. La notification spontanée émane de différents professionnels de santé ou des patients eux-mêmes (par le biais du portail de signalement par exemple). La quantité et la qualité des informations transmises sont donc très dépendantes du déclarant et de ses réponses aux demandes d'information complémentaire. Une amélioration de la formation et de l'information des professionnels de santé sur l'intérêt de la pharmacovigilance permettrait certainement d'améliorer les études de pharmacoépidémiologie réalisées à partir des données de la BNPV.

Des études ciblées sur les effets indésirables des immunothérapies sont actuellement conduites dans des centres oncologiques spécialisés et apporteront certainement des informations très intéressantes. Toutefois, le développement de réseaux parallèles de déclarations d'effets indésirables peut se révéler gênant dans l'évaluation globale de ces nouvelles thérapies si leurs données ne peuvent être regroupées au moins sur le plan national, et ceci d'autant plus si elles ne sont pas totalement indépendantes des entreprises du médicament. Le recueil de la notification spontanée, voire sollicitée par la proximité avec les équipes médicales, dans le cadre des missions des centres régionaux de pharmacovigilance, constitue depuis de nombreuses années un système de terrain bénéficiant de l'expérience des professionnels de santé qui permet des études en conditions de « vie réelle » en toute indépendance.

Sur la base de ce travail réalisé sur les thyroïdites, nous avons réalisé une étude l'ensemble des effets endocrinologiques secondaires aux immunothérapies, à l'exception des cas de diabète faisant l'objet d'un travail par un autre centre régional de pharmacovigilance. Nous avons ainsi également évalué les caractéristiques d'une série d'hypophysites et recensé un cas d'hypoparathyroïdie. Ce travail viendra compléter le présent travail et nous permet désormais d'avoir une meilleure connaissance de terrain des pathologies endocrinologiques liées à la prescription des immunothérapies. Cette expertise, ainsi que l'amélioration générale de la connaissance générale des affections immunes liées aux immunothérapies, nous permet d'envisager de promouvoir une collaboration entre les différents sites locaux prescripteurs d'immunothérapie et les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des affections immunes induites par ces immunothérapies afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et de leur qualité de vie. Ce travail est le premier résultat d'une collaboration entre le service d'endocrinologie et le service de pharmacologie et devrait servir de bases à d'autres travaux communs.

Bibliographie

1. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3 — potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*. 2014 Dec 23;15(1):45–56.
2. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006 Feb 9;439(7077):682–7.
3. Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2015 Sep 1;125(9):3377–83.
4. Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med*. 2016 Jul;5(7):1481–91.
5. Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol*. 2016 Feb;9(1):32–40.
6. Duruisseaux M, Rouquette I, Adam J, Cortot A, Cazes A, Gibault L, et al. Efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1 et testing PD-L1 dans les cancers thoraciques. *Ann Pathol*. 2017 Feb;37(1):61–78.
7. Wolchok JD, Saenger Y. The Mechanism of Anti-CTLA-4 Activity and the Negative Regulation of T-Cell Activation. *The Oncologist*. 2008 Oct 1;13(Supplement 4):2–9.
8. Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;2010(363):711–723.
9. Li Y, Li F, Jiang F, Lv X, Zhang R, Lu A, et al. A Mini-Review for Cancer Immunotherapy: Molecular Understanding of PD-1/PD-L1 Pathway & Translational Blockade of Immune Checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 18;17(12):1151.
10. Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs*. 2016 Mar;76(3):375–86.
11. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:7–18.
12. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:139–48.
13. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. *Sci Transl Med*. 2014 Apr 2;6(230):230ra45–230ra45.
14. Iglesias P, Soria A, Díez JJ. [Autoimmune endocrinopathies induced by immunomodulating antibodies in the treatment of cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Sep 21;145(6):264–8.

15. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1361–75.
16. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors: *Curr Opin Oncol.* 2016 Jul;28(4):278–87.
17. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4431–9.
18. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung S-CJ. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 May 19]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675717301614>
19. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2017 Oct 23]; Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.3064>
20. Bonnes pratiques de pharmacovigilance (Good pharmacovigilance practices) - Mise à jour prenant en compte l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients [Internet]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf.
21. OPDIVO - EPAR summary of product characteristics. 2017 (Accessed on November 2017).
22. KEYTRUDA - EPAR summary of product characteristics. 2017 (Accessed on November 2017).
23. YERVOY - EPAR summary of product characteristics. 2017 (Accessed on November 2017).
24. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Mar 7;21(2):371–81.
25. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583–589.
26. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med* [Internet]. 2017 Jul 18 [cited 2017 Jul 20]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.1145>
27. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011 Feb 1;164(2):303–7.
28. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260–265.

Annexe 1 : Synopsis

SYNOPSIS D'UNE ETUDE BASEE SUR UNE REQUETE DANS LA BNPV

Date : 02/05/2017

TITRE	<i>Endocrinopathies et inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : Etude rétrospective de la base française de pharmacovigilance.</i>
CRPV CONCERNÉ	<i>Nancy, Caen et Marseille</i>
BUT DU TRAVAIL	<i>Thèse de médecine (DES endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition) Publication (si possible internationale)</i>
RESPONSABLE DE L'ETUDE	<i>Nadine PETITPAIN (CRPV de Nancy)</i>
PERSONNES IMPLIQUÉES	<i>Julie GARON-CZMIL (interne endocrinologie) (CRPV Nancy) Melissa YELEHE-OKOUMA (CRPV Nancy) Franck ROUBY (CRPV Marseille) Marion SASSIER (CRPV Caen)</i>
DATE DE LA REQUÊTE DANS LA BNPV	<i>02/05/2017</i>
TYPES D'EFFET INDÉSIRABLE	<i>SOC affections endocriniennes SOC investigations</i>
MÉDICAMENTS, CLASSE(S) THÉRAPEUTIQUE(S) CIBLES(S)	<i>Noms commerciaux, substances actives Nivolumab = OPDIVO® Pembrolizumab = KEYTRUDA® Ipilimumab YERVOY®</i>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<i>Les immunothérapies sont des traitements récents indiqués dans le cancer broncho-pulmonaire, le mélanome métastatique et plus récemment dans le carcinome à cellules rénales. Elles visent à restaurer l'efficacité du système immunitaire antitumoral en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, comme Programmed cell death-1 (PD1) et Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA4). Les premiers résultats sont encourageants avec une amélioration significative de la survie et un nombre moins important d'effets indésirables en comparaison à la chimiothérapie habituelle (Gold Standard). Toutefois, la restauration de l'immunité cellulaire a comme effet indésirable une l'augmentation nette de l'auto-immunité, avec des atteintes auto-immunes touchant plusieurs organes, décrites dès l'utilisation des immunothérapies.</i>

	<p><i>L'objectif est de faire une revue des cas de notification spontanée d'endocrinopathies auto immunes survenues au cours de l'utilisation de nivolumab, pembrolizumab et d'ipilimumab.</i></p> <p><i>Les diabètes de type 1 seront exclus de ce travail car faisant partie d'un autre travail mené par le CRPV de Paris Fernand-Widal.</i></p>
DESIGN / MÉTHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	<i>Etude descriptive, rétrospective des cas enregistrés dans la BNPV et évalués par les CRPV</i>
OBJECTIF PRINCIPAL	<i>Description des différentes endocrinopathies survenant au décours d'un traitement par anti PD1 et/ou anti CTLA4, en dehors du diabète de type 1 (délai de survenue, fréquence, évolution à l'arrêt du traitement, caractéristique des endocrinopathies...)</i>
OBJECTIFS SECONDAIRES	<i>Evaluation de la spécificité de ces endocrinopathies par rapport à celles retrouvées habituellement dans la population générale (variation clinique, biologique, morphologique, pronostic et réponse au traitement...)</i>
CHAMPS INVESTIGUES	<i>Age, sexe, antécédents, date de diagnostic du cancer, traitements associés, type de molécules utilisées, délai de survenue de l'EI, éléments ayant permis le diagnostic de l'endocrinopathie (clinique, biologie, imagerie...), évolution au cours du traitement médicamenteux spécifique ou lors de l'arrêt de l'anti PD1 / CTLA4.</i>
PÉRIODE INVESTIGUÉE	<i>Utilisation de l'ensemble des données recueillies depuis la mise sur le marché des anti PD1 et anti CTLA4 jusqu'au 31 mars 2017(date de déclaration de l'EI).</i>
CRITÈRES D'INCLUSION DES CAS	<i>Cas correspondant à une endocrinopathie avec un anti-PD1 et/ou un anti CTLA4 suspecté ou concomitant</i>
CRITÈRES DE NON-INCLUSION DES CAS	<i>Diabètes de type 1</i>
RETOMBÉES ATTENDUES	<p><i>Les résultats thérapeutiques des anti-PD1 sont encourageants dans la lutte contre les cancers de pronostic sombre comme le carcinome bronchique et le mélanome métastatique. Une meilleure connaissance des EI qui en découlent permettrait une adaptation de ce traitement sans forcément l'interrompre.</i></p> <p><i>La majorité des endocrinopathies ne changeant pas le pronostic vital du patient, une estimation du risque de survenue permettrait de mieux estimer leur balance bénéfice-risque lors de la mise en route d'un traitement par anti PD1, notamment pour les patients présentant d'autres antécédents médicaux.</i></p>

VU

NANCY, le **10 novembre 2017**

Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **15 novembre 2017**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10123

NANCY, le **22 novembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Introduction : l'immunothérapie avec l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans le traitement du cancer est récente. Elle est utilisée dans les cancers de sombres pronostics comme le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules et ses indications tendent à augmenter. Malheureusement les effets secondaires sont fréquents et notamment les effets endocriniens. Cette étude a pour but de décrire les thyroïdites secondaires à l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire commercialisés actuellement en France et renseignées dans la Base Française de Pharmacovigilance.

Méthode : il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique des déclarations spontanées des cas de thyroïdites survenues après l'utilisation du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab, recueillies avant le 30 avril 2017.

Résultats : au cours de cette période, 110 thyroïdites ont été retenues. Le ratio homme/femme était à peu près de 1. La plupart des cas (44,2%) étaient asymptomatiques. Le mode de révélation de la maladie par une hypothyroïdie ou une thyrotoxicose était également représenté avec 55 cas chacun. On ne note pas de survenue d'orbitopathie. Les anticorps sont peu informatifs avec seulement 16% de positivité. L'échographie était positive dans 19% des cas. La supplémentation par lévothyroxine était nécessaire chez 57% des patients (tout mode de révélation confondu) et 19% ont pu arrêter leur traitement. Le traitement par immunothérapie a pu être poursuivi dans la grande majorité des cas.

Conclusion : les effets thyroïdiens sont de plus en plus fréquents de fait de l'augmentation des indications cancéreuses des traitements par inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Ces thyroïdites sont le plus souvent asymptomatiques et s'accompagnent d'un déficit hormonal nécessitant une supplémentation. Il est donc nécessaire de réaliser une prise en charge multidisciplinaire du patient avec des contrôles précoces et réguliers.

TITRE EN ANGLAIS : Thyroiditis and immune check point inhibitors: a national descriptive retrospective non-interventional study through the French Pharmacovigilance Database

THESE D'ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES

MOTS CLÉS : Thyroïdites, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, effets indésirables des immunothérapies

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
