

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

Interprétation des dosages hormonaux  
sous immunothérapie

Complications thyroïdiennes

Complications surrénaliennes

Complications hypophysaires

Complications métaboliques

Complications thyroïdiennes et  
métaboliques des inhibiteurs de la  
tyrosine kinase

Complications métaboliques des  
inhibiteurs de mTOR

Effets secondaires endocriniens





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

### SOMMAIRE

- 5 Introduction
- 10 Avis d'experts sur les toxicités endocriniennes : précautions à prendre lors de la réalisation et de l'interprétation des dosages hormonaux sous immunothérapie
- 15 Avis d'experts sur les complications thyroïdiennes de l'immunothérapie
- 21 Avis d'experts sur les complications surrénaliennes de l'immunothérapie
- 27 Avis d'experts sur les complications hypophysaires des immunothérapies
- 33 Avis d'experts sur les complications métaboliques des immunothérapies
- 38 Avis d'experts sur les complications thyroïdiennes des nouvelles thérapies anti-cancéreuses : inhibiteurs de tyrosine kinase
- 43 Avis d'experts sur les complications métaboliques des inhibiteurs de la tyrosine kinase
- 50 Avis d'experts sur les complications métaboliques des inhibiteurs de mTOR
- 59 Effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses : surveillance globale et conclusions



Médecine Clinique  
Endocrinologie & Diabète

# 94

OCTOBRE  
2018

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

Interprétation des dosages hormonaux sous immunothérapie

Complications thyroïdiennes

Complications surrénaliennes

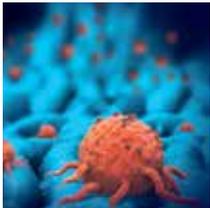
Complications hypophysaires

Complications métaboliques

Complications thyroïdiennes et métaboliques des inhibiteurs de la tyrosine kinase

Complications métaboliques des inhibiteurs de mTOR

Effets secondaires endocriniens



**Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète**

**Rédacteurs en chef :** Philippe Chanson – Jacques Joung – Pierre Bougnères

**Directrice de la rédaction :** Sophie Le Fur

**Comité de rédaction :** Bertrand Cariou – Frédéric Castinetti – Pierre Gourdy – Véronique Kerlan – Étienne Larger – Gérald Raverot – Patrice Rodien – Jean-Louis Wémeau.

**Secrétaire de rédaction :** Nathalie Frament

**Endocrinologie :** Thierry Brue – **Reproduction :** Nathalie Chabbert–Buffet – **Thyroïde :** Philippe Caron

**Comité francophone :** François Pralong (Lausanne) – André Scheen (Liège)

**Brèves :** Sophie Le Fur – Pierre Bougnères – Philippe Chanson

**Mise en page et réalisation graphique :** Sophie Valtat

**Éditeur :** Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS

**Directrice de la publication :** Sonia Litwin

**Abonnements :** Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS, abonnements@mced.fr

**Fabrication :** Inore Groupe – 4, rue Thomas Edison – 58641 Varennes-Vauzelles cedex

**Prix au numéro :** 35€ – Abonnement annuel : Individuel, France et export : 120€ – Internes, France et export : 60€ – Institutions, France : 240€ – Institutions, Export : 290€

**ISSN :** 1639-6685 – Dépôt légal : à parution – Commission paritaire : 0518 T 82474





Certifié PEFC  
10-31-1851  
Cet imprimé est issu  
de forêts gérées  
durablement et de  
sources contrôlées.  
pefc-france.org



# ÉDITORIAL

La prise en charge des cancers s'est profondément modifiée au cours de ces dernières années, avec l'utilisation de plus en plus fréquente de nouvelles thérapeutiques, différentes de la chimiothérapie, ayant une activité plus spécifiquement centrée sur le système immunitaire (Immunothérapie) ou les voies de signalisation impliquées dans la genèse et la prolifération des cellules cancéreuses (inhibiteur tyrosine kinase, inhibiteur mTOR). Alors que les données d'efficacité de ces différentes molécules s'accumulent pour souligner leur effet anti-tumoral majeur dans de nombreuses indications, les données de tolérance soulignent également le risque de nombreux effets secondaires, certains considérés comme plus sévères que d'autres. Il a été proposé d'établir une gradation de ces effets secondaires (CTCAE) et d'adapter le traitement à leur gravité (arrêt du traitement, par exemple) sans tenir compte du type d'effet secondaire. Elle se révèle, en pratique, mal adaptée aux endocrinopathies induites par les nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses.

Les endocrinopathies induites par ces thérapeutiques anticancéreuses sont fréquentes. Cependant, sous réserve d'être prises en charge par des endocrinologues, la plupart d'entre elles sont, heureusement, de gravité légère à modérée. Dans ce contexte, l'application stricte de la classification CTCAE peut conduire à des attitudes excessives telles qu'un arrêt de la molécule anti-cancéreuse non bénéfique pour le patient, et sans intérêt pour l'amélioration de l'endocrinopathie induite.

De nombreuses études monocentriques rapportant ces effets secondaires endocriniens ont été publiées. Cependant, à ce jour, on ne disposait pas de prise de position d'une société savante d'endocrinologie concernant le diagnostic, la prise en charge et la surveillance de ces endocrinopathies induites ou du risque de leur survenue. C'est désormais chose faite...

Entre octobre 2017 et mai 2018, sous l'égide de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), 24 membres du consensus portant sur la toxicité endocrinienne des nouvelles thérapies anti-cancéreuses se sont réunis pour rédiger des avis d'experts sur les hypophysites, les hypothyroïdies, l'insuffisance surrénalienne, le diabète..., induits par ces molécules. Ces recommandations, présentées lors du congrès de la SFE de Nancy 2018, nous semblent d'un intérêt majeur pour notre communauté médicale, mais également pour les spécialistes prescripteurs de ce type de molécules. En effet, alors que, de prime abord, ces recommandations pourraient paraître s'adresser exclusivement à des hyper-spécialistes, l'augmentation de prescription de ces molécules va inéluctablement aboutir à ce que chaque endocrinologue, quelle que soit sa pratique, se trouve confronté à plus ou moins court terme à ce type d'endocrinopathie induite.

Vous trouverez donc dans ce numéro spécial de Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète l'intégralité des textes en français du consensus. Nous espérons que ces textes vous aideront dans votre pratique, et vous permettront de mieux appréhender la prise en charge de ces endocrinopathies.

Bonne lecture !

**Frédéric Castinetti (Marseille)**  
**Françoise Borson-Chazot (Lyon)**  
Au nom de l'ensemble des membres du consensus SFE 2018 et du groupe de travail de la SFE portant sur les toxicités endocriniennes de l'immunothérapie

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

## Introduction\*

Frédéric Castinetti<sup>1</sup>, Françoise Borson-Chazot<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université Aix Marseille, Marseille Medical Genetics, UMR1251, et Service d'Endocrinologie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

<sup>2</sup> Hospices Civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie, Université Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425

**Mots clés:** immunothérapie, CTLA4, PD-1, PD-L1, inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs mTOR

\* *Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les Annales d'Endocrinologie: Castinetti F, Borson-Chazot F. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31179-X. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30056976.*

### Résumé

Au cours des dix dernières années, la prise en charge des cancers a été modifiée par l'utilisation de plus en plus fréquentes des inhibiteurs de tyrosine kinase, des inhibiteurs mTOR, et plus récemment de l'immunothérapie. Cependant, ces molécules exposent également à des effets secondaires, parmi lesquels des toxicités endocriniennes. Comme les indications de ce type de molécules sont en constante augmentation du fait de leur efficacité, il est important que les endocrinologues sachent surveiller et prendre en charge ce type de toxicité. Dans cette optique, la Société Française d'Endocrinologie a initié la rédaction d'un consensus sur ces différents points. Ce premier texte reprend les principales données concernant les modes d'action de ces molécules, et l'épidémiologie des principaux effets secondaires endocriniens. Il sera suivi par divers articles concernant les toxicités d'organes, et un article de synthèse sur le suivi global des patients.

Le cancer est la 1<sup>re</sup> cause de mortalité en France. Longtemps limitée au tryptique chirurgie/chimiothérapie/radiothérapie, la prise en charge du cancer s'est profondément modifiée au cours des 20 dernières années avec le développement de nouvelles approches basées sur la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de ces néoplasies. Les tumeurs malignes se caractérisent par une croissance cellulaire autonome liée à un déséquilibre de la balance prolifération/apoptose : ce déséquilibre est le plus souvent lié à des voies de signalisation cellulaires aberrantes. Les principaux régulateurs de ces voies de signalisation sont les tyrosine-kinases, qui catalysent la phosphorylation des résidus tyrosine de nombreuses molécules. L'activation aberrante de certaines tyrosine kinases

observée dans de multiples tumeurs, a été impliquée dans la tumorigenèse ce qui a abouti à la conception d'inhibiteurs de tyrosine kinases à visée anti-tumorale [1]. Ces inhibiteurs peuvent avoir une action anti-angiogénique par inhibition des voies du VEGF, FGF ou PDGF-R, inhiber une ou plusieurs voies de transduction du signal (PI3K, MAPK, ou autres) ou cibler une kinase spécifique lorsque celle-ci est anormalement activée (BRAF, EGFR, ALK, TRK, RET, ect...). Les effets secondaires de ces inhibiteurs dépendent de leurs cibles et de leur spécificité.

Plus récemment, les mécanismes des réactions immunes à la présence de cellules néoplasiques ont également été mieux compris et les moyens par lesquels ces mécanismes peuvent être neutralisés par

les tumeurs ont donné naissance au concept d'immunothérapie [2]. Il existe désormais de nombreux inhibiteurs de tyrosine kinases, et de nombreuses molécules d'immunothérapie. Dans les 2 cas, l'approche est différente de la chimiothérapie classique puisque d'une part, le principe est de cibler sélectivement la croissance d'un type de tumeur ou de renforcer l'activité du système immunitaire, et d'autre part, le traitement est souvent donné au long cours jusqu'à progression ou reprise évolutive. Les indications de thérapie ciblée et d'immunothérapie ont ainsi augmenté, avec des résultats prometteurs dans plusieurs sites tumoraux.

Ces nouvelles molécules nécessitent cependant une surveillance rapprochée car les effets secondaires sont nombreux, en

particulier le risque de survenue d'endocrinopathies et de troubles métaboliques. La fréquence de ces complications induites rend indispensable la collaboration oncologue/endocrinologue ; au cours des années à venir, les endocrinologues seront probablement confrontés à une forte augmentation de patients suivis initialement pour une pathologie non endocrinienne, mais présentant des endocrinopathies ou troubles métaboliques liés aux thérapies anti-cancéreuses. A ce jour, cependant, malgré des recommandations globales de prise en charge des effets secondaires de ces molécules [3], il n'existe pas de recommandations spécifiques de sociétés savantes pour la prise en charge des endocrinopathies ou troubles métaboliques.

De ce fait, en 2016, la Société Française d'Endocrinologie a initié un travail de synthèse sur le diagnostic et le traitement de ces endocrinopathies induites. L'objectif était d'aboutir à des avis d'experts pour la prise en charge des effets secondaires hypophysaires, thyroïdiens, surrénaliens et métaboliques. Ce premier article introductif décrit les mécanismes d'action et indications de ces principales molécules, les mécanismes généraux à l'origine des endocrinopathies induites, et la méthodologie utilisée pour ce consensus.

## Thérapies ciblées

### Mécanismes d'action et indications

#### Inhibiteurs de tyrosine kinases

La survenue d'un cancer est le plus souvent liée à l'activation d'un ou plusieurs oncogènes, à l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs ou à la modulation de microARN, via des mutations ponctuelles (le plus souvent somatiques), des réarrangements chromosomiques et des amplifications géniques [1]. Ces altérations aboutissent à des modifications des voies de signalisation, et des anomalies de protéines de prolifération et/ou d'apoptose. Les tyrosine kinases sont des enzymes qui régulent ces voies de signalisation. Elles transfèrent un groupe phosphate de l'ATP à un résidu tyrosine d'une protéine substrat, et modifient ainsi son activité : elles

existent sous forme de récepteur couplé ou sous forme cytosolique. On citera par exemple EGFR (*epidermal growth factor receptor*), une protéine transmembranaire avec activité tyrosine kinase, dont la délétion du domaine de liaison est présente dans un grand nombre de tumeurs, aboutissant à une activation constitutive du récepteur et des anomalies de signalisation. Des altérations du gène codant pour VEGF ou son récepteur (VEGFR) aboutissent à une néoangiogenèse et favorisent la prolifération tumorale [4].

En thérapeutique, les tyrosine kinases peuvent être ciblées par de petites molécules, ou des anticorps monoclonaux quand il s'agit de récepteurs à tyrosine kinases. Ainsi, il existe des ITK spécifiques d'une cible protéique oncogénique (par exemple, BRAF, RET, EGFR, ALK...), efficaces seulement si la protéine est activée, des inhibiteurs de voie de transduction du signal (MAPkinase et PI3kinase) et des antiangiogéniques. Une molécule donnée peut être sélective d'une tyrosine kinase ou cibler plusieurs protéines oncogéniques (par exemple, le vandetanib, utilisé dans le cancer médullaire thyroïdien, cible Ret, EGFR et VEGFR) [1]. Au total, il existe une quinzaine d'inhibiteurs de tyrosine kinases, utilisés dans des indications aussi larges que le cancer pulmonaire non à petites cellules, le cancer du sein, les GIST, la leucémie myéloïde chronique, le cancer médullaire thyroïdien...

#### Inhibiteurs mTOR (*mammalian target of rapamycin inhibitor*)

La voie de signalisation PI3K (phospho-inositide-3-kinase)—Akt-mTOR est impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire. mTOR est une serine/thréonine kinase appartenant à la famille des kinases associée à la PI3 kinase, présente sous forme de 2 complexes protéiques, mTORC1 (5 sous unités ; régulation de la croissance cellulaire et du métabolisme en réponse à des acides aminés, au stress, au statut énergétique, à l'oxygène et à des facteurs de croissance incluant l'IGF1 et l'insuline) et mTORC2 (6 sous-unités ; régulation de la survie cellulaire, du métabolisme cellulaire et de l'organisation du cytosquelette en

réponse à des facteurs de croissance). Une fois activé, mTORC1 stimule la synthèse protéique et la croissance, alors que les fonctions de mTORC2 sont moins bien définies. Les inhibiteurs mTOR, en inhibant la voie PI3K-Akt-mTOR, peuvent réguler la croissance néoplasique [5–8].

En thérapeutique, les inhibiteurs mTOR ont été utilisés comme agents anti-rejet, puis comme thérapie ciblée anti-cancéreuse. Les indications sont variées, incluant tumeurs neuroendocrines pancréatiques, cancer rénal, cancer du sein, astrocytomes de la sclérose tubéreuse de Bourneville, et certains lymphomes.

### Endocrinopathies et troubles métaboliques induits par les thérapies ciblées : données générales et mécanismes

Ces effets secondaires sont repris en détail pour chaque organe dans les articles suivants.

Les effets secondaires endocriniens des inhibiteurs tyrosine kinase sont principalement thyroïdiens et métaboliques. Ils sont retrouvés dans des proportions très variables selon les études, la molécule utilisée, et parfois la dose : les mécanismes physiopathologiques peuvent être destructifs (par exemple, dysthyroïdie liée à une thyroïdite non auto-immune) ou fonctionnels (par exemple par diminution du transport des hormones, de la sécrétion d'insuline ou apparition d'une insulino-résistance... mécanismes qui restent à l'état d'hypothèses en absence de données pharmacodynamiques), chaque molécule ayant le plus souvent son propre profil de toxicité. Les effets secondaires des inhibiteurs mTOR sont fréquents et d'ordre métabolique. Les mécanismes physiopathologiques restent par contre imparfaitement connus. Il semble qu'un certain niveau d'activité de mTOR soit nécessaire pour éviter la survenue d'effet secondaire : ainsi, une activité trop faible ou trop importante des inhibiteurs mTOR pourrait être à l'origine d'effets secondaires et donc d'endocrinopathie. Sur le plan glucidique, les inhibiteurs mTOR sont à l'origine d'une diminution de l'insulino-sensibilité et de l'insulinosécrétion [9]. Sur le plan lipidique, les inhibiteurs mTOR entraînent

plutôt une anomalie du catabolisme qu'une augmentation de la production (diminution du catabolisme des VLDL, diminution de l'activité lipoprotéine lipase, augmentation PCSK9) [10].

La survenue d'endocrinopathie en cas de prise d'inhibiteurs mTOR ou tyrosine kinase a fait l'objet de travaux visant à déterminer si elle pouvait être un marqueur d'efficacité des molécules : en l'absence de résultat évident à ce jour, il n'est pas possible d'affirmer de façon formelle un tel lien.

## Immunothérapie

### Mécanismes de la réponse immune et indications

Les protéines «*immune checkpoint*» ont pour rôle de modifier les réponses immunes non adaptées, et en particulier les réponses contre le soi. Ce sont des molécules de co-stimulation nécessaires à la régulation de la réponse immunitaire : soit son activation, soit son inhibition. Les cellules cancéreuses sont capables de modifier l'expression ou l'effet de ces voies de co-stimulation pour éviter une activation lymphocytaire et favoriser une tolérance vis-à-vis de la tumeur. L'objectif des immunothérapies est de bloquer les molécules de co-stimulation qui ont un signal inhibiteur pour permettre la réactivation immune et favoriser la destruction des cellules cancéreuses. La voie de co-stimulation principale pour l'activation d'un lymphocyte T naïf est la voie CD28/B7, incluant un signal activateur du lymphocyte T suite à la liaison de CD28 à B7, suivi d'un signal inhibiteur lié à la liaison CD28/CTLA4 ; d'autres signaux inhibiteurs induits par la liaison PD-1/PD-L1 seront émis sur le site inflammatoire (tumoral).

Les principaux traitements utilisés actuellement sont basés sur l'inhibition de CTLA4 et/ou du couple PD-1/PD-L1 : cette inhibition permet l'activation prolongée de lymphocytes T dirigés contre les néo-antigènes tumoraux. Depuis peu, des associations de ces 2 mécanismes sont également utilisées en oncologie.

En pratique, la reconnaissance de peptides antigéniques issus de cellules néoplasiques

présentés par des cellules présentatrices d'antigène par un lymphocyte T naïf va entraîner une «*synapse immunologique*» permettant un rapprochement entre les deux cellules. Dans cette synapse, la molécule CD28 présente à la surface des lymphocytes T va se lier avec B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes : cette liaison permet la maturation finale des lymphocytes T et va déclencher une réaction immunitaire contre ces cellules néoplasiques au sein des organes lymphoïdes secondaires, avec sécrétion de cytokine inflammatoire et prolifération lymphocytaire. Cependant, peu après l'activation de ces lymphocytes T, la protéine intracellulaire CTLA4 (*Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) est adressée à leur membrane : CTLA4 se lie avec une affinité dix fois plus importante à B7 que le CD28 avec qui il entre donc en compétition [15]. La liaison CTLA4/B7 bloque la sécrétion de cytokine inflammatoire et bloque les lymphocytes T en phase G1, inhibant ainsi la réponse immunitaire pour éviter son emballement [16]. Si l'expression du CTLA4 sur les lymphocytes T effecteurs est induite par la liaison CD28/B7, l'expression est constitutive sur les lymphocytes T régulateurs, population qui permet d'éviter de déclencher une réponse immunitaire contre les cellules du soi (dont les cellules tumorales). La liaison CTLA4-B7 est donc un des principaux mécanismes de défense impliqué dans la régulation de la tolérance aux auto-antigènes. Les Ac anti-CTLA4 empêchent la liaison de CTLA4 avec B7, et favorisent donc l'activation, la prolifération des lymphocytes T naïfs, l'inhibition et la déplétion des lymphocytes T régulateurs.

Les lymphocytes T activés atteignent ensuite le lit tumoral : PD-1 (superfamille des Ig) est exprimé à la surface des lymphocytes T activés (et également des lymphocytes B et des monocytes). PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-DC), ligands de PD-1, sont présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, de cellules non lymphoïdes telles que les cellules bêta des îlots de Langerhans, les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et des cellules cancéreuses [17]. La liaison PD-1 PD-L1 inhibe

l'activation et la prolifération des lymphocytes T activés [18]. La liaison PD-1/PD-L2 diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN gamma) [19]. Les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 bloquent cette voie et permettent ainsi une stimulation de la réponse immune anti tumorale. PD-L1 peut aussi lier B7-1 sur les lymphocytes T activés (entraînant des effets secondaires immuns spécifiques) [20]. Les indications principales de l'immunothérapie sont nombreuses : mélanome, cancer pulmonaire non à petites cellules, cancer rénal, cancer urothélial, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, cancer de l'estomac, carcinome hépato-cellulaire, cancer ovarien, certains cancers du sein, certains cancers colo-rectaux, et maladie de Hodgkin [21]. Les résultats obtenus dans certains cancers, notamment le mélanome (qui représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers en France), sont très prometteurs expliquant la fréquence de leur utilisation et autorisant leur prescription en première intention dans certaines indications : ainsi, le pembrolizumab (anti-PD-1) a montré une survie à 12 mois de plus de 60 % des cas de mélanomes agressifs [22,23], et en cas de cancer bronchique non à petites cellules avec expression élevée de PD-L1 [24].

### Endocrinopathies et troubles métaboliques induits par les immunothérapies : données générales et mécanismes

Les immunothérapies peuvent être à l'origine d'effets secondaires immuns touchant divers organes. Ils sont le plus souvent légers à modérés, mais 0,5 à 13 % des patients présenteront des effets secondaires de grade 3-4 imposant l'arrêt de la molécule et une éventuelle mise sous immunosuppresseurs [25].

Le mécanisme précis à l'origine de ces effets secondaires immuns reste imparfaitement compris [26]. L'inactivation de CTLA4 dans les modèles animaux entraîne une infiltration tissulaire par les lymphocytes T, une destruction auto-immune et une mort cellulaire. Certains polymorphismes de CTLA4 chez l'homme sont à l'origine de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1. L'inactivation de CTLA4 pourrait

donc aboutir à une perte d'activité des lymphocytes T régulateurs, diminuant les phénomènes de la tolérance de soi. Les antiCTLA4 pourraient également augmenter les taux de certains anticorps préexistants responsables de ces effets immuns [27]. Enfin, il pourrait exister une cytotoxicité directe dirigée contre les antigènes du soi qui conduirait à la libération de nouveaux auto-antigènes, eux-mêmes cibles de lymphocytes T, ce qui augmenterait la réaction immune. La raison pour laquelle les effets endocriniens induits par ces mécanismes auto-immuns concernent plus fréquemment l'hypophyse et la thyroïde restent imparfaitement compris : la riche vascularisation de ces 2 organes pourrait les rendre plus susceptibles d'être en contact avec les lymphocytes T activés ; une expression directe de CTLA4 dans l'hypophyse pourrait également expliquer que cet organe soit une cible plus fréquente via une toxicité directe dirigée contre l'organe [28,29].

#### Endocrinopathie comme facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie

Il est probable que la survenue d'une endocrinopathie soit corrélée à l'efficacité de l'immunothérapie. C'est le cas en particulier pour l'hypophysite, puisqu'il a été montré que la survenue de cet effet secondaire sous ipilimumab était corrélée à une meilleure réponse anti tumorale dans le mélanome (médiane de survie 19,4 mois versus 8,8 mois en l'absence d'hypophysite pour 17 cas d'hypophysite dans une cohorte de 154 patients) [30]. La prolongation de l'étude a permis de confirmer les résultats dans une cohorte plus importante de 228 patients en retrouvant une survie médiane de 21,4 mois en cas d'hypophysite et de 9,7 mois en l'absence d'hypophysite ( $p=0,008$ ) [31]. Ces résultats pourraient également, comme pour les ITK, être liés à un biais du fait d'une exposition prolongée (donc plus à risque d'effets secondaires) chez les patients répondeurs à l'immunothérapie. En pratique, les mécanismes de survenue sont mal connus, et leur meilleure connaissance permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'immunothérapie et ainsi de disposer de nouveaux facteurs

prédictifs de réponse ou de non réponse.

#### Déroulement du consensus : méthodes

Des experts endocrinologues de la prise en charge des toxicités endocriniennes et métaboliques des nouvelles thérapies anti-cancéreuses (thérapies ciblées, immunothérapie) se sont réunis à trois reprises sous l'égide de la Société Française d'Endocrinologie entre octobre 2017 et avril 2018. Des conférences téléphoniques ont également eu lieu dans l'intervalle pour finaliser les recommandations. Une analyse bibliographique exhaustive sur Pubmed a été effectuée pour chaque groupe d'organes à partir des termes « immunotherapy, tyrosine kinase, mTOR » pour la période 1990-2017.

Le texte du consensus a comme cible principale les endocrinologues, mais également les oncologues et spécialistes prescripteurs de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Il est décliné sous forme de toxicité d'organes (hypophyse, thyroïde, surrénale) et de toxicité métabolique.

Compte-tenu du faible niveau de preuve des études rapportées dans la littérature, le consensus est présenté sous forme d'avis d'experts. Le consensus a été ensuite relu par quarante experts endocrinologues ou oncologues, puis présenté lors du congrès de la Société Française d'Endocrinologie (Nancy, France, 2018).

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

**F. Castinetti, F. Borson-Chazot**  
frederic.castinetti@ap-hm.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:502-11.
2. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
3. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28:iv119-42.

4. Levitzki A. Tyrosine kinase inhibitors: views of selectivity, sensitivity, and clinical performance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53:161-85.

5. Bjornsti M-A, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:335-48.

6. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441:424-30.

7. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12:9-22.

8. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274-93.

9. Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B, et al. [Management of metabolic disorders induced by everolimus in patients with differentiated neuroendocrine tumors: expert proposals. *Bull Cancer (Paris)* 2014; 101:175-83.

10. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8:224-36.

11. Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, et al. Modifications of fasting glucose values as first sign of resistance in chronic myeloid leukemia chronic phase patients during imatinib treatment. *Leuk Res* 2010; 34:e122-124.

12. Song Y, Du C, Zhang W, et al. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12:174-80.

13. Jebali M, Elaidi R, Brizard M, Fet al. Biological toxicities as surrogate markers of efficacy in patients treated with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17:27.

14. Bono P, Oudard S, Bodrogi I, et al. Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Develop Everolimus-Related Hyperglycemia and Hypercholesterolemia: Combined Subgroup Analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14:406-14.

15. Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1595-604.

16. Wing K, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Cell-autonomous and -non-autonomous roles of CTLA-4 in immune regulation. *Trends Immunol* 2011; 32:428-33.

17. Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M, et al. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family. *Immunol Rev* 2011; 241:180-205.

18. Bai J, Gao Z, Li X, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade. *Oncotarget* 2017; 8:110693-707.

19. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim M-J, et al. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol* 2008; 45:3567-72.

20. Bousset VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016; 375:1767-78.

21. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmunity toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; 27:559-74.

22. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.

23. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined

- Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1270-71.
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.
25. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28:2377-85.
26. Postow MA, Hellmann MD. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378:1165.
27. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81.
28. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6:230ra45.
29. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* 2016; 186:3225-35.
30. Faje AT, Sullivan R, Lawrence DT et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078-85.
31. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19:82-92.
-

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

## Avis d'experts sur les toxicités endocriniennes : précautions à prendre lors de la réalisation et de l'interprétation des dosages hormonaux sous immunothérapie\*

Najiba Lahlou<sup>1</sup>, Véronique Raverot<sup>2</sup>

<sup>1</sup> BPR-AS, Département d'Endocrinologie Spécialisée, Pannes

<sup>2</sup> Laboratoire d'endocrinologie, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Groupement Hospitalier Est, CHU de Lyon

**Mots clés :** immunothérapie, dosage hormonaux, interférences

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31182-X. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.004. [Epub ahead of print]

### Résumé

À côté des inhibiteurs de la tyrosine kinase et des inhibiteurs de mTOR, les nouvelles thérapies anti-cancéreuses recourent à des anticorps dirigés contre des récepteurs de la tyrosine kinase ou bloquant les points de contrôle de la réponse immunitaire anti-tumorale. Il s'agit toujours d'anticorps monoclonaux et leur dénomination commune internationale indique leur origine avant la finale « mab » : ainsi la dénomination se termine par o-mab pour les anticorps murins, par xi-mab pour les anticorps chimériques ; par zu-mab pour les anticorps humanisés et enfin par u-mab pour les anticorps humains. Lorsque les dosages prescrits font intervenir dans leur principe analytique des anticorps monoclonaux d'origine murine et lorsque l'anticorps thérapeutique contient des séquences murines, des interférences analytiques peuvent être redoutées si les patients développent des anticorps hétérophiles contre l'anticorps thérapeutique. L'anticorps hétérophile interférent est selon les cas un HAMA (anticorps anti-murins), un HACA (anticorps anti-chimérique) ou un HAHA (anticorps anti-anticorps humanisé). Il est donc recommandé, lorsque des immuno-essais sont prescrits à des patients sous immunothérapie, de s'assurer de la nature de l'anticorps thérapeutique, et s'il est susceptible de contenir des séquences murines de chercher à mettre en évidence la présence d'anticorps hétérophiles puis à les neutraliser.

Les nouvelles thérapies anti-cancéreuses reposent sur des principes très différents des chimiothérapies conventionnelles, qu'il s'agisse d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, d'inhibiteurs de mTOR ou d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre une protéine portée par la cellule tumorale. Il existe actuellement une quinzaine d'inhibiteurs de tyrosine kinase : leur dénomination commune internationale DCI se termine par « ib » ou « inib ». La protéine mTOR est une protéine kinase sérine-thréonine spécifique qui régule la croissance et la survie cellulaire. La DCI de ces inhibiteurs,

qui sont utilisés dans un grand nombre de cancers solides, se termine par « -rolimus » ou « ib ». Il est important de noter que les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou de mTOR ne sont pas des protéines et ne sont donc pas capables d'entraîner la production d'anticorps hétérophiles.

Il n'en est pas de même des anticorps utilisés en immunothérapie anti-tumorale. Il peut s'agir d'anticorps dirigés contre des récepteurs de la tyrosine kinase ou d'anticorps bloquant les points de contrôle de la réponse immunitaire anti-tumorale. Ces anticorps peuvent induire la production

par le patient d'anticorps hétérophiles, susceptibles de créer des interférences analytiques dans les immuno-essais. Le risque dépend du type d'anticorps mais aussi des techniques utilisées.

### Production des anticorps monoclonaux (mab) à visée thérapeutique

Anticorps murins (o-mab, le « o » de *mouse* -ou de *souris*- signant la source de l'anticorps)

Depuis les travaux de Kohler et Milstein [1], on sait produire des anticorps monoclonaux murins en fusionnant des lym-

phocytes B murins, immunisés contre une protéine étrangère déterminée, avec des cellules de myélome capables de se multiplier indéfiniment.

Ce type d'anticorps a été utilisé en thérapeutique dès 1981. Cependant ces anticorps ont l'inconvénient d'induire systématiquement après l'administration au patient la production d'anticorps hétérophiles anti-souris (*Human Anti Mouse Antibodies ou HAMA*) qui viennent neutraliser dans une certaine mesure l'anticorps thérapeutique, et quelquefois vont jusqu'à avoir des effets délétères.

Leur présence n'est donc pas toujours associée à des symptômes, mais pour le biologiste la présence de HAMA dans le prélèvement a l'inconvénient de produire des interférences artéfactuelles dans les immuno-essais utilisant des anticorps réactifs d'origine murine, comme développé ci-dessous.

Font partie de cette classe d'anticorps : Bexxar®, Blincyto®, Orthoclone-Okt3®, Removab®, Zevalin®.

#### Anticorps chimériques (xi-mab, «xi» du grec chimère)

L'ingénierie moléculaire a permis de créer dès les années 80 des anticorps chimériques humain-souris (revue dans [2]) en fusionnant les gènes codant les régions variables d'un anticorps murin avec les régions constantes d'une immunoglobuline humaine. Ces anticorps chimériques conservent la spécificité et l'affinité de l'anticorps murin parental. Ils ont l'avantage d'avoir une demi-vie beaucoup plus longue que les anticorps murins et d'être mieux tolérés. Les traitements par xi-mab induisent moins d'effets secondaires pathologiques mais la production d'anticorps anti-murins est cependant toujours à craindre, et elle a pu être rapportée comme intense chez 40% des patients [3]. L'incidence pour le biologiste est importante car, si la probabilité d'une interférence des HAMAs dans les immuno-essais est diminuée par rapport aux traitements par o-mab, le risque reste présent.

Font partie de cette classe d'anticorps : Adcetris®, Erbitux®, Flixabi®,

Inflectra®, Mabthera®, Remicade®, Remsima®, Rituxan®, Rixaton®, Sylvant®, Truxima®.

#### Anticorps humanisés (zu-mab, où «zu» associe le «z» de *humanized* et le «u» de *human*)

L'humanisation consiste à transférer dans un cadre humain accepteur des acides aminés de régions CDR (*complementary determining regions*) provenant de l'anticorps monoclonal donneur d'origine murine [4]. Il faut évidemment sélectionner l'anticorps humain le plus approprié, tel que la majorité des acides aminés des régions charpentes soient identiques dans l'anticorps humain accepteur et l'anticorps murin donneur. Au total, les anticorps humanisés comprennent un minimum de séquences spécifiquement murines. Cependant, près de 10% des patients recevant un traitement par anticorps humanisé développent des anticorps anti-anticorps humanisé [3]. Cela signifie que l'on peut craindre une interférence par anticorps hétérophiles lorsqu'on doit pratiquer des immuno-essais chez des patients traités par zu-mab, y compris pendant le suivi [5]. Font partie de cette classe d'anticorps : Actemra®, Avastin®, Cimahe®®, Entyvio®, Gazyvaro®, Herceptin®, Keytruda®, Lemtrada®, Lucentis®, Mylotarg®, Perjeta®.

#### Anticorps humains (u-mab)

C'est pour l'instant l'étape ultime d'obtention d'anticorps à visée thérapeutique ne comportant que des séquences d'acides aminés présentes dans les immunoglobulines IgG humaines. Différents procédés ont été décrits, combinaison à partir de banques d'acides aminés de domaines variables et constants humains, ou utilisation de souris transgéniques. On doit s'attendre à ce que l'administration de tels anticorps n'induisse pas la production d'anticorps dirigés contre l'anticorps thérapeutique, et effectivement cela n'a pas été rapporté jusqu'ici. De plus, on peut supposer qu'un tel anticorps anti-anticorps humain induit par le traitement (si cela peut se produire), n'aura pas d'affinité pour l'anticorps murin utilisé comme réactif dans un immuno-es-

sai et donc n'introduira pas d'interférence dans les dosages.

Font partie de cette classe d'anticorps : Arzerra®, Cyramza®, Opdivo®, Prolia®, Vertibix®, Xgeva®, Yervoy®.

Comme on peut le constater dans les listes données ci-dessus et dans le tableau (page suivante), la syllabe définissant l'origine de l'anticorps (o, xi, zu et u) n'apparaît jamais dans le nom de spécialité, d'où la nécessité de toujours se reporter à la dénomination commune internationale (DCI) pour savoir à quelle classe d'anticorps on a affaire [6]. Le recensement année par année de 1997 à 2014 des molécules thérapeutiques approuvées par la FDA [7] montre qu'il y a de plus en plus de zu-mab et u-mab à la disposition des oncologues. Mais cela ne préjuge pas de la fréquence de l'emploi des molécules plus anciennes, comme les xi-mab et les o-mab.

#### Production des anticorps pour immuno-essai

##### Antisérum polyclonaux

Les dosages biologiques par immuno-essai ont été inventés en 1959 par Berson et Yallow [8] pour doser l'insuline en utilisant comme réactif le sérum d'un diabétique qui avait développé des anticorps anti-insuline. L'insuline utilisée alors en thérapeutique n'étant pas d'origine humaine. Depuis, on a pu obtenir des antisérum contre n'importe quelle protéine et contre des molécules non protéiques comme les stéroïdes, à condition de les complexer à une protéine. Le réactif obtenu est un mélange d'anticorps provenant de clones lymphocytaires différents, et donc un réactif polyclonal, qu'il est possible de purifier plus ou moins pour optimiser l'affinité et la spécificité.

Ces antisérum sont à la base des dosages par immuno-compétition où la concentration de l'antisérum est minimale pour que l'analyte entre en compétition avec le traceur pour les sites de fixation à l'anticorps. Comme ils sont générés chez des animaux vivants, leur production dépend de la taille et de la longévité de l'animal, qui est soit un lapin, soit une chèvre ou

un autre mammifère de taille appréciable, mais généralement pas une souris.

En conséquence, il y a peu de risque qu'un antisérum anti-souris (HAMA) induit chez un patient par un traitement o-mab, xi-mab ou hu-mab, produise une interférence gênante dans les immuno-essais utilisant des anticorps polyclonaux d'origine lapin ou chèvre.

### Anticorps monoclonaux

Comme dit plus haut, la production des anticorps monoclonaux a été conçue par Kohler et Milstein dès 1975 et ces anticorps ont rapidement été utilisés pour construire des immuno-essais. Il se trouve que l'affinité de ces anticorps, produits de cellules hybrides, est presque toujours inférieure à celle des antisérums polyclonaux sélectionnés pour monter un immuno-essai. Aussi, la plupart du temps, les anticorps monoclonaux ne sont pas utilisés en immunocompétition, mais en immunométrie, où la concentration des anticorps est très élevée par rapport à celle de l'analyte, et notamment en immunométrie « 2 sites », dite « sandwich », où l'analyte est exposé à deux anticorps monoclonaux différents spécifiques chacun d'un site immunogénique déterminé de l'analyte. Cela implique que l'analyte doit avoir une certaine taille pour éviter l'encombrement stérique des deux anticorps réactifs, soit en fait la taille d'un peptide d'au moins 10 amino-acides.

Comme ces anticorps monoclonaux réactifs sont pratiquement toujours développés à partir de lymphocytes murins, une interférence analytique est toujours à craindre dans les dosages réalisés sur des prélèvements provenant de patients traités par un mab contenant des séquences murines. Récemment ont pu être sélectionnés des anticorps monoclonaux d'affinité suffisante pour construire un immuno-essai par compétition en vue du dosage d'une hormone stéroïde. Ce qui veut dire qu'il faudra aussi craindre des interférences par anticorps hétérophiles antisouris dans le dosage de certains stéroïdes sur des prélèvements de patients sous immunothérapie, sauf si on dose le stéroïde par spectrométrie de masse.

Le tableau (page ci-contre) répertorie par ordre alphabétique et sous leur nom commercial les anticorps monoclonaux actuellement autorisés en oncologie.

### Interférences des anticorps anti-mab dans les immuno-essais

Des interférences sont à craindre chez les patients développant des anticorps contre l'anticorps thérapeutique, plus précisément contre les sites non-humains de ces anticorps, et dans un dosage utilisant comme réactifs des anticorps d'origine murine, c'est-à-dire en fait, dans les dosages d'hormones utilisant au moins un anticorps monoclonal. L'anticorps interfèrent pourra être selon les cas un HAMA (anticorps contre des antigènes murins), un HACA (anticorps contre des antigènes chimériques) ou un HAAA (anticorps contre des antigènes humanisés) [3].

Les publications faisant état des effets secondaires des traitements par anticorps monoclonal signalent parfois la proportion de sujets développant de tels anticorps. Si l'on se rapporte aux revues citées plus haut, on peut pour simplifier dire que la probabilité de trouver des anticorps anti-mab thérapeutiques chez un patient traité est de l'ordre de 90% après o-mab, 40% après xi-mab, 10% après zu-mab, et sans doute 0% après u-mab. Cependant aucune publication ne rapporte de données concernant les interférences analytiques possibles et on ne peut que les décrire en tenant compte de ce que l'on sait des mécanismes des immuno-essais.

Les anticorps anti-souris développés chez un patient peuvent créer essentiellement deux types d'interférences :

- Soit l'anticorps induit s'accroche simultanément aux deux anticorps réactifs, réalisant un faux sandwich. Dans ce cas, le signal est celui d'un taux élevé et donc le résultat sera un faux taux fort de l'analyte à mesurer.
- Soit l'anticorps induit est en telle quantité dans le prélèvement qu'il sature tous les sites des anticorps réactifs, au point qu'aucun sandwich n'est possible. En conséquence le signal fourni est très faible et le résultat sera un faux taux bas de l'analyte.

Ce type d'interférence peut être neutralisé par un prétraitement de l'échantillon avec des HAMA blockers (type tube HBT, ou *Heterophilic Blocking Tubes*) avant l'immuno-dosage.

Cela ne préjuge pas de l'occurrence d'autres interférences sans rapport avec le traitement immunothérapeutique, comme les interférences avec les composants du signal utilisé dans l'immunoessai (streptavidine, biotine...). Ces dernières interactions peuvent provoquer une majoration ou une minoration du résultat, et peuvent concerner un ou plusieurs paramètres du même axe endocrinien. Elles sont souvent fournisseur-dépendantes et sont en général démasquées en changeant de système analytique.

Ainsi, chez un patient traité par un mab contenant des séquences murines, on peut suspecter une interférence analytique aussi bien devant un taux faible que devant un taux fort obtenu par immuno-essai, ce qui sous-entend que l'on dispose de valeurs de référence appropriées.

### Les valeurs de référence

Par définition, les valeurs de référence sont obtenues à partir d'un échantillon bien sélectionné de la population dite de référence, prenant en compte notamment le sexe et l'âge. Les limites de l'intervalle de référence doivent être calculées par la méthode des percentiles plutôt qu'à partir de la moyenne et de l'écart-type, car la distribution des valeurs individuelles est rarement gaussienne. Ainsi seront établies les bornes inférieure et supérieure en calculant les percentiles 2,5 et 97,5 si l'on désire un intervalle incluant 95% des sujets supposés normaux, ou les percentiles 5 et 95 si l'on se contente de 90%. Il est bon de se rappeler également que chaque borne est affectée d'un intervalle de confiance définissant l'incertitude, dont l'ampleur dépend de la taille de l'échantillon qui a servi à les établir. Autant dire qu'affirmer qu'une valeur est supérieure ou inférieure à la « normale » n'est possible qu'avec précaution.

Pour un paramètre hormonal donné, il n'y a pas pour l'instant d'intervalle de référence

**Tableau.** Anticorps monoclonaux utilisés en oncologie, par ordre alphabétique du nom commercial (la syllabe en rouge dans la dénomination internationale DCI identifie la nature de l'anticorps comme indiqué dans la partie Production des anticorps monoclonaux (mab) à visée thérapeutique). LNH, lymphome non hodgkinien.

Nom déposé	DCI	Cible	Indications	1 <sup>re</sup> AMM
Actemra®	Tocilizumab	Interleukine-6	Maladie de Castelman	2009
Adcetris®	Brentuximab	CD30	Lymphome hodgkinien	2011
Arzerra®	Ofatumumab	CD20	Leucémie lymphoïde	2009
Avastin®	Bevacizumab	VEGF	Cancer colorectal, ovaire, poumon, rein, glioblastome	2004
Bexxar®	Tositumomab	CD20	LNH	2003
Blinicyto®	Blinatumomab	CD19 et CD3	Leucémies aiguës	2017
Cimaher®	Nimotuzumab	EGFR	Gliome du tronc	2004
Cyamza®	Ramucirumab	Récepteur du VEGF	Cancer gastrique	2014
Entyvio®	Vedolizumab	Intégrine alpha4beta7	Maladie de Crohn	2014
Erbix®	Cetuximab	EGFR	Cancer colorectal, cancer ORL	2004
Flixabi®	Infliximab	TNFalpha	Maladie de Crohn	1998
Gazyvaro®	Obinutuzumab	CD20	Lymphomes	2013
Herceptin®	Trastuzumab	HER2	Cancer du sein	1998
Inflectra®	Infliximab	TNFalpha	Maladie de Crohn	1998
Keytruda®	Pembrolizumab	PD1	Mélanome	2014
Lemtrada®	Alemtuzumab	CD52	Leucémies lymphoïdes	2013
Lucentis®	Ranibizumab	VEGF-A	Néovascularisations choroïdiennes	2006
Mabthera®	Rituximab	CD20	LNH, leucémies	1997
Mylotarg®	Gemtuzumab	CD33	Leucémie myéloïde	2014
Orthoclone-Okt3®	Muromomab	CD3	Transplantation rénale	1986
Opdivo®	Nivolumab	PD1-récepteur	Mélanome, cancer bronchique, carcinome rénal, lymphome	2015
Perjeta®	Pertuzumab	HER2	Cancer du sein	2012
Prolia®	Dénosumab	RankL	Métastases osseuses	2011
Remicade®	Infliximab	TNFalpha	Maladie de Crohn	1998
Removab®	Catumaxomab	EpCAM et CD3	Ascites malignes	2009
Remsima®	Infliximab	TNFalpha	Maladie de Crohn	1998
Rituxan®	Rituximab	CD20	LNH, leucémies	1997
Rixaton®	Rituximab	CD20	LNH, leucémies	1997
Sylvant®	Siltuximab	Interleukine-6	Maladie de Castelman	2014
Truxima®	Rituximab	CD20	LNH, leucémies	1997
Vectibix®	Panitumumab	EGFR	Cancer colorectal	2006
Xgeva®	Dénosumab	RankL	Métastases osseuses	2010
Yervoy®	Ipilimumab	CTLA4	Mélanomes avancés	2011
Zevalin®	Ibritumomab	CD20	Lymphomes	2002

universel valable quel que soit l'immuno-essai utilisé. Les écarts entre réactifs commerciaux sont souvent importants, comme on peut le constater en examinant les résultats des contrôles inter-laboratoires nationaux de ProBioQual ou internationaux du *College of American Pathologists (CAP)* ou du *National External Quality Assurance Scheme britannique (NEQAS)*.

Il faut donc s'en tenir, si l'on utilise des réactifs commerciaux, aux valeurs de référence fournies par le fabricant, en espérant qu'elles sont bien définies, comme rappelé plus-haut, ou à celles établies par le laboratoire si ses biologistes en ont eu la possibilité.

### Recommandations de bonne pratique

Pour exécuter en sécurité par immuno-essai une prescription de dosages biologiques sur le prélèvement d'un patient sous traitement par anticorps monoclonal, certaines précautions sont nécessaires, et un échange entre l'endocrinologue prescripteur et le biologiste référent devra avoir lieu au moindre doute concernant un résultat. Il faudra ainsi :

1. Confronter le résultat obtenu avec l'intervalle de référence approprié fourni par le fabricant des réactifs utilisés ou établi in situ.
2. Devant une discordance clinico-biologique, s'informer de la nature de l'anticorps administré : murin (o), chimérique (xi), humanisé (zu), ou humain (u).

En effet, la probabilité d'interférence dans un immuno-essai utilisant comme réactif un ou des anticorps développés chez la souris décroît de quasi 100% s'il s'agit d'un o-mab, à probablement 0% s'il s'agit d'un u-mab.

3. Si le taux du paramètre mesuré est suspecté artificiellement bas, confronter à la clinique et au besoin explorer d'autres fonctions sécrétoires.
4. Si le taux du paramètre mesuré est suspecté artificiellement élevé, il est possible de :
  - vérifier le parallélisme par dilutions successives. L'absence de parallélisme pouvant signifier la présence d'une interférence ;
  - chercher la présence dans le sang circulant d'un anticorps dirigé contre les anticorps réactifs utilisés devant un résultat discordant avec le reste du bilan biologique et/ou avec la clinique. Cette recherche s'effectue en précipitant les immunoglobulines supposées présentes (technique de précipitation par PEG quand une dilution est permise) ou en les neutralisant sur des tubes HBT (si l'on cherche à mesurer des hormones libres, qu'on ne peut pas diluer) et en réitérant le dosage après cette opération. L'identification de l'anticorps détecté lors de cette étape n'est pas réalisée en routine, car elle met en oeuvre des techniques plus sophistiquées comme le western blot, par exemple.

5. Devant un résultat discordant avec le reste du bilan biologique et /ou avec la clinique, préférer les techniques de dosages par spectrométrie de masse aux dosages par immuno-essai, pour s'affranchir des anticorps réactifs et donc des interférences potentielles.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par les Drs Fatma Chebbi et Marc Roger, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**N. Lahlou, V. Raverot**  
najiba.lahlou@free.fr

### RÉFÉRENCES

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-97.
2. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med* 2003; 9:129-34.
3. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods San Diego Calif* 2005; 36:3-10.
4. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986; 321:522-25.
5. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348:15-23.
6. Scheen AJ. [New advances in therapeutic use of monoclonal antibodies]. *Rev Med Liege* 2009; 64:253-56.
7. Marabelle A, Gray J. Tumor-targeted and immune-targeted monoclonal antibodies: Going from passive to active immunotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1317-25.
8. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184 (Suppl 21):1648-49.

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

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

Frédéric Illouz<sup>1</sup>, Delphine Druil<sup>2</sup>, Philippe Caron<sup>3</sup>, Christine Do Cao<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Clinique Endocrinologique, CHU de Nantes, Institut du Thorax, Nantes

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Nutrition, CHU de Toulouse, Hôpital Larrey, TSA, Toulouse

<sup>4</sup> Service d'Endocrinologie, CHRU de Lille, Hôpital Huriez, Lille

**Mots clés:** immunothérapie, hypothyroïdie, thyroïdite, thyrotoxicose

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

### Résumé

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

### Épidémiologie

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

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

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

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

### Mécanismes physiopathologiques

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

### Diagnostic

#### Diagnostic positif

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

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

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

#### Diagnostic étiologique

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

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

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

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

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

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

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

### Sévérité de l'hypothyroïdie et de la thyrotoxicose

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

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

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

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

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

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

### Traitement des dysfonctions thyroïdiennes

#### La thyrotoxicose

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

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

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

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

#### L'hypothyroïdie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dépistage et surveillance des dysfonctions thyroïdiennes

#### Évaluation pré-thérapeutique

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

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

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

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

#### Modalités de suivi

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

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

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

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

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

#### Devenir des dysfonctions thyroïdiennes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### RÉFÉRENCES

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

378:2093-2104.

13. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801.
14. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173-82.
15. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4431-39.
16. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:583-89.
17. Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88:327-32.
18. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:614-20.
19. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2770-80.
20. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-17.
21. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1202-10.
22. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1738-41.
23. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5:1133-40.
24. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, et al. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Rep Endocrinol* 2016; 2016:2087525.
25. Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al. Tremelimumab-Induced Graves Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2017; 6:167-70.
26. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:303-37.
27. McElnea E, Ni Mhéalóid A, Moran S, et al. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab. *Orbit* 2014; 33:424-27.
28. Borodic GE, Hinkle D. Ipilimumab-induced orbital inflammation resembling Graves disease with subsequent development of systemic hyperthyroidism from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014; 30:83.
29. Campredon P, Imbert P, Mouly C, et al. Severe Inflammatory Ophthalmopathy in a Euthyroid Patient during Nivolumab Treatment. *Eur Thyroid J* 2018; 7:84-87.
30. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:10.
31. Yu C, Chopra IJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015:140092.
32. Khan U, Rizvi H, Sano D, et al. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer* 2017; 5:13.
33. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138672/anx\\_138672\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138672/anx_138672_fr.pdf)
34. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx\\_139835\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_fr.pdf)
35. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139076/anx\\_139076\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139076/anx_139076_fr.pdf)
36. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx\\_138675\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_fr.pdf)
37. Illouz F, Briet C, Cloix L, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017; 6:1923-29.
38. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
39. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5:95-123.
40. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist* 2016; 21:804-16.
41. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5:9-26.
42. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200-35.
43. Kim HI, Kim M, Lee SH, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2017; 7:e1375642.
44. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4:374-78.
45. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22:886-94.
46. Judd J, Zibelman M, Handorf E, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist* 2017; 22:1232-37.
47. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54:139-48.
48. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44:51-60.
49. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:331-39.
50. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-87.
51. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med* 2018; 47:6-13.
52. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4):iv119-iv142.

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

## Avis d'experts sur les complications surrénaliennes de l'immunothérapie\*

Magali Haissaguerre<sup>1</sup>, Ségolène Hescot<sup>2</sup>, Jérôme Bertherat<sup>3</sup>, Olivier Chabre<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CHU de Bordeaux - Hôpital du Haut Lévêque, Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Maladies Métaboliques, Pessac

<sup>2</sup> Institut Curie, Oncologie Endocrinienne, Saint-Cloud

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie et maladies métaboliques, Hôpital Cochin

<sup>4</sup> CHU de Grenoble - Hôpital Albert Michallon, Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

**Mots clés:** immunothérapie, CTLA4, PD-1, PD-L1, insuffisance surrénale, hydrocortisone

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31180-6. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.002. [Epub ahead of print]

### Résumé

L'insuffisance surrénalienne primaire secondaire à un traitement par immunothérapie est rare et ne justifie pas un dépistage systématique pendant le traitement. Elle doit être évoquée devant un tableau clinique et biologique typique, mais aussi devant un tableau fruste avec altération de l'état général et/ou hyponatrémie. Le diagnostic est posé devant une cortisolémie basse, prélevée à toute heure en situation d'urgence ou à 8 h en situation non urgente, associée à un dosage de l'ACTH élevé pour éliminer une origine hypophysaire. Dans un second temps, le dosage des anticorps anti-21 hydroxylase peut être demandé et un déficit en minéralocorticoïdes doit être recherché. Une imagerie est recommandée sans urgence à la recherche d'une «surréalite», d'une atrophie surrénalienne, et pour éliminer un diagnostic différentiel (métastases surrénaliennes). Le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire secondaire à l'immunothérapie est une urgence médicale et nécessite une supplémentation par hydrocortisone adaptée au contexte clinique et biologique. La prise en charge par un endocrinologue est indispensable pour adapter la substitution en hydrocortisone et en fludrocortisone ainsi que pour éduquer le patient et l'oncologue référent aux adaptations de dose. Les données actuelles suggèrent que le traitement de cette insuffisance surrénalienne primaire doit être poursuivi à vie, y compris après l'arrêt de l'immunothérapie. Ce texte ne détaille pas l'insuffisance surrénalienne secondaire, qui est abordée dans l'article sur les complications hypophysaires.

### Épidémiologie

Parmi les nombreux effets secondaires endocriniens des immunothérapies, l'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) ne paraît pas fréquente. Les séries oncologiques décrivent moins de 1 % d'ISP en cas de monothérapie et 4 à 8 % en cas d'association d'immunothérapie [1–3]. Cependant, l'étiologie primaire ou secondaire de l'insuffisance surrénalienne n'est pas précisée, nécessitant d'interpréter ces chiffres avec précaution. A ce jour, il existe seulement 6 cas suffisamment documentés sur le plan hormonal pour affirmer l'existence d'ISP, par opposition aux insuffisances corticotropes qui sont plus fréquemment décrites. On ne peut exclure que des insuffisances corticotropes

secondaires à des hypophysites ou à la prise de corticoïdes soient considérées à tort comme des insuffisances surrénaliennes primaires et reportées comme telles dans les essais publiés en cancérologie (Tableau 1) [4–15]. Le dosage systématique de l'ACTH par les oncologues pourrait permettre de mieux évaluer les fréquences relatives de l'insuffisance surrénalienne primaire ou corticotrope (détaillée dans l'article sur les effets secondaires hypophysaires de l'immunothérapie) secondaires à l'immunothérapie.

Dans les séries oncologiques, la fréquence rapportée de l'ISP ne paraît pas différente entre les diverses molécules utilisées au vu du petit nombre de patients concernés. Le nombre plus important de «cas» décrits en

cas de traitement par anti-CTLA4 comme l'ipilimumab [16] (par rapport aux anti-PD1 comme le pembrolizumab ou le nivolumab [16] pourrait être lié au nombre plus important de publications concernant l'ipilimumab par rapport aux autres molécules immunomodulatrices. La prévalence de l'ISP ne paraît pas significativement différente selon le type de cancer : les 6 observations publiées concernent majoritairement des patients traités pour un mélanome, ce qui peut s'expliquer par la prédominance de publications sur les immunothérapies pour ce primitif en comparaison aux autres cancers. Enfin, un effet dose-dépendant peut être suspecté d'après les données publiées puisque des ISP sont décrites pour l'utilisation de doses d'ipilimumab > 5 mg/kg [5] ou

Tableau 1. Principaux essais cliniques répertoriant des cas d'insuffisance surrénalienne.

	Type d'essai	Molécule(s) Dose	Tumeur primitive	Nb de cas (%)	Précisions	Hypophysite, Hyponatrémie
Yang, 2007 [4]	Phase I	Ipilimumab 3 mg/kg	mRCC	1/61 (1,6)	Métastase sur surrénale unique	2 hypophysites dont 1 avec ACTH élevée
Weber, 2008 [5]	Phase I/II	Ipilimumab 20 mg/kg x 1 ou 5 mg/kg x 4 ou 10 mg/kg x 4	Mélanome	1/88 (1)	NR	NR
Hersh, 2009 [6]	Phase II	Ipilimumab 3 mg/kg x 4	Mélanome	1/74 (1,3)	1 grade 2	NR
Hodi, 2010 [7]	Phase III	Ipilimumab 3 mg/kg x 4	Mélanome	5/511 (1)	3 grades 1-2, 2 grades 3	4 hypophysites, 6 hypopituitarismes
Madan, 2012 [8]	Phase I	Ipilimumab 5 ou 10 mg/kg	mCRPC	3/30 (10)	1 grade 2, 2 grades 3	1 hyponatrémie
Wolchok, 2013 [9]	Phase I	Nivolumab + Ipilimumab Escalade de dose	Mélanome	3/86 (3,4)	2 grades 1-2, 1 grade 3-4	3 hypophysites
Ryder, 2014 [10]	Étude mono- centrique rétrospective	Ipilimumab Variable	Toutes tumeurs	1/256 (0,3)	Métastases surrénales bilatérales	-
Kwon, 2014 [11]	Phase III	Ipilimumab 10 mg/kg x 4	mCRPC	6/393 (2)	4 grades 1-2, 2 grades 3	NR
Postow, 2015 [12]	Phase I	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Mélanome	Ipi + nivo: 6/94 (6,4) Ipi seul: 2/46 (2,2)	5 grades 1-2/ 1 grade 3-4, 1 grade 1-2, 1 grade 3-4	10 hypophysites, 3 hypophysites
Rizvi, 2015 [13]	Phase II	Nivolumab 3 mg/kg /2W	NSCLC	1/117 (1)	1 grade 3-4, 1 arrêt	1 hyponatrémie
Herbst, 2016 [14]	Phase II/III	Pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg /3W	NSCLC	2 mg/kg: 2/339 (1) 10mg/kg: 3/343 (1)	4 grades 1-2, 1 grade 3-5	2 hypophysites
Gulley, 2017 [15]	Phase I	Avelumab 10 mg/kg /2W	NSCLC	2/184 (1)	2 grades 1-2, 1 arrêt	1 hyponatrémie grade 3

en cas de fortes doses de pembrolizumab [6]. D'après les données publiées ce jour, les molécules qui ont déjà entraîné une insuffisance surrénalienne primaire immuno-induite prouvée sont l'ipilimumab, le pembrolizumab et le nivolumab.

### Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu. Des anticorps anti-surrénaux ont été détectés chez 2 patients [17,18]. Certaines publications mentionnent un aspect morphologique de « surrénalite » (inflammation des surrénales) [19,20]. Le

TEP-FDG montre un hypermétabolisme uniforme des 2 surrénales [19,21]. Une atrophie surrénalienne, semblable à celle observée en cas de maladie d'Addison, a également été décrite chez une patiente [17]. Le caractère définitif de l'insuffisance surrénalienne décrit dans ces cas cliniques est compatible avec une destruction surrénalienne par un mécanisme auto-immun favorisé par l'immunothérapie. Dans les séries oncologiques rapportant des insuffisances surrénaliennes primaires, la recherche des anticorps anti-surrénaux et l'aspect morphologique des surrénales ne sont pas précisés.

### Diagnostic

#### Diagnostic positif

Il n'y a pas de spécificité clinique aux ISP induites par l'immunothérapie. Deux situations cliniques sont décrites : un tableau aigu typique [18] ou un tableau subaigu plus progressif et plus difficile à diagnostiquer sur ce terrain avec traitement anti-cancéreux potentiellement toxique [21]. Le délai médian d'apparition paraît très variable [3] : 4,3 mois pour nivolumab ; 2,5 mois pour l'avelumab ; < 5 mois dans 4 cas rapportés (Tableau 2). L'ISP peut également survenir à distance de l'arrêt de

**Tableau 2.** Cas cliniques décrivant des insuffisances surrénaliennes primaires lors de l'immunothérapie.

	Bacanovic [19]	Min [20]	Trainer [21]	Paepegaey [18]	Hescot [17]
<b>Médicament</b>	Ipilimumab	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab
<b>Indication</b>	Mélanome choroïdien	Mélanome	Mélanome	Mélanome choroïdien	Carcinome cervical à cellules squameuses
<b>Age au diagnostic</b>	79 ans	56 ans	45 ans	55 ans	33 ans
<b>Présentation clinique et biologique</b>	Asymptomatique	Asthénie et céphalées (hypophysite concomitante)	Asthénie, hyponatrémie isolée	Insuffisance surrénale aiguë, hyponatrémie, insuffisance rénale aiguë	Insuffisance surrénale aiguë, hyponatrémie, insuffisance rénale aiguë
<b>Présentation hormonale</b>	Non précisé	ACTH bas, cortisol bas, pas de réponse du cortisol et de l'aldostérone au Synacthène®	Cortisol bas, pas de réponse du cortisol et au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse	Cortisol bas, pas de réponse du cortisol et au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse, anticorps anti-21 hydroxylase positifs	Cortisol bas, pas de réponse au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse, anticorps anti-21 hydroxylase positifs
<b>Délai entre l'initiation du traitement et l'effet secondaire</b>	3 mois, 1 mois après l'arrêt du traitement	4 mois	2 mois	10 mois, 1 mois après l'arrêt du traitement	5 mois
<b>Toxicité associée</b>	Non précisé	Hypophysite concomitante	Non précisé	Thyroïdite préalable	Thyroïdite préalable
<b>Évaluation RECIST concomitante</b>	Non précisé	Non précisé	Réponse complète	Non précisé	Réponse partielle
<b>Suivi</b>	Non précisé	Non précisé	1 an : insuffisance surrénale persistante	Non précisé	1 an : insuffisance surrénale persistante

l'immunothérapie comme décrit pour le pembrolizumab [18]. L'association d'une insuffisance surrénalienne primaire avec une autre toxicité endocrinienne est possible puisque 2 patients présentaient également une thyroïdite [17,18] et une autre patiente une hypophysite [20]. Dans tous les cas, la prise antérieure de corticoïdes (potentiellement responsable d'une insuffisance corticotrope iatrogène pré-existante) et le facteur déclenchant éventuel doivent être recherchés.

**R1** : le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire chez un patient traité par immunothérapie anti-cancéreuse doit être évoqué devant :

- un tableau clinique aigu évocateur (asthénie, perte de poids, déshydratation, hypotension, fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, crampes et douleurs musculaires),

- un tableau clinique fruste d'altération de l'état général avec hyponatrémie,
- plus rarement une hyponatrémie ou une hyperkaliémie isolée.

En cas de tableau aigu d'ISP, les signes cliniques apparaissent en quelques heures ou quelques jours et peuvent être associés à un facteur déclenchant comme une infection. Les patients peuvent présenter une asthénie, une fatigabilité inhabituelle, une anorexie, des nausées ou des vomissements, des diarrhées, parfois des douleurs abdominales généralement diffuses, une hypotension artérielle orthostatique ou inhabituelle, une tachycardie, des signes de déshydratation, une hyperthermie modérée, des douleurs diffuses (crampes). Les signes sont comparables à ceux d'une ISP non iatrogène. Parmi les signes de gravité, on retrouve l'hypotension artérielle, la tachycardie, les troubles de la conscience, les troubles neurologiques (confusion ou

agitation). Il faut prélever en urgence au minimum une cortisolémie (quelle que soit l'heure) avant de traiter rapidement le patient par hydrocortisone sans attendre les résultats [22]. Une cortisolémie > 500 nmol/L quelle que soit l'heure élimine le diagnostic a posteriori.

**R2** : en situation d'urgence, en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par immunothérapie nous recommandons :

- de prélever immédiatement la cortisolémie et si possible l'ACTH quelle que soit l'heure,
- puis de débiter sans attendre les résultats une supplémentation par hydrocortisone.

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne sera éliminé ensuite si la cortisolémie était > 500 nmol/L quelle que soit l'heure. Ce seuil doit être considéré avec prudence et discuté en fonction des kits de dosage utilisés.

En cas de tableau fruste du fait d'une insuffisance surrénalienne d'apparition très progressive, les signes cliniques sont parfois aspécifiques avec une altération de l'état général isolée, perte de poids, diarrhées isolées ou une confusion. Le diagnostic est alors plus difficile à évoquer. Sur le plan biologique, l'ISP est habituellement associée à une hyponatrémie (perte de sel liée au déficit minéralocorticoïde et sécrétion inappropriée d'ADH), une hyperkaliémie, une glycémie basse, une acidose métabolique et une insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypovolémie. Une anémie normocytaire normochrome, une lymphocytose et une hyperéosinophilie peuvent également être observées. Certains patients avec tableau clinique fruste présentent une hyponatrémie isolée. Lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est évoqué en l'absence d'urgence clinico-biologique, une cortisolémie à 8 h est indiquée en première intention [22]. Si le cortisol à 8 h est bas ( $<$  norme inférieure du laboratoire;  $<$  138 nmol/L (5  $\mu$ g/dL) en général), le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé. Si le cortisol à 8 h est entre 138 et 500 nmol/L (entre 5 et 18  $\mu$ g/dL), il faut compléter le bilan par un test dynamique de stimulation de la sécrétion cortisolique comme le test au Synacthène 250  $\mu$ g. Un taux d'ACTH  $>$  100 pg/mL en présence d'une cortisolémie normale est également très évocateur. Le dosage plasmatique de l'aldostérone et de la rénine est réalisé en 2<sup>e</sup> intention par l'endocrinologue pour rechercher un déficit en minéralocorticoïdes.

**R3** : en situation non urgente, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire est confirmé par une cortisolémie à 8 heures  $<$  138 nmol/L (5  $\mu$ g/dL) et un dosage plasmatique d'ACTH élevé. Si le cortisol à 8 h est entre 138 et 500 nmol/L (5-18  $\mu$ g/dL), un test de stimulation comme le test au Synacthène 250  $\mu$ g est réalisé en 2<sup>e</sup> intention pour rechercher une insuffisance surrénalienne « latente ». Si la cortisolémie au cours du test est  $<$  500 nmol/L (18  $\mu$ g/dL), le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est confirmé.

Ces seuils doivent être considérés avec prudence et discutés en fonction des kits de dosage utilisés.

#### Diagnostic étiologique

L'étiologie primaire ou secondaire de l'insuffisance surrénalienne est déterminée par le dosage d'ACTH. En cas d'ISP, le dosage des anticorps anti-21 hydroxylase doit être réalisé à la recherche d'une cause auto-immune. En cas d'imagerie abdominale antérieure (réalisée dans le cadre du suivi du cancer) datant de plus de 3 mois, un scanner surrénalien devra être effectué à la recherche d'une variation morphologique des surrénales (tableau morphologique de « surrénalite » ou atrophie des surrénales) afin d'éliminer le diagnostic différentiel de métastases surrénaliennes bilatérales ou de tuberculose.

**R4** : en cas de diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire chez un patient traité par immunothérapie, nous recommandons :

- la réalisation d'un dosage des anticorps anti-21 hydroxylase,
- la réalisation d'un scanner surrénalien sans urgence en cas d'imagerie abdominale antérieure datant de plus de 3 mois pour éliminer une autre étiologie (métastases surrénaliennes, infection, nécrose hémorragique bilatérale des surrénales ou granulomatose).

#### Traitement

##### Traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale : il faut débiter l'hydrocortisone sans attendre un avis endocrinologique ou le résultat de la cortisolémie aux urgences. Le traitement comprend une administration par voie veineuse, ou à défaut intramusculaire ou sous-cutanée d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg associée à une réhydratation intraveineuse (incluant éventuellement

du sérum glucosé en cas d'hypoglycémie associée) et à l'administration de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse continue durant les 24 h suivantes [23]. Une fois le patient stabilisé, puis amélioré cliniquement, une diminution progressive des doses ainsi qu'un relais per os sera réalisé. Le traitement d'un facteur déclenchant éventuel (une infection virale ou bactérienne par exemple), doit être réalisé.

**R5** : en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par immunothérapie, il est recommandé d'injecter 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, ou à défaut par voie intra-musculaire ou sous-cutanée et d'instaurer une perfusion continue sur 24 h de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et une réhydratation (comme pour une insuffisance surrénalienne aiguë non liée à l'immunothérapie). Dès amélioration de la symptomatologie clinique et biologique, un relais par hydrocortisone per os sera rapidement effectué à raison de 60 mg par 24 heures puis, en l'absence de contexte pathologique aigu, à une dose de 15 à 30 mg par 24 h. Un traitement par fludrocortisone 50  $\mu$ g/jour pourra être débuté, à adapter secondairement par l'endocrinologue.

**R6** : en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'immunothérapie peut être reportée, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiquée. L'immunothérapie peut être ré-introduite aux doses habituelles dès que le patient est correctement substitué par l'hydrocortisone et stabilisé sur le plan clinique et biologique (ionogramme sanguin).

##### Traitement de l'insuffisance surrénalienne chronique

Le traitement au long cours de l'insuffisance surrénalienne primaire ne diffère pas de la prise en charge habituelle recommandée en cas de maladie d'Addison [24]. Il com-

prend de l'hydrocortisone (dose nécessaire de l'ordre de  $9,9 \pm 2,2$  mg/m<sup>2</sup>/jour, soit 20 à 30 mg en 2 à 3 prises par jour) et de la fludrocortisone (dose moyenne de 100 µg par jour). Le patient doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique. La spécificité à prendre en compte est celle du terrain : patients avec comorbidités oncologiques et risque de toxicité des traitements anti-cancéreux. Leurs besoins de base en hydrocortisone peuvent être augmentés par rapport aux besoins de patients addisoniens sans autre comorbidité associée et seront évalués au cas par cas. L'adaptation de la dose d'hydrocortisone et de fludrocortisone sera fonction de l'état clinique : état général ; TA ; nausées ; vomissements ; diarrhées ; gêne abdominale ; mais aussi de la natrémie, la kaliémie et la fonction rénale. Le risque de décompensation aiguë est particulièrement important chez ces patients exposés à un risque majoré d'infection, de diarrhée, de chirurgie ou toute autre situation de « stress médical » avec un diagnostic d'insuffisance surrénalienne aiguë plus difficile compte tenu du caractère peu spécifique des symptômes. Le traitement par hydrocortisone sera administré à vie et l'éducation du patient par un endocrinologue est nécessaire, y compris dans le contexte oncologique, quelle que soit l'espérance de vie du patient. La formation des équipes d'oncologie à la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne est indispensable pour prévenir le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë (en particulier en cas de vomissements). Une supplémentation systématique par DHEA ne paraît pas indiquée et sera discutée par l'endocrinologue. Les recommandations pour la prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont similaires à celles proposées pour tout patient avec une insuffisance surrénalienne.

**R7** : en cas d'insuffisance surrénalienne primaire connue chez un patient traité par immunothérapie, la dose quotidienne d'hydrocortisone sera de 15 à 30 mg/jour, à adapter en fonction des paramètres cliniques et biologiques et en fonction de l'état général du patient. A ces doses-là, la substitution n'est pas immunosuppressive.

Une supplémentation par fludrocortisone sera adaptée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie et éventuellement de la rénine plasmatique. Le patient doit être suivi par un endocrinologue pour établir une surveillance au long cours et pour dispenser une éducation thérapeutique axée sur la prévention des épisodes aigus. Les modalités d'adaptation de l'hydrocortisone en cas d'évènement médical aigu doivent également être expliquées à l'oncologue référent du patient.

### Surveillance

#### Avant et pendant l'immunothérapie

Il n'y a pas assez de données pour recommander une cortisolémie systématique à 8 h avant ou pendant l'immunothérapie compte tenu de la rareté actuelle de l'ISP. Il n'y a pas d'indication à un dosage systématique des anticorps anti-21 hydroxylase avant l'immunothérapie compte tenu de la rareté de l'insuffisance surrénalienne primaire. Les rares données publiées suggèrent qu'une insuffisance surrénalienne primaire immuno-induite peut apparaître pendant ou après la fin de l'immunothérapie.

**R8** : compte tenu de la rareté de cette atteinte, il n'y a pas d'indication à dépister de manière systématique, avant et au cours de l'immunothérapie, une insuffisance surrénalienne primaire, en dehors de la présence de symptômes d'appels évocateurs.

#### Après le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne primaire

L'insuffisance surrénalienne primaire paraît définitive dans les limites du faible nombre de cas rapportés avec un recul maximal de 1 an [21].

**R9** : les données disponibles à ce jour suggèrent que le traitement substitutif doit être poursuivi à vie.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Lefevre, le Pr Reznik, le Pr Tabarin, et le Dr Guignat que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**M. Haissaguerre, S. Hescot, J. Bertherat, O. Chabre**  
magalie.haissaguerre@chu-bordeaux.fr

### RÉFÉRENCES

- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173-82.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
- Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:T331-47.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30:825-30.
- Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; 26:5950-56.
- Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011; 29:489-98.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
- Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13:501-508.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
- Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:700-712.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:257-65.
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer

(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016; 387:1540-50.

15. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:599-610.

16. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl* 2016; 12:413-25.

17. Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, et al. Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare,

persistent and potentially lethal side-effect. *Eur J Cancer* 2018; 97:57-58.

18. Paepegaey A-C, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc* 2017; 1:646-49.

19. Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-Induced Adrenalitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015; 40:e518-519.

20. Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:e15.

21. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016. pii: 16-0108.

22. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol* 2017; 78:495-511.

23. Cortet C, Barat P, Zenaty D, et al. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol* 2017; 78:535-43.

24. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, et al. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol* 2017; 78:525-34.

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

## Avis d'experts sur les complications hypophysaires des immunothérapies\*

Claire Briet<sup>1</sup>, Frédérique Albarel<sup>2</sup>, Emmanuelle Kuhn<sup>3</sup>, Emilie Merlen<sup>4</sup>, Philippe Chanson<sup>3</sup>, Christine Cortet<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut MITOVASC, INSERM U1083, Université d'Angers et Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire, Angers

<sup>2</sup> Inserm, Aix-Marseille Université U1251, Marseille Medical Genetics (MMG), et service d'endocrinologie, Hôpital de la Conception, AP-HM, Centre de Référence des Maladies Rares de l'hypophyse HYPO, Marseille

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse (HYPO) et UMR S-1185 Faculté de Médecine Paris-Sud, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre

<sup>4</sup> CHRU de Lille - Hopital Huriez, Service d'Endocrinologie

**Mots clés:** immunothérapie, hypophyse, complications, hypophysite, consensus, effets secondaires hypophysaires

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31186-7. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.008. [Epub ahead of print]

### Résumé

L'hypophysite est une toxicité endocrinienne fréquente des immunothérapies. Sa prévalence est plus élevée avec les anticorps anti-CTLA4 (4-20%) ou en association avec les anti-PD1 (8%). Le diagnostic d'hypophysite est un diagnostic de présomption et doit être évoqué devant des symptômes cliniques peu spécifiques (le plus fréquemment céphalées et asthénie) et/ou une hyponatrémie et/ou la présence d'au moins un déficit hypophysaire et/ou une imagerie anormale. La présence de troubles visuels ou d'un syndrome polyuro-polydipsique sont exceptionnels. Les déficits retrouvés sont, par ordre de fréquence, thyroïdienne (86-100%), gonadotrope (85 à 100%) et corticotrope (50 à 73%), tandis qu'une insuffisance somatotrope ou une prolactine anormale sont plus rarement retrouvées. L'IRM hypophysaire avec injection de gadolinium, faite à la phase aiguë, montre de façon inconstante une augmentation modérée du volume hypophysaire et permet d'éliminer un diagnostic différentiel. La prise en charge nécessite de façon systématique et en urgence la supplémentation de l'insuffisance corticotrope selon les modalités habituelles, alors que le traitement des autres déficits dépendra de la clinique et de l'évolution. Si les déficits thyroïdiens et gonadotropes récupèrent le plus souvent, l'insuffisance corticotrope persiste à long terme justifiant une éducation et un suivi régulier en consultation spécialisée d'Endocrinologie. La survenue d'une hypophysite ne contre-indique pas la poursuite de l'immunothérapie.

### Épidémiologie

L'hypophysite secondaire à une immunothérapie anti-tumorale survient préférentiellement chez l'homme après 60 ans (77% des cas, avec un risque 2 à 5 fois plus important que chez la femme) [1, 5]. Sa prévalence dépend de la molécule utilisée: ainsi, 4-20% des patients présentent une hypophysite sous Ipilimumab en monothérapie, vs. 0,6% sous Nivolumab et 0,7% sous Pembrolizumab [6]. En cas d'association Ipilimumab/ Nivolumab le

taux d'hypophysite s'élève à environ 8% tous grades confondus. Il existe aussi une dose-dépendance pour l'Ipilimumab [6] puisque la prévalence est de 17% à la dose de 10mg/kg vs 13% à la posologie de 5mg/kg et 8% sous 3mg/kg. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'effet de dose cumulative de l'Ipilimumab [1]. Lorsque l'Ipilimumab (3 mg/kg) est associé à une vaccination (*modified HLA-A\*0201-restricted peptides*), l'incidence s'élève à 9% [6]. Enfin, l'incidence dépend aussi de l'inclusion de critères cliniques dans la

définition de l'hypophysite: des formes asymptomatiques ont été ainsi rapportées (45% des formes décrites dans l'étude de Scott et al), à l'occasion de surveillance par imagerie systématique [2].

Le délai de survenue de l'hypophysite varie en fonction de la molécule. Il est très précoce en cas de traitements combinés (30 jours en moyenne) [2], se situe entre 2 et 3 mois (4 semaines à 19 mois) sous anti-CTLA4 [2, 3, 7-9], et entre 3 et 5 mois sous anti-PD-1/PD-L1 [6, 10]. Certains auteurs avaient relevé l'absence de survenue

d'hypophysite en cas d'association à une chimiothérapie (concomitante) ou à une radiothérapie cérébrale [11–13] mais ces données restent débattues [2].

### Mécanismes physiopathologiques

Iwama et collègues ont utilisé un modèle murin d'hypophysite secondaire à des injections répétées d'anti-CTLA4 et ont décrit le développement d'une infiltration du tissu hypophysaire par des lymphocytes ainsi que la présence d'anticorps anti-hypophyse dans la circulation. Les mêmes auteurs ont également étudié la prévalence de ces anticorps anti-hypophyse dans une cohorte de 20 patients traités par Ipilimumab pour un mélanome ou un cancer de la prostate à un stade avancé; sept ont présenté une hypophysite et tous avaient des anticorps circulants au moment du diagnostic d'hypophysite alors que le titre d'anticorps était négatif avant le début de l'immunothérapie. Aucun anticorps n'a été objectivé chez les 13 autres patients. Ces anticorps étaient dirigés préférentiellement contre les cellules thyroïdes, gonadotropes à FSH et corticotropes, d'où l'hypothèse que l'injection d'anti CTLA4 pourrait causer une toxicité hypophysaire si l'anticorps se lie à une molécule CTLA4 naturellement exprimée sur les cellules endocrines hypophysaires [14]. L'antigène CTLA4 est en effet exprimé dans les cellules hypophysaires normales et adénomateuses [15, 16]. L'expression de PD-L1 a été analysée sur 48 adénomes hypophysaires. Il a été mis en évidence une expression de PD-L1 et un infiltrat lymphocytaire dans les adénomes hypophysaires en particulier dans les adénomes lactotrope et somatotrope [16, 17] (alors qu'il n'existe pas de données pour les antigènes PD-1). Ces cellules sont le site d'une activation de la voie classique du complément avec le dépôt de composants C3, C3d et C4d et d'une cascade inflammatoire comme celle observée dans l'hypersensibilité de type 2. La liaison directe de l'Ipilimumab aux cellules de l'anté-hypophyse pourrait ainsi activer une cyto-toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps [18, 19]. L'implication de l'activation du com-

plément pourrait expliquer en partie la différence de prévalence d'hypophysite entre les différentes molécules utilisées: ainsi, l'Ipilimumab est un anticorps monoclonal de type IgG1, alors que le Tremelimumab est un anticorps de type IgG2; ces deux sous-classes d'immunoglobuline G peuvent activer la voie classique du complément et une cyto-toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Par contre, le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps de type IgG4 dirigés contre PD-1, et ils ne peuvent pas activer la voie classique du complément [20, 21].

### Diagnostic

Le diagnostic d'hypophysite est un diagnostic de « présomption », puisqu'il n'y aura pas d'analyse anatomopathologique finale du tissu hypophysaire, en l'absence d'indication chirurgicale [22, 23].

Le diagnostic repose donc sur :

- l'association de signes cliniques évocateurs (en rapport avec le syndrome tumoral ou les déficits hormonaux)
- et/ou une hyponatrémie et des anomalies hormonales objectivées
- et/ou des anomalies évocatrices d'hypophysite à l'imagerie hypophysaire [23, 24].

Les signes cliniques sont peu spécifiques; les plus fréquemment retrouvés sont les céphalées et l'asthénie profonde. Les troubles visuels ou la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique sont exceptionnels [1, 3, 7, 9, 15, 25]. La symptomatologie est souvent plus marquée en cas d'association anti-CTLA4 et anti-PD-1 [4]. Les déficits hormonaux, souvent multiples au diagnostic, sont associés à une hyponatrémie (décrite entre 113 et 134 mEq/L) dans 47 à 50 % des cas, plus volontiers chez les patients qui présentent des métastases cérébrales [1,4,6]. Très fréquemment, on trouve un déficit thyroïdienne (86-100%), gonadotrope (85 à 100%) et corticotrope (50 à 73%). Cependant, en cas de forte suspicion clinique, et de testostérone totale normale, compte tenu de l'état de dénutrition de ces patients, il peut être nécessaire de faire un dosage complémentaire de testostérone biodisponible ou de TeBG. Le déficit

thyroïdienne peut être précédé d'une diminution précoce et progressive de la TSH sur plusieurs semaines, avant l'apparition de signes clinico-biologiques et radiologiques d'hypophysite [15, 26]. Une insuffisance somatotrope ou des anomalies de la prolactine (hyperprolactinémie ou prolactine effondrée) sont plus rarement trouvées [6]. Le diabète insipide est rare: deux cas ont été rapportés après Ipilimumab (un diabète insipide partiel permanent et un réversible après arrêt de l'immunothérapie) [7, 27], un cas après 3 mois de traitement par Avelumab (anti-PD-L1), résolutif 6 semaines après arrêt du traitement chez un patient sans autre déficit hypophysaire ni signe d'hypophysite à l'IRM [28], et un cas sous traitement combiné Ipilimumab+Nivolumab [29]. L'apparition de ces déficits peut également se faire progressivement après le diagnostic, justifiant une surveillance régulière du bilan hormonal, notamment de l'axe corticotrope après la survenue de l'hypophysite [1–4]. Un hypercortisolisme transitoire ACTH-dépendant précédant une insuffisance corticotrope a été rapporté chez une patiente traitée par l'association Ipilimumab et Nivolumab [30].

L'IRM avec injection de gadolinium centrée sur l'hypophyse est l'examen d'imagerie le plus sensible pour le diagnostic. De façon inconstante (30-100%), elle montre un aspect d'hypophysite lymphocytaire, avec une augmentation modérée du volume hypophysaire (aspect convexe, en « toit de pagode »), un réhaussement intense de la glande hypophysaire après injection de gadolinium, pouvant être hétérogène, avec parfois un élargissement de la tige pituitaire [2, 4, 6]. Les modifications IRM peuvent être modérées et parfois seulement identifiées si l'on compare les clichés à une IRM antérieure [2]. L'IRM permet également d'éliminer une pathologie autre dans ce contexte tumoral (métastase, pathologie infectieuse, apoplexie, adénome hypophysaire, pathologie infiltrative...) [8].

**R1** : le diagnostic d'hypophysite sous immunothérapie doit être évoqué devant des symptômes cliniques

évocateurs (le plus fréquemment céphalées, asthénie) et/ou une hyponatémie et/ou la présence d'au moins un déficit hypophysaire et/ou une imagerie hypophysaire anormale.

**R2** : il n'y a pas d'indication à confirmer histologiquement par une biopsie chirurgicale le diagnostic d'hypophysite sous immunothérapie en l'absence d'argument pour une autre pathologie hypophysaire telle qu'une métastase.

**R3** : en cas de suspicion d'hypophysite, nous recommandons :

- de réaliser un ionogramme sanguin,
- de réaliser un bilan hormonal inculant :
  - T4L (et TSH du fait du risque d'atteinte thyroïdienne sous immunothérapie),
  - cortisolémie et ACTH (contexte de rares cas d'insuffisance surrénalienne primaire décrits) à 8 h (sauf situation aiguë, cf R6) en l'absence de traitement par glucocorticoïde de synthèse, avec réalisation de tests dynamiques en fonction des résultats,
  - LH, FSH et oestradiol chez la femme non ménopausée sans contraception orale en cas de troubles menstruels ou FSH chez la femme ménopausée ; LH, FSH et testostérone totale chez l'homme,
  - prolactinémie.

L'ensemble de ces résultats biologiques devra être interprété en fonction du contexte (patient traité pour une pathologie maligne, polymédicamenté) et comparé au bilan hormonal initial (cf recommandation R10) :

- rechercher cliniquement et de façon systématique un syndrome polyuro-polydipsique (de rares cas de diabète insipide ayant été décrits),

diabète insipide ayant été décrits),

- il n'y a pas lieu de rechercher un déficit somatotrope,
- réaliser une IRM centrée sur l'hypophyse avec injection de gadolinium, idéalement en phase aiguë, dans un but de confirmation diagnostique et d'élimination des diagnostics différentiels (notamment une métastase hypophysaire). Une IRM normale n'élimine pas le diagnostic.

En cas d'anomalie IRM évocatrice d'hypophysite accompagnée ou non de symptômes cliniques (céphalées violentes et brutales, exacerbation de céphalées préexistantes), sans déficit hypophysaire, une surveillance rapprochée du bilan hormonal sera mise en place, les symptômes cliniques et les déficits hypophysaires pouvant apparaître dans un second temps [1, 2, 4, 14].

**R4** : en cas d'IRM évocatrice d'une hypophysite mais en l'absence de déficit hypophysaire, une surveillance biologique rapprochée de la cortisolémie à 8 h (hebdomadaire pendant 1 mois puis reprise du suivi habituel cf R11) devra être mise en place. La réalisation d'un test dynamique évaluant la fonction corticotrope dépend des valeurs de la cortisolémie à 8 h et de l'état clinique du patient.

### Traitement

La question du traitement par corticothérapie à forte dose (per os ou IV), en phase aiguë des hypophysites secondaires au traitement par immunothérapie est très débattue. En effet, les études ne semblent pas mettre en évidence de bénéfice formel sur l'évolution de l'hypophysite à court terme (notamment l'infiltration hypophysaire) ou à plus long terme (récupération des différents axes hypophysaires) [5, 9, 25]. Ce traitement s'oppose par ailleurs à l'effet anti tumoral de l'immunothérapie, et peut même être à l'origine d'effets secondaires nécessitant une hospitalisa-

tion (déséquilibre glycémique majeur ou insuffisance corticotrope aiguë suite à la décroissance rapide de cette corticothérapie) [31]. Le traitement par glucocorticoïdes à forte dose, en phase aiguë, des hypophysites post immunothérapie n'est donc pas recommandé de façon systématique. En revanche, il peut être proposé chez les patients présentant des céphalées majeures, des troubles visuels ou d'autres effets secondaires auto-immuns justifiant un tel traitement [3, 31, 32].

**R5** : en cas d'hypophysite avérée, nous ne recommandons pas l'utilisation systématique de glucocorticoïdes de synthèse à fortes doses. Ce traitement peut être proposé à visée symptomatique en cas de céphalées majeures ne cédant pas aux antalgiques usuels et/ou de troubles visuels.

En cas de déficit corticotrope aigu, il faudra instaurer en urgence un traitement par hydrocortisone, (100 mg IV, IM ou SC puis 100 mg IV /24h en perfusion continue) avec une hydratation par du sérum physiologique en cas de déshydratation, hypotension et/ou troubles digestifs. Après correction des troubles cliniques et hydroélectriques, un traitement par 60 mg d'hydrocortisone *per os* en 3 prises sera initié, avec diminution progressive des doses jusqu'à 15 à 20 mg /jour à adapter à la clinique, la biologie et aux besoins du patient (situation d'hospitalisation, stress, fatigue...) [33]. Les cas de récupération de l'axe corticotrope étant exceptionnels, une éducation du patient et de l'oncologue concernant l'adaptation de la posologie d'hydrocortisone et l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone en cas d'urgence ou d'événement intercurrent est nécessaire [1, 3, 25, 32, 34, 35].

**R6** : en cas de suspicion d'insuffisance corticotrope aiguë chez un patient traité par immunothérapie le dosage de cortisol plasmatique est réalisé en urgence quelle que soit l'heure et il est recommandé d'injecter 100 mg

d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous cutanée, puis d'instaurer une perfusion continue sur 24h de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone (comme pour une insuffisance corticotrope aiguë non liée à l'immunothérapie), sans attendre les résultats des dosages de cortisol et d'ACTH. Dès l'amélioration de la symptomatologie clinique et de la biologie, un relais par hydrocortisone per os sera réalisé à la dose de 60 mg par 24 heures répartie en 3 prises, à diminuer ensuite progressivement jusqu'à dose substitutive.

**R7 :** en cas de déficit corticotrope chronique chez un patient traité par immunothérapie, la dose quotidienne d'hydrocortisone sera de 15 à 20 mg/jour (répartie en 2 à 3 prises par jour), à adapter en fonction des paramètres cliniques. Le patient doit être suivi par un endocrinologue pour l'éducation thérapeutique. Les modalités d'adaptation de l'hydrocortisone en cas d'évènement médical aigu doivent également être expliquées à l'oncologue référent du patient.

En cas de déficit thyroïdienne et gonadotrope, l'instauration d'un traitement est moins urgente, la récupération des axes thyroïdienne et gonadotrope étant habituelle, dans les mois suivant une hypophysite secondaire à l'Ipilimumab [1, 2, 4, 6]. En cas de déficit thyroïdienne, une surveillance biologique sera mise en place et un traitement sera envisagé en cas d'aggravation ou de déficit persistant à 1 mois du diagnostic [2, 6]. L'instauration d'un traitement par lévothyroxine (1 à 1,6 µg/kg à discuter en fonction des comorbidités) peut également être discutée d'emblée en cas de déficit profond symptomatique. Pour le déficit gonadotrope, le traitement oestroprogestatif chez la femme de moins de 50 ans ou le

traitement androgénique chez l'homme (en l'absence de contre-indication) sera évalué en fonction de l'évolution du déficit après 3 mois. Les rares cas de diabète insipide seront systématiquement et immédiatement traités. Enfin, en cas de déficit somatotrope, il ne sera pas envisagé de traitement dans le contexte de pathologie tumorale concomitante.

#### R8 :

- en cas de déficit thyroïdienne, l'instauration d'un traitement par lévothyroxine sera discutée au cas par cas, en fonction de la profondeur du déficit, de la tolérance clinique, et/ou de l'évolution clinique et biologique (T4 libre) évalués lors du cycle suivant,
- en cas de déficit gonadotrope, la substitution par oestroprogestatifs chez la femme de moins de 50 ans ou par androgènes chez l'homme sera discutée en fonction de l'évolution du déficit gonadotrope les 3 premiers mois de surveillance en l'absence de contre-indication oncologique,
- le traitement d'un diabète insipide avéré est systématique,
- dans ce contexte oncologique, il ne sera pas réalisé de substitution d'un déficit somatotrope (cf R2).

En cas d'hypophysite, l'immunothérapie peut être poursuivie, après prise en charge adaptée des déficits hormonaux [3, 5, 9, 15, 32]. L'interruption de l'immunothérapie n'a aucun effet sur l'histoire naturelle de l'hypophysite [2]. On ne dispose pas de données dans la littérature sur le sur-risque d'hypophysite que pourrait représenter une pathologie hypophysaire antérieure à l'initiation d'une immunothérapie : chez ces patients, une surveillance rapprochée de l'équilibre hormonal obtenu antérieurement sera nécessaire, et pourra conduire à une réadaptation de la posologie des traitements substitutifs.

**R9 :** l'hypophysite ne constitue pas une contre-indication à la poursuite de l'immunothérapie. Elle peut être décalée lors de la phase aiguë d'une hypophysite symptomatique. L'existence d'une hypophysite secondaire à une première molécule d'immunothérapie (anti-CTLA4 ou anti-PD-1 ou anti-PD-L1) ne contre-indique pas l'utilisation d'une nouvelle molécule d'immunothérapie. L'existence d'un antécédent de pathologie hypophysaire ne contre-indique pas le traitement par immunothérapie. Une adaptation du traitement substitutif peut être nécessaire.

#### Surveillance

##### Avant le début du traitement par immunothérapie

**R10 :** nous recommandons la réalisation systématique d'un ionogramme sanguin, d'un dosage de la cortisolémie à 8h (en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse), de TSH et T4L, LH, FSH et testostérone totale chez l'homme, LH, FSH et oestradiol chez la femme non ménopausée, sans contraception orale, en cas de troubles menstruels, FSH chez la femme ménopausée avant la 1<sup>re</sup> injection d'immunothérapie. Nous ne recommandons pas la réalisation d'une IRM hypophysaire avant de débuter une immunothérapie.

##### Sous immunothérapie

Compte-tenu de la fréquence de l'hypophysite au cours des traitements par immunothérapie, il est recommandé de dépister de façon systématique l'insuffisance corticotrope, thyroïdienne, et gonadotrope. Les signes cliniques d'hypophysite ne sont pas spécifiques et peuvent être secondaires à la pathologie tumorale. Une exploration biologique systématique est donc souhaitable. L'interrogatoire à la recherche d'un syndrome polyuro-polydipsique est suffisant pour le dépistage du diabète insipide, l'atteinte post hypophysaire étant rare dans

l'hypophysite induite par les immunothérapies [36]. La revue de la littérature détaillée dans le paragraphe Épidémiologie (cf supra) permet de conclure que la plupart des hypophysites surviennent dans les 6 premiers mois. L'IRM hypophysaire est réalisée uniquement en cas de déficit hypophysaire. L'altération du champ visuel et la baisse de l'acuité visuelle sont exceptionnelles [14]. Ainsi, un bilan visuel n'est pas recommandé en l'absence de signes cliniques visuels ou en l'absence de compression chiasmatique à l'IRM.

**R11 :** nous recommandons sous immunothérapie la réalisation d'un ionogramme et d'une surveillance clinique et hormonale (cortisol 8h en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse, TSH, T4L, testostérone totale chez l'homme, troubles menstruels chez la femme non ménopausée) à chaque cure pendant les 6 premiers mois. Si le patient est asymptomatique et que le bilan hormonal est normal, la surveillance sera espacée tous les 2 mois pendant 6 mois, puis réalisée en cas de symptômes évocateurs après 12 mois. Nous ne recommandons pas la réalisation d'une IRM hypophysaire systématique au cours du suivi.

#### Après survenue d'une hypophysite

La récupération des déficits hypophysaires est variable ; inversement de nouveaux déficits peuvent apparaître secondairement. Min et al. ont rapporté qu'au terme du suivi de leur cohorte (moyenne 33 mois), la natrémie se normalise dans 92% des cas [2]. Il persiste un déficit corticotrope dans 86 à 100% des cas, alors que seuls 13 à 36% des patients conservent un déficit thyroïdienne et 13 à 53% un déficit gonadotrope [2, 6]. La récupération des déficits corticotrope et gonadotrope survient entre 10 et 15 semaines [2]. En cas d'hypertrophie de l'hypophyse, celle-ci régresse dans 73% des cas [2]. Au vu du principal diagnostic différentiel représenté par la métastase hypophysaire, une nouvelle IRM doit être effectuée 3 mois après le diagnostic : l'ab-

sence d'augmentation de taille de la lésion hypophysaire permettra d'infirmier le diagnostic de métastase.

**R12 :** chez les patients ayant présenté une hypophysite, nous suggérons un suivi clinique et hormonal (bilan anté-hypophysaire à la recherche de nouveaux déficits et adaptation des traitements) à chaque cure pendant 6 mois, puis lors d'une consultation spécialisée tous les 3 mois pendant 6 mois, puis 2 fois par an. Compte tenu de la possibilité d'une récupération fonctionnelle des axes hormonaux, il peut être discuté en fonction de l'état clinique du patient d'effectuer des sevrages des traitements substitutifs à visée gonadotrope ou thyroïdienne sous surveillance spécialisée. Nous recommandons de renouveler l'IRM hypophysaire une fois à 3 mois pour éliminer le diagnostic différentiel de métastase hypophysaire et évaluer l'évolution de l'inflammation hypophysaire.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Delemer, le Pr Desaillood, le Pr Maiter et le Pr Raverot, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**C. Briet, F. Albarel, E. Kuhn, E. Merlen, P. Chanson, C. Cortet**  
Frederique.albarel@ap-hm.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078-85.
2. Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:175-82.
3. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:195-204.
4. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:T331-47.
5. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic

high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21:749-55.

6. Torino F, Barnabei A, Paragiola RM, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R153-164.
7. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13:29-38.
8. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-97.
9. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:331-39.
10. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7-18.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-26.
12. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013; 24:75-83.
13. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:459-65.
14. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6:230ra45.
15. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19:82-92.
16. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget* 2016; 7:76565-76.
17. Wang P-F, Wang T-J, Yang Y-K, et al. The expression profile of PD-L1 and CD8+ lymphocyte in pituitary adenomas indicating for immunotherapy. *J Neurooncol* 2018; 139:89-95.
18. Laurent S, Queirolo P, Boero S, S et al. The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF- $\alpha$  production. *J Transl Med* 2013; 11:108.
19. Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:6140-45.
20. Garred P, Michaelsen TE, Aase A. The IgG subclass pattern of complement activation depends on epitope density and antibody and complement concentration. *Scand J Immunol* 1989; 30:379-82.
21. Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. Specificity and affinity of human Fc $\gamma$  receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 2009; 113:3716-25.
22. Carmichael JD. Update on the diagnosis and

management of hypophysitis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:314-21.

23. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, et al. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev* 2008;7:631-37.

24. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:412-16.

25. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.

26. De Sousa SMC, Sheriff N, Tran CH, et al. Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis. *Pituitary* 2018; 21:274-82.

27. Nallapaneni NN, Mourya R, Bhatt VR, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis and uveitis in a patient with metastatic melanoma and a history of ipilimumab-induced skin rash. *J Natl Compr Canc*

*Netw* 2014; 12:1077-81.

28. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:365-69.

29. Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018. pii: 17-0146.

30. Lupu J, Pages C, Laly P, et al. Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination. *Melanoma Res* 2017;27:649-52.

31. Lammert A, Schneider HJ, Bergmann T, et al. Hypophysitis caused by ipilimumab in cancer patients: hormone replacement or immunosuppressive therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121:581-87.

32. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related

Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8:49.

33. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:1-22.

34. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6681-88.

35. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81.

36. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist* 2016;21:1230-40.

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

## Avis d'experts sur les complications métaboliques des immunothérapies\*

Sarra Smati<sup>1</sup>, Perrine Buffier<sup>2</sup>, Benjamin Bouillet<sup>2</sup>, Françoise Archambeaud<sup>3</sup>, Bruno Verges<sup>2</sup>, Bertrand Cariou<sup>1</sup>

<sup>1</sup> L'institut du thorax, Département d'endocrinologie, CHU Nantes

<sup>2</sup> CHU Dijon, Hôpital François Mitterrand, Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

<sup>3</sup> Service de Médecine Interne B – Endocrinologie, Limoges

**Mots clés :** acido-cétose, diabète, immunothérapie, complications métaboliques

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 1. pii: S0003-4266(18)31205-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.011. [Epub ahead of print]

### Résumé

Les immunothérapies provoquent souvent des effets indésirables touchant surtout la peau, le tractus digestif et le système endocrinien. Les effets endocriniens les plus fréquents concernent l'hypophyse et la thyroïde. Des cas de diabètes insulino-requérants auto-immuns ou non (type 1 ou type 1B) ont été rapportés avec les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 utilisés seuls ou en association avec les anti-CTLA4. Ces diabètes sont associés systématiquement à une insulino-pénie brutale conduisant fréquemment à des acidocétoses voire à des diabètes fulminants, imposant une insulinothérapie d'emblée. Cet effet indésirable n'a pas été rapporté jusqu'à présent avec les anti-CTLA4 utilisés en monothérapie.

### Épidémiologie

L'hyperglycémie n'est pas signalée comme possible effet secondaire des anti-PD-L1 dans la plupart des essais de phases de II [1, 2]. Quelques essais cliniques décrivent des cas sporadiques [3–6]. On retrouve dans la littérature principalement des cas isolés rapportés ou des séries de quelques patients décrivant la survenue de diabète chez des patients traités par immunothérapie.

Une étude rétrospective allemande a permis de regrouper 496 patients atteints de mélanomes provenant de 15 centres de soins (Allemands et Suisses) traités par nivolumab ou pembrolizumab (anti PD-1) [7]. Parmi eux, 4 patients (0,8%) ont développé un diabète. Un homme et 2 femmes étaient traités par nivolumab (délai de survenue du diabète respectivement 3 à 6 semaines après le début du traitement) et une femme était traitée par pembrolizumab (diagnostique de diabète 3 semaines après le début du

traitement). Le diagnostic était de survenue brutale avec comme symptômes inauguraux la soif, les vomissements, l'acidocétose avec des taux de glycémie élevés. Pour les 4 patients, il n'y a pas eu de rémission du diabète à l'arrêt de la molécule et ils ont été traités par une insulinothérapie en multi-injections de type basal-bolus.

Une équipe australienne a rapporté une série de 177 patients traités par anti PD-1 ou PD-L1. Parmi eux, un seul patient (homme de 58 ans traité par ipilimumab et pembrolizumab) a développé une acidocétose diabétique 9 semaines après le début du traitement, mais sans anticorps anti GAD, ni IA-2 ni ICA, et avec une HbA1c peu élevée à 6,8% ce qui correspond aux critères du diabète fulminant [8, 9]. L'incidence était donc estimée à 0,6% dans cette population [10]. La revue de Byun et al. regroupe plusieurs essais cliniques dans lesquels l'incidence globale du diabète est estimée à 0,4%, soit 3 patients sur 766 [5]. La même

estimation est rapportée dans la revue de Sznol et al [11]. Enfin, dans une étude récente portant sur 2960 patients traités par immunothérapie, l'incidence du diabète était de 0,9% [12].

### Physiopathologie

Les données expérimentales concernant les mécanismes moléculaires des diabètes survenant sous inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et/ou anti-CTLA4 demeurent très fragmentaires. Des études démontrent que PD-L1 est exprimé dans les îlots pancréatiques et que l'interaction PD-1/PD-L1 semble jouer un rôle dans la protection contre le diabète auto-immun, en inhibant l'activation des lymphocytes T auto-réactifs [13].

Les preuves de l'implication des inhibiteurs de PD-1 dans la survenue du diabète auto-immun ont été apportées avec les modèles de souris NOD (*non obese diabetic*), modèle murin fréquemment utilisé pour

l'étude des diabètes auto-immuns [14]. En effet, la souris NOD développe une insulinite dès 4-5 semaines d'âge, puis une destruction sélective des cellules  $\beta$  et un diabète à partir de 12 semaines d'âge. L'incidence du diabète est de 60 à 80 % chez les femelles et 20 à 30 % chez les mâles à 40 semaines d'âge [15]. Dans le contexte du diabète auto-immun, la molécule PD-1 et son ligand PD-L1 jouent un rôle important dans la régulation de l'activation des lymphocytes T et dans la tolérance périphérique. La physiopathologie précise est encore mal connue, CTLA4 atténue l'activation des cellules T de manière précoce dans la réponse immunitaire [16], tandis que PD-1 inhibe les cellules T à des stades plus tardifs de la réponse immunitaire dans les tissus périphériques [17,18]. De façon intéressante, l'injection d'anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1 a précipité l'apparition du diabète chez la souris NOD, qui est survenu en moyenne quelques jours seulement après l'injection de l'anticorps (à 10 semaines d'âge, respectivement 82,4 % et 76,5 % des femelles NOD ont développé un diabète 6 jours après l'injection d'anticorps anti PD-L1 et anti PD-1 versus 20 % chez les souris NOD contrôles) [14]. Dans cette même étude, aucune souris n'a développé de diabète après l'administration d'anticorps anti CTLA4. Les mêmes résultats ont été obtenus chez les mâles quel que soit l'anticorps (PD-1, PD-L1 ou CTLA4) injecté. L'analyse histologique des pancréas de ces souris a mis en évidence une insulinite destructive massive chez les souris NOD traitées par anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1, alors que les souris NOD contrôles du même âge n'avaient qu'une inflammation minime des îlots pancréatiques. Il n'a pas été montré de lien entre l'apparition d'un diabète et la présence d'auto anticorps anti-insuline.

Enfin, l'hypothèse d'un rôle potentiel d'un microbiote intestinal prédisposant aux effets indésirables auto-immuns est également évoquée comme facteur de risque. Des données précliniques et cliniques préliminaires suggèrent une association entre certaines espèces bactériennes intestinales et le niveau d'efficacité des immunothérapies [19,20]. Deux études rétrospectives suggèrent que les patients

avec une prédominance de *Bacteroidetes phylum* ont un risque diminué de colite induite par l'ipilimumab [21,22]. La physiopathologie n'est pas encore connue, de même, il n'y a pas encore d'études manipulant le microbiote intestinal (régime alimentaire, probiotiques, antibiotiques) afin d'évaluer le retentissement sur l'efficacité et la tolérance des immunothérapies. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider le rôle potentiel du microbiote dans la physiopathologie du diabète induit par les immunothérapies.

### Présentation clinique

Les symptômes classiques d'insulinopénie, caractéristiques du diabète de type 1, (DT1) sont retrouvés, tels que la polyurie, la polydipsie ou l'asthénie [11]. Le diagnostic est confirmé biologiquement par la présence d'une hyperglycémie franche. Dans les formes les plus sévères qui sont majoritaires, le tableau clinique est associé à une acidocétose. Les anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  pancréatiques ne sont pas toujours retrouvés lors du diagnostic. La fonction exocrine du pancréas n'a pas été systématiquement explorée mais il a été récemment rapporté un cas de diabète induit par nivolumab (anti-PD-1) avec à la fois un déficit bi-hormonal (insuline et glucagon) : une insuffisance pancréatique exocrine (baisse asymptomatique de l'élastase fécale) [23].

Parmi les 33 cas rapportés dans la littérature [23-47] on retrouve 14 femmes et 19 hommes atteints de diabète auto-immun après traitement par anticorps anti PD-1/PD-L1. Vingt et un patients (64 %) ont présenté une acidocétose inaugurale et 4 ont présenté une hyperglycémie associée à une hypercétonémie sans acidose. Le diabète était diagnostiqué après un délai médian de 20 semaines après le début du traitement par inhibiteurs de PD-1 ou anti PD-L1 (les cas les plus tardifs sont survenus après 54 mois de traitement) [12]. Les anticorps étaient présents chez 18 patients (55 %) et parmi eux les anticorps anti GAD étaient toujours retrouvés. Parmi les 33 cas, 3 patients avaient un antécédent de diabète pré-existant au traitement par immunothé-

rapie. Deux patients qui avaient un diabète de type 2 préalablement au traitement [26, 42] ont développé une acidocétose associée à la présence d'anticorps anti GAD, le troisième a eu une aggravation de son diabète liée à une pancréatopathie sans acidocétose ni anticorps [39]. Dans l'étude récente rapportant 27 cas de diabète, l'âge médian au diagnostic était de 66 ans, l'acidocétose était rapportée dans 57 % des cas, 42 % des patients présentaient des signes de pancréatite autour de la période du diagnostic. La glycémie moyenne était de 6,53 g/L, l'HbA1c moyenne de 7,95 % et le peptide C était très bas [12].

En pratique pour le diagnostic, nous recommandons la mesure de la glycémie à jeun au moment des premières consultations de suivi oncologique (les 3 premiers mois), de la cétonémie (ou cétonurie) si la glycémie est élevée (> 2,50 g/L). En cas de décompensation cétosique, le patient doit être hospitalisé pour la recherche d'une acidocétose et/ou de troubles hydroélectrolytiques. La mesure de l'HbA1c doit être réalisée en cas de glycémie pathologique. Les anticorps anti-GAD doivent être recherchés en première intention, en cas d'absence, les anticorps anti IA2, anti-insuline et ZnT8 pourront être recherchés. La lipasémie pourra être dosée devant une suspicion de diabète fulminant (acidocétose avec HbA1c normale ou peu élevée). L'imagerie pancréatique n'est pas indiquée en systématique.

**R1** : chez un patient traité par une molécule anti-PD-1 ou PD-L1, la survenue d'un syndrome polyuro-polydipsique, d'un amaigrissement, ou de signes cliniques évoquant une acidocétose doit conduire à la réalisation immédiate d'une glycémie. La mesure de l'HbA1c doit être réalisée en cas de glycémie pathologique. Les anticorps anti-GAD doivent être recherchés en première intention pour établir l'origine auto-immune du diabète. En cas d'absence d'anticorps anti-GAD, les autres anticorps (anti-IA2, anti-ZnT8) pourront être recherchés.

La lipasémie sera dosée en cas d'une présentation clinique de diabète fulminant. L'imagerie pancréatique n'est pas indiquée en systématique.

### Traitement

Tous les patients dont les cas ont été décrits ont été traités par insulinothérapie en multi-injections. L'insulinothérapie sera débutée dans un service spécialisé d'Endocrino-Diabétologie pour l'adaptation des doses d'insuline et la mise en route d'une éducation thérapeutique. Un suivi diabétologique régulier en consultation est recommandé par la suite, avec un objectif d'HbA1c dans un 1<sup>er</sup> temps inférieur à 8,0%. Un homme de 60 ans, traité par pembrolizumab pour un mélanome et ayant déclaré un diabète sur le mode acidocétosique 5 semaines après le début du traitement a été traité par corticothérapie sans effet bénéfique sur son diabète [30]. La corticothérapie n'est pas indiquée. L'immunothérapie sera poursuivie en parallèle de la mise en route de l'insulinothérapie et de la prise en charge du diabète, sauf en cas de situation sévère pour laquelle l'immunothérapie pourra être décalée de quelques jours.

**R2** : compte tenu de la présentation parfois fulminante du diabète induit par les molécules anti-PD-1 ou PD-L1 et l'insulinopénie majeure, nous recommandons l'instauration en urgence d'une insulinothérapie en multi-injections en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, avec une prise en charge et une éducation dans un service spécialisé ou avec le recours d'une équipe mobile de diabétologie. L'objectif d'HbA1c est < 8,0%. Il n'existe pas d'autre traitement du diabète induit par l'immunothérapie.

**R3** : la survenue d'un diabète lors d'un traitement par immunothérapie anti PD-1 ou PD-L1 ne contre-indique pas la poursuite de l'immunothérapie. En cas de situation sévère, l'immunothérapie pourra être décalée de quelques jours.

### Surveillance

#### Surveillance avant traitement

Un dosage de glycémie et d'HbA1c doivent être réalisés avant le début du traitement par anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1 pour rechercher une hyperglycémie préexistante.

**R4** : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun et d'une HbA1c systématiquement avant toute instauration d'une immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1, dans le but de rechercher un diabète préexistant (défini par une glycémie à jeun > 1,26 g/L, et/ou une glycémie > 2 g/L à tout moment de la journée chez un patient polyurique, et/ou une HbA1c  $\geq$  6,5%).

Compte tenu du caractère souvent très brutal du diagnostic (« fulminant-like »), il est important d'éduquer le patient à la reconnaissance des symptômes annonciateurs du diabète (polyuro-polydipsie, vomissements, douleurs abdominales).

**R5** : nous recommandons l'éducation de tout patient devant bénéficier d'un traitement par immunothérapie anti-PD-1 ou PD-L1 aux signes annonciateurs de diabète (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement) ou d'acidocétose (vomissements, troubles digestifs).

#### Pendant le traitement

La surveillance régulière de la glycémie lors des consultations oncologiques est recommandée, même si elle ne permettra pas systématiquement de diagnostiquer ou de prédire la survenue d'un diabète dans l'intervalle, compte tenu de la rapidité d'installation du tableau. En revanche, le diagnostic doit être évoqué au moindre signe clinique évocateur et une glycémie réalisée en urgence.

**R6** : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun lors de chaque

cure les 3 premiers mois, puis tous les 6 mois ou en urgence en cas d'apparition de signe clinique chez les patients traités par immunothérapie anti-PD-1 ou PD-L1.

Il y a peu de données dans la littérature concernant les patients diabétiques avant le début de l'immunothérapie. Néanmoins, nous recommandons un renforcement des surveillances des glycémies capillaires dès l'introduction de l'immunothérapie.

**R7** : en cas de diabète pré-existant au traitement par anti-PD-1/PD-L1, une auto-surveillance glycémique pourra être proposée ou renforcée si elle était déjà pratiquée.

#### En cas d'arrêt de l'immunothérapie

Il n'y a actuellement aucun cas décrit de rémission du diabète à l'arrêt de l'immunothérapie.

**R8** : en raison du caractère définitif du diabète induit, nous recommandons la poursuite du traitement et de la surveillance à l'arrêt de l'immunothérapie.

#### Facteurs prédictifs

Les facteurs de risque de survenue de diabète ne sont pas encore connus. Sur une étude incluant 453 patients traités par ipilimumab pour un mélanome, il n'a pas été retrouvé d'association entre un génotype particulier (locus HLA du complexe majeur d'histocompatibilité) et le risque d'effet indésirable auto-immun [48]. Des études plus larges d'association génomique sont nécessaires pour mieux déterminer la relation entre les facteurs génétiques et la survenue d'effets indésirables d'origine auto-immune [49]. Dans la plupart des cas décrits, les patients pour lesquels la glycémie a pu être évaluée avant le début du traitement étaient euglycémiques. La présence d'une autre atteinte auto-immune n'est pas prédictive

de l'apparition du diabète.

La survenue d'un diabète n'a pas été rapportée jusqu'à présent avec les anti-CTLA4 utilisés en monothérapie [50].

**R9 :** nous ne recommandons pas de surveillance glycémique chez les patients traités par anti-CTLA4 sans association à un anti-PD-1/PD-L1.

### Impact sur le pronostic de la maladie

Aucune étude ne traite de façon spécifique la question du pronostic de la maladie cancéreuse lors de la survenue d'un diabète auto-immun secondaire à une immunothérapie.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Larger, le Pr Thivolet et le Pr Valero, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**S. Smati, P. Buffier, B. Bouillet, F. Archambeaud, B. Verges, B. Cariou**  
sarra\_smati@hotmail.com

### RÉFÉRENCES

- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:257-65.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-1920.
- Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016; 315:1600.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girontra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
- Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330.
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60:190-209.
- Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:36-45.
- Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2014; 5:115-18.
- Scott ES, Long G V, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:175-82.
- Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58:70-76.
- Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 2018; 67:1471-1480.
- Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 2006; 203:883-895.
- Ansari MJI, Salama AD, Chitnis T, et al. The Programmed Death-1 (PD-1) Pathway Regulates Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) Mice. *J Exp Med* 2003; 198:63-69.
- Briet C. Déviation de l'auto-immunité chez la souris NOD invalidée pour la voie ICOS/ICOSL. October 2012. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00849968/>.
- Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996; 183:2533-40.
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Erratum: Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8:793-800.
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *Longo DL, ed. N Engl J Med* 2016; 375:1767-78.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350:1084-1089.
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350:1079-1084.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28:1368-79.
- Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7:10391.
- Marchand L, Thivolet A, Saintigny P, et al. Anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies and the pancreas: A diabetic storm ahead? *Diabetes Care* 2018; 41:638-639.
- Way J, Drakaki A, Drexler A, Freeby M. Anti-PD-L1 therapy and the onset of diabetes mellitus with positive pancreatic autoantibodies. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr-2017-220415.
- Araújo M, Ligeiro D, Costa L, et al. A case of fulminant Type 1 diabetes following anti-PD1 immunotherapy in a genetically susceptible patient. *Immunotherapy* 2017; 9:531-35.
- Alzenaidi AA, Dendy J, Rejjal L. Autoimmune Diabetes Presented with Diabetic Ketoacidosis Induced by Immunotherapy in an Adult with Melanoma. *J La State Med Soc* 2017; 169(2):49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28414668>.
- Gauci M-L, Laly P, Vidal-Trean T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor—retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66:1399-1410.
- Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65:765-767.
- Munakata W, Ohashi K, Yamauchi N, Tobinai K. Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2017; 105:383-386.
- Teramoto Y, Nakamura Y, Asami Y, et al. Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient. *J Dermatol* 2017; 44:605-606.
- Aleksova J, Lau PKH, Soldatos G, McArthur G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2016217454.
- Lowe JR, Perry DJ, Salama AKS, et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4:89.
- Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12:e41-e43.
- Chae YK, Chiec L, Mohindra N, et al. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66:25-32.
- Hickmott L, De La Peña H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-Induced Autoimmune Diabetes: a Case Report and Review of the Literature. *Target Oncol* 2017; 12:235-41.
- Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Reports in Oncol* 2017; 10:897-909.
- Changizadeh PN, Mukkamalla SKR, Armenio VA. Combined checkpoint inhibitor therapy causing diabetic ketoacidosis in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2017; 5:97.
- Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Diabetes Investig* 2017; 8:798-99.
- Matsumura K, Nagasawa K, Oshima Y, et al. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1\*15:02 treated with nivolumab. *J Diabetes Investig* 2018; 9:438-41.
- Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother cancer* 2017; 5:40.
- Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64:765-67.
- Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation

of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38:e55-57.

43. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e137-8.

44. Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):e182-e183. doi:10.2337/dc15-1331

45. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al.

Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 2016; 7:915-918.

46. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239:155-58.

47. Li L, Masood A, Bari S, Yavuz S, Grosbach AB. Autoimmune Diabetes and Thyroiditis Complicating Treatment with Nivolumab. *Case Rep Oncol* 2017;10:230-34.

48. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun*. 2010;10:9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20957980>.

49. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018; 378:158-68.

50. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24:T331-47.

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

## Avis d'experts sur les complications thyroïdiennes des nouvelles thérapies anti-cancéreuses : inhibiteurs de tyrosine kinase\*

Delphine Druil<sup>1</sup>, Frédéric Illouz<sup>2</sup>, Christine Do Cao<sup>3</sup>, Philippe Caron<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinique Endocrinologique, CHU de Nantes, Institut du Thorax

<sup>2</sup> Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Centre de Référence des Maladies Thyroïdiennes Rares, CHU d'Angers

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie, CHRU de Lille, Hôpital Huriez<sup>4</sup> Service de Médecine Interne B – Endocrinologie

<sup>4</sup> TSA 30030, Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Nutrition, CHU de Toulouse, hôpital Larrey

**Mots clés :** inhibiteurs de tyrosine kinase, thyroïde, dysthyroïdies, survie, cancer

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31181-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.003. [Epub ahead of print]

### Résumé

Les atteintes thyroïdiennes sont les endocrinopathies les plus observées au cours d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Une dysthyroïdie survient dans 10 à 80 % des cas (en fonction des critères diagnostiques utilisés). Chez les patients euthyroïdiens et avec une thyroïde en place avant traitement par ITK, une dysthyroïdie survient dans 30 à 40 % des cas, avec une présentation fruste dans la moitié des cas. Il s'agit surtout d'hypothyroïdie, précédée dans 20 à 40 % d'une thyrotoxicose transitoire qui peut passer inaperçue. Le mécanisme physiopathologique serait une thyroïdite lésionnelle « vasculaire » induite par l'effet anti-angiogénique des ITK. Chez les patients traités par lévothyroxine avant traitement par ITK, leurs besoins sont majorés chez 20-60 % d'entre eux. L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne ne doit pas faire interrompre le traitement par ITK. Le traitement sera symptomatique en cas de thyrotoxicose, et une supplémentation par lévothyroxine sera débutée en cas d'hypothyroïdie symptomatique ou de TSH > 10 mUI/L.

Au cours d'un traitement par ITK, la surveillance de la TSH doit être mensuelle (ou en fin de période off = J1 d'un nouveau cycle si le traitement est discontinu) les 6 premiers mois puis tous les 2 à 3 mois ou en présence de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie. Si le patient est déjà traité pour hypothyroïdie, la TSH devra être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

A l'arrêt du traitement par ITK, une rémission de l'hypothyroïdie est possible mais imprévisible, il peut être envisagé un arrêt progressif de la lévothyroxine sous surveillance.

La collaboration entre médecins oncologues et endocrinologues permettra d'améliorer le dépistage et la prise en charge de ces dysfonctions thyroïdiennes afin de mieux accompagner le patient dans son traitement.

### Épidémiologie et physiopathologie

Les effets secondaires thyroïdiens sont fréquents avec l'utilisation de molécules à action inhibitrice des tyrosines kinases (ITK). On décrit 2 types d'effets secondaires thyroïdiens au cours des traitements par ITK : d'une part la survenue de dysthyroïdies chez des patients ayant une

thyroïde en place et d'autre part une majoration des besoins thyroxiniques chez des patients poursuivant un traitement substitutif par la lévothyroxine.

### Risque de dysthyroïdie

L'analyse des données de la littérature donne des incidences variables de dysthyroïdies allant de 10 à 80 % en fonction des

critères diagnostiques utilisés, de l'inclusion ou non des formes frustes et de la disponibilité ou non d'un bilan thyroïdien pré-thérapeutique [1-8]. Cependant, dans la plupart des études récentes, l'incidence de survenue d'une dysthyroïdie au cours d'un traitement par ITK, chez des patients présentant une euthyroïdie avec thyroïde en place avant traitement, est de l'ordre

**Tableau.** ITK et risque de dysthyroïdie (2013, JCEM, MB Lodish)

Risque de dysthyroïdie	ITK
Élevé	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
Modéré	Axitinib, Cabozantinib, Dasatinib, l'Erlotinib, Nilotinib, Pazopanib, Vandetanib
Non décrit	Bosutinib, Crizotinib, Gefitinib, Lapatinib, Ruxolitinib, Vemurafenib

de 30 à 40% dont la moitié de formes frustes (TSH entre 5 et 10 mUI/L) [9, 10]. Il s'agit principalement d'hypothyroïdies survenant le plus souvent d'emblée mais précédées dans 20 à 40% des cas d'une phase de thyrotoxicose transitoire qui peut passer inaperçue [11].

Comme le montre le tableau ci-dessus, il existerait un effet classe : les effets secondaires thyroïdiens seraient particulièrement fréquents avec les molécules inhibant non seulement VEGFR-2 et -3 mais aussi VEGFR-1 ainsi que celles inhibant le PDGFR (comme le sunitinib) [8, 12] (cf Tableau). En revanche, dans toutes les études, l'atteinte thyroïdienne n'est pas influencée par la nature de la pathologie néoplasique sous-jacente. L'impact de la durée d'utilisation de l'ITK sur le risque de survenue d'une dysthyroïdie est discuté, car retrouvé dans certaines études comme pour le sunitinib [13].

Le mécanisme physiopathologique correspondrait à une thyroïdite lésionnelle « vasculaire » induite par l'effet anti-angiogénique des ITK. Les molécules avec action anti VEGFR-1 et PDGFR induiraient notamment une dévascularisation thyroïdienne, suivie d'une thyroïdite lésionnelle, puis d'une hypotrophie thyroïdienne [12, 14]. Cette thyroïdite n'aurait pas de composante auto-immunitaire.

Le rôle d'une diminution de la production de facteurs vaso-actifs a aussi été évoqué pour expliquer la survenue d'hypothyroïdies très précoces, s'accompagnant d'une atrophie thyroïdienne et pouvant être réversibles [15].

### Majoration des besoins thyroxiniques

Une majoration des besoins en lévothyroxine est rapportée au cours des traitements par ITK, chez 20-60% des patients poursuivant un traitement substitutif par lévothyroxine suite à une thyroïdectomie ou pour une autre cause [16-22]. Cette majoration des besoins est pour une part liée aux effets secondaires digestifs des ITK responsables d'une diminution de l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne [23]. L'augmentation des besoins peut aussi relever d'un effet propre des ITK sur le transport et le métabolisme des hormones thyroïdiennes [24]. Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- Inhibition dose-dépendante de l'action de MCT8 sur le transport de la T4 au niveau cérébral qui pourrait expliquer à la fois l'augmentation des besoins thyroxiniques et la réversibilité possible de l'hypothyroïdie à l'arrêt du traitement par ITK [25].
- Augmentation de l'activité de la désiodase de type 3 entraînant une diminution de l'ordre de 20% des ratios T3/T4 et T3/rT3 [24, 26].
- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire avec diminution de l'activité biologique de la TSH et diminution de la sécrétion de TRH par le noyau paraventriculaire hypothalamique sous l'effet d'une baisse de la production de monoxyde d'azote [7].
- Diminution de la clairance de la TSH par réduction de l'endocytose des glycoprotéines au niveau hépatique (dépendante des tyrosines kinases) [27].
- Enfin, l'interaction des ITK avec le récepteur à l'acide rétinoïque pourrait empêcher l'hétérodimérisation entre les récepteurs à l'acide rétinoïque et le récepteur à la T3 [28].

### Diagnostic clinique et biologique

Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques : asthénie, constipation, dépression, troubles mnésiques, frilosité... pour l'hypothyroïdie ; palpitations et amaigrissement pour la thyrotoxicose. Ils peuvent être attribués à tort à la pathologie

maligne sous-jacente, au traitement anti-tumoral ou aux traitements de support (morphiniques, anxiolytiques...). Ainsi, le diagnostic clinique de dysthyroïdie au cours des traitements par ITK est difficile et repose avant tout sur le dosage de la TSH à confronter, dans l'idéal, à une valeur de référence avant initiation de l'ITK.

Une augmentation de TSH signera une hypothyroïdie alors qu'une TSH basse ou indétectable suggérera une thyrotoxicose. La cause des anomalies de dosage de TSH avant d'être attribuée au traitement par ITK devra être confrontée aux facteurs confondants qui peuvent également entraîner des anomalies de concentration de TSH : état général et nutritionnel du patient, administration de produits de contraste iodés lors des examens de surveillance, traitements co-prescrits pour la pathologie néoplasique ou une autre pathologie (exemple : amiodarone).

**RI** : le diagnostic d'une dysthyroïdie au cours d'un traitement par ITK repose sur le dosage plasmatique de la TSH, puisque les manifestations cliniques sont peu spécifiques.

En phase de thyrotoxicose liée aux ITK, le résultat des explorations complémentaires est le plus souvent en faveur d'une thyroïdite : aspect échogène et hétérogène à l'échographie, vascularisation thyroïdienne diminuée au doppler, absence d'anticorps antithyroïdiens et scintigraphie blanche (pour ce dernier examen, d'interprétation souvent non univoque chez des sujets ayant reçu des produits de contraste iodés pour le suivi oncologique). En cas d'hypothyroïdie, il peut s'agir de la phase d'hypothyroïdie par thyroïdite aux ITK (associée à la présence d'anticorps anti-thyroïdiens ou non, la phase de thyrotoxicose pouvant être passée inaperçue), ou d'une hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune s'aggravant ou apparue avec les ITK. Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase et l'aspect échographique peut aider au bilan étiologique.

**R2** : le diagnostic étiologique le plus fréquent de dysthyroïdie au cours des ITK est celui de thyroïdite « vasculaire ».

- **R2a** : en cas de thyrotoxicose, s'il existe un doute diagnostique entre une thyroïdite liée à l'ITK à la phase de thyrotoxicose et un autre diagnostic d'hyperthyroïdie, un bilan étiologique est suggéré : anticorps anti-récepteur de la TSH et/ou échographie thyroïdienne couplée au doppler et/ou scintigraphie thyroïdienne, en fonction de l'orientation clinique (palpation cervicale antérieure) et de la disponibilité des examens.
- **R2b** : en cas d'hypothyroïdie, s'il existe un doute diagnostique entre thyroïdite liée à l'ITK à la phase d'hypothyroïdie et un autre diagnostic d'hypothyroïdie, le dosage des anticorps anti-TPO (plus ou moins associé à l'échographie thyroïdienne) peut être réalisé.

### Sévérité de la dysthyroïdie

Le système de gradation des effets secondaires CTCAE utilisé dans les essais thérapeutiques d'oncologie n'est pas adapté à la prise en charge des effets secondaires thyroïdiens. La sévérité de la dysthyroïdie doit être jugée selon le couple TSH/T4L. Si la TSH est anormale mais la T4L normale, il s'agit d'une dysthyroïdie fruste ou infra-clinique. Si TSH et T4L sont anormales, il s'agit d'une dysthyroïdie franche.

**R3** : la sévérité de la thyrotoxicose est appréciée par l'augmentation de la T4L. La sévérité de l'hypothyroïdie est appréciée par l'augmentation de la TSH (puis de la T4L en cas de TSH > 10 mUI/L). La prise en charge thérapeutique des dysfonctions thyroïdiennes au cours des ITK doit être concertée entre l'endocrinologue et le médecin prescripteur de l'ITK.

### Traitement

La phase de thyrotoxicose est en général brève et de résolution spontanée. Son traitement n'est nécessaire que dans les formes symptomatiques. Il est envisagé en concertation avec l'oncologue et repose sur les bêtabloquants non cardio-sélectifs de préférence. Les antithyroïdiens de synthèse n'ont pas de place dans ce contexte de thyroïdite. L'indication de la corticothérapie se discute éventuellement dans de rares formes sévères, prolongées et mal tolérées.

**R4** : nous recommandons un traitement de la thyrotoxicose en présence d'une symptomatologie clinique : les  $\beta$ -bloquants (non cardio-sélectifs) sont le traitement de choix en absence de contre-indication. L'utilisation d'anti-thyroïdiens de synthèse n'est pas recommandée en dehors du diagnostic de maladie de Basedow.

En cas d'hypothyroïdie avérée ou clinique (TSH > 10 mUI/L et/ou T4L abaissée), il faut proposer un traitement substitutif par lévothyroxine à débiter à la dose de 1 à 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , en l'absence de cardiopathie ischémique ou rythmique qui justifierait d'une augmentation plus progressive des doses. Plusieurs études ont rapporté l'absence d'effet délétère de la substitution hormonale sur le pronostic du cancer qui serait même amélioré en cas d'hypothyroïdie avérée justifiant un traitement substitutif [29]. Cependant, ces constatations ne sont pas exemptes de biais potentiels liés notamment à la durée d'exposition au traitement majoré chez les patients répondeurs, potentiellement plus exposés aux effets thyroïdiens du traitement.

Si l'hypothyroïdie est fruste (TSH entre 5 et 10 mUI/L et T4L normale), un 2<sup>e</sup> prélèvement sera réalisé, 2 à 4 semaines après le 1<sup>er</sup>, l'hypothyroïdie pouvant être transitoire [30, 31]. En cas de confirmation de l'hypothyroïdie biologique, un traitement par lévothyroxine pourra être proposé si le patient est symptomatique et/ou si le titre des anticorps anti-TPO est élevé.

**R5** : le traitement de l'hypothyroïdie induite par les ITK repose sur la lévothyroxine. Ce traitement est justifié chez un patient symptomatique :

- en cas d'une concentration de TSH > 10 mUI/L,
- en cas d'une concentration de TSH entre 5 et 10 mUI/L, vérifiée à 2 reprises, en présence de symptômes cliniques, d'anticorps anti-TPO ou de signes échographiques caractéristiques de thyroïdite autoimmune de Hashimoto.

Une posologie de lévothyroxine (1 à 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) peut être proposée mais elle devra être adaptée aux objectifs thérapeutiques. Les modalités d'augmentation de la posologie et les objectifs thérapeutiques ne diffèrent pas de ceux des patients sans ITK et doivent être adaptés à l'âge, aux co-morbidités (dont cardiopathie ischémique et rythmique) et à l'espérance de vie du patient.

En dehors de rares crises thyrotoxiques [32], le pronostic vital des patients n'est pas engagé par la survenue d'une dysfonction thyroïdienne au cours d'un traitement par ITK, et celui-ci, s'il est efficace, doit être poursuivi. En effet une diminution de la posologie de l'ITK ou de la durée du traitement par ITK pourrait compromettre son efficacité d'autant que la survenue d'une hypothyroïdie pourrait être prédictive de meilleure réponse au traitement ITK [33]. Ainsi, dans une étude rétrospective récente chez 568 patients traités au long cours par ITK, la survie médiane des patients euthyroïdiens était de 685 jours [CI 523–851] comparés à 1005 jours [CI 634–1528] en cas d'hypothyroïdie fruste et à 1643 jours [CI 1215–1991] en cas d'hypothyroïdie avérée. La différence restait significative pour les hypothyroïdies avérées (HR=0,56,  $p < 0,0001$ ) après ajustement pour l'âge, le sexe, le type de cancer et son stade [34]. De ce fait, en cas de survenue d'une hypothyroïdie au cours d'un traitement par ITK, il ne faut pas réduire la posologie de l'ITK ni l'interrompre, mais adapter le traitement

par lévothyroxine. Dans les thyrotoxicoses sévères, le traitement pourra être suspendu de manière transitoire, si nécessaire, mais ne devra pas être interrompu

**R6** : en cas de thyrotoxicose sévère, le traitement par ITK peut être interrompu transitoirement après discussion avec l'oncologue référent, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiqué.

## Surveillance

### Avant le traitement par ITK

Avant traitement, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de dysthyroïdie préexistante par un dosage de TSH. En effet, il n'est pas rare que la fonction thyroïdienne soit altérée du fait de traitements antérieurs, d'une saturation iodée ou d'une auto-immunité préexistante. Le dosage de TSH est également nécessaire avant traitement chez les patients hypothyroïdiens substitués compte tenu des risques de déséquilibre sous traitement.

Aucun facteur prédictif de survenue d'une dysthyroïdie n'a été à ce jour clairement identifié. L'auto-immunité thyroïdienne est rare et la valeur prédictive de la présence d'anticorps antithyroïdiens n'est pas démontrée [2, 4]. L'existence d'une pathologie thyroïdienne préalable ne constitue pas une contre-indication à l'instauration d'un traitement par ITK.

**R7** : avant le début d'un traitement par ITK, nous recommandons de réaliser un dosage de la TSH pour le dépistage systématique d'une dysfonction thyroïdienne qui fera l'objet d'une prise en charge thérapeutique spécifique. Nous ne recommandons pas un dépistage pré-thérapeutique systématique de l'auto-immunité anti-thyroïdienne, par le dosage des anticorps anti-TPO ou des anticorps anti-récepteur de la TSH.

**R8** : l'existence d'une pathologie thyroïdienne ou d'une dysfonction thyroïdienne préexistante traitée ne contre-indique pas un traitement par ITK. L'existence d'une dysfonction thyroïdienne secondaire à un premier traitement par ITK ne contre-indique pas l'utilisation d'un autre ITK.

### Pendant le traitement par ITK

Le délai de survenue d'une dysthyroïdie est très variable suivant les études, parfois tardif au-delà d'un an mais il est maximal au cours des 6 premiers mois de traitement. La surveillance d'une hypothyroïdie survenue au cours d'un traitement par ITK est comparable à celle des hypothyroïdies non iatrogènes. Chez les patients hypothyroïdiens traités, une surveillance de la TSH sous traitement est nécessaire afin de réaliser les adaptations posologiques, si besoin. Les molécules les plus pourvoyeuses de déséquilibre thérapeutique sont citées dans le tableau. Les besoins en lévothyroxine peuvent être majorés de façon importante (jusqu'à 50 %) et l'équilibre thérapeutique peut être difficile à obtenir, surtout lorsque les ITK sont administrés de façon séquentielle.

**R9** : au cours du traitement par ITK, la recherche d'une dysthyroïdie repose sur le dosage de la TSH, qui devra être effectué à un rythme mensuel (ou en fin de période off = J1 d'un nouveau cycle en cas de traitement discontinu) les 6 premiers mois du traitement puis tous les 2 à 3 mois ou si signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie. Chez un patient déjà traité pour une hypothyroïdie, la prise d'ITK peut être à l'origine d'une majoration des besoins en lévothyroxine, justifiant également une surveillance régulière de la TSH. Dans ce cas, la surveillance de la TSH devra être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

### Après l'arrêt du traitement par ITK

Une restauration de l'euthyroïdie ou la récupération d'une fonction thyroïdienne normale est possible à l'arrêt du traitement par ITK dans une proportion de cas mal précisée [35, 36]. La diminution du volume thyroïdien échographique au cours des ITK pourrait être un facteur prédictif d'hypothyroïdie permanente.

**R10** : la récupération d'une fonction thyroïdienne normale en cas d'hypothyroïdie liée à l'ITK est possible mais imprévisible. Il est conseillé de poursuivre la supplémentation par lévothyroxine pendant toute la durée du traitement par ITK. A l'arrêt de l'ITK, il peut être envisagé un arrêt progressif de la lévothyroxine sous surveillance.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Goïchot, le Pr Leenhardt, le Pr Sadoul et le Pr Leboulleux, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**D. Drui, F. Illouz, C. Do Cao, P. Caron**  
delphine.drui@chu-nantes.fr

## RÉFÉRENCES

- Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145:660-64.
- Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3531-34.
- Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:81-83.
- Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008; 99:448-54
- Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008; 19:265-68
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-39
- Ohba K, Takayama T, Matsunaga H, et al. Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib. *Thyroid* 2013; 23:443-48

8. Daimon M, Kato T, Kaino W, et al. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:742-47.
9. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, et al. Risk Factors for New Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Nonthyroidal Cancer Patients. *Thyroid* 2018; 28:437-44.
10. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:1063-73.
11. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 2010; 28:515-19.
12. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid*. 2013; 23:151-9.
13. Funakoshi T, Shimada YJ. Risk of hypothyroidism in patients with cancer treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2013; 52:691-702.
14. Kitajima K, Takahashi S, Maeda T, et al. Thyroid size change by CT monitoring after sorafenib or sunitinib treatment in patients with renal cell carcinoma: comparison with thyroid function. *Eur J Radiol* 2012; 81:2060-65.
15. Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 2010; 20:323-26.
16. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:433-38.
17. Dora JM, Leie MA, Netto B, et al. Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:771-72.
18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621-30.
19. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319-28.
20. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22:877-87.
21. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-46.
22. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134-41.
23. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(3):349-361.
24. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3758-62.
25. Braun D, Kim TD, le Coutre P, et al. Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E100-5.
26. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3087-94.
27. Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:163-67.
28. Shu M, Zai X, Zhang B, et al. Hypothyroidism Side Effect in Patients Treated with Sunitinib or Sorafenib: Clinical and Structural Analyses. *PLoS One* 2016; 11: e0147048
29. Kust D, Prpić M, Murgić J, et al. Hypothyroidism as a predictive clinical marker of better treatment response to sunitinib therapy. *Anticancer Res* 2014; 34:3177-84.
30. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(3):331-6.
31. Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(3):R91-9
32. Haraldsdottir S, Li Q, Villalona-Calero MA, et al. Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol* 2013; 31:e262-4.
33. Beukhof CM, van Doorn L, Visser TJ, et al. Sorafenib-Induced Changes in Thyroid Hormone Levels in Patients Treated for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2922-29.
34. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, et al. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. *Thyroid* 2018; 28:445-53.
35. Brown RL. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol* 2011; 6:217-26.
36. Caron Ph, Gravis G, Oudard S, Pignot G. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bull Cancer* 2011 ; 98:S47-59.

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

## Avis d'experts sur les complications métaboliques des inhibiteurs de la tyrosine kinase\*

Perrine Buffier<sup>1</sup>, Benjamin Bouillet<sup>1</sup>, Sarra Smati<sup>2</sup>, Bertrand Cariou<sup>2</sup>, Bruno Verges<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, CHU Dijon

<sup>2</sup> Clinique d'Endocrinologie, Institut du Thorax, CHU Nantes

**Mots clés :** diabète, dyslipidémie, inhibiteurs tyrosine kinase

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 1. pii: S0003-4266(18)31205-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.011. [Epub ahead of print]

### Résumé

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) interfèrent avec le métabolisme glucidique. Des effets opposés ont été décrits avec ces thérapies, parfois avec une même molécule. La fréquence des hyperglycémies varie de 15 à 40 %, le nilotinib apparaît être la molécule la plus diabéto-gène. Ces modifications métaboliques vont du syndrome métabolique à l'apparition d'un diabète, pouvant justifier la mise en place de traitement jouant sur l'insulino-résistance, bien que les explications physiopathologiques restent peu claires. A noter qu'aucun diabète fulminant n'a été décrit sous ITK. Les ITK peuvent exercer un effet hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 1 et 2. Plusieurs cas ont été rapportés avec amélioration des glycémies et de l'HbA1c, réduction voire arrêt de l'insulinothérapie, essentiellement avec l'imatinib et le sunitinib. La glycémie à jeun devra être contrôlée avant, pendant le traitement et après son arrêt, ainsi que l'HbA1c chez les patients diabétiques, avec une auto-surveillance glycémique renforcée. Ces effets secondaires sont transitoires et ne contre-indiquent, en aucun cas, la poursuite de l'ITK. Des dyslipidémies ont été décrites sous ITK, portant à la fois sur le LDL-cholestérol et les triglycérides. Bien que ces variations semblent minimales, il est recommandé de contrôler un bilan lipidique avant, pendant le traitement et après son arrêt.

### Glycémie et inhibiteurs tyrosine kinase

#### Épidémiologie

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) interfèrent avec le métabolisme glucidique. De façon surprenante, des effets opposés ont été décrits avec ces molécules, avec soit des hyperglycémies, soit des hypoglycémies. Ces effets opposés peuvent même être observés avec la même molécule.

#### Hyperglycémie

Les différentes études cliniques objectivent une fréquence des hyperglycémies variant de 15 à 40 % selon les molécules. Iurlo et al. [1] ont comparé l'effet des ITK de première et de seconde génération sur le

métabolisme glucidique, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. La prévalence du diabète, de l'intolérance au glucose et du syndrome métabolique n'étaient pas différentes en fonction de l'ITK ; cependant, le profil glucidique (glycémie à jeun, insulïnémie, peptide C, HOMA-R) était moins bon sous nilotinib que sous imatinib ou dasatinib.

Parmi les ITK, il semble donc que le plus diabéto-gène soit le nilotinib. Ainsi, sous nilotinib, une hyperglycémie a été rapportée chez 4 à 38 % des patients, variant en fonction de la dose et du statut glycémique avant instauration (augmentation du risque en cas de pré-diabète). Ces épisodes étaient rarement classés comme sévères (5 % avec

grade 3-4, et des glycémies > 2,5 g/L) [2-4]. Breccia et al. ont décrit une hyperglycémie précoce sous nilotinib (dès le 1<sup>er</sup> cycle) comparativement à l'imatinib [5].

Cependant, Franklin et al. ont rapporté dans une grande étude rétrospective portant sur 1272 patients, que le délai moyen d'apparition du diabète était plus court sous dasatinib (3 mois) que sous nilotinib (10,4 mois) [6].

Enfin, les hyperglycémies sont également fréquentes avec d'autres ITK, mais rarement sévères : ainsi, l'incidence des épisodes d'hyperglycémie sévère rapportés sous pazotinib était seulement de 1 % [7]. L'effet hyperglycémiant pourrait varier en fonction des indications : ainsi, dans les es-

Tableau 1. Fréquence des épisodes hyperglycémiques sous ITK.

ITK	Référence	Type de cancer	n	Hyperglycémie tous grades (%)	Hyperglycémie grade 3-4 (%)
<b>Nilotinib</b>					
Nilotinib versus imatinib	Saglio [2]	LMC	556/280	38/20	5/0
Nilotinib versus contrôle	Reichardt [57]	GIST	165/83	ND/ND	ND/ND
<b>Pazotinib</b>					
Pazotinib versus placebo	Sternberg [7]	Cancer du rein	290/145	41/33	2/1
Pazotinib versus placebo	Van der graaf [58]	Sarcome des tissus mous	239/123	ND/ND	ND/ND
<b>Sunitinib</b>					
Sunitinib versus interféron $\alpha$	Motzer [8]	Cancer du rein	375/360	15	
Sunitinib versus placebo	Raymond [9]	TNE pancréatiques	83/82	ND/ND	ND/ND
Sunitinib versus placebo	Demetri [10]	GIST	202/102	ND/ND	ND/ND

Tableau 2. Cas rapportés d'amélioration de l'équilibre glycémique dans le cadre d'un diabète de type 1 chez des patients traités par ITK.

Etude	Cas de DT1	Molécule	Indication	Résultats
Salaroli, 2012 [11]	Homme, 27 ans	Imatinib 400 mg/j	Maladie myéloproliférative chronique avec réarrangement TEL-PDGFR $\beta$	Baisse de l'HbA1c de 7,2 à 5 % Apparition d'hypoglycémies symptomatiques Diminution des doses d'insuline
Huda 2014, [12]	Femme, 48 ans	Sunitinib	Tumeur neuroendocrine pancréatique sécrétant de la gastrine	Baisse de l'insulinothérapie et arrêt complet après 3 mois de traitement
Templeton, 2008 [13]	Femme, 64 ans	Sunitinib	Cancer du rein métastatique	Diminution puis arrêt de l'insuline après 9 mois de traitement

sais cliniques de phase III évaluant le sunitinib, une hyperglycémie a été rapportée chez 15 % des patients avec cancer du rein métastatique [8], alors qu'il n'a pas été noté d'anomalie glucidique chez des patients traités pour une tumeur stromale digestive ou une tumeur pancréatique [9, 10].

A noter qu'aucun diabète fulminant n'a été décrit sous ITK (Tableau 1).

#### Hypoglycémie/ Amélioration du diabète

Les ITK peuvent exercer un effet hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 1 comme de type 2 ; plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature avec amélioration des chiffres glycémiques et de l'HbA1c, réduction des traitements anti-diabétiques oraux et/ou des doses d'insuline, allant même jusqu'à l'arrêt complet. Ces effets ont été décrits essentiellement avec l'imatinib et le sunitinib, mais également occasionnellement pour d'autres ITK.

- **Amélioration du diabète de type 1 :** 3 cas ont été rapportés (Imatinib, n=1 ; sunitinib, n=2) avec diminution ou arrêt de l'insulinothérapie, peu de temps après l'instauration de l'ITK [11-13] (cf. Tableau 2).
- **Amélioration du diabète de type 2 :** les données sont contradictoires. Une étude rétrospective sur 80 patients dont 17 diabétiques, recevant des ITK (dasatinib, imatinib, sorafenib, sunitinib), a démontré que ces molécules étaient responsables de l'amélioration des niveaux de glycémie, accompagnée d'une réduction voire d'un arrêt des traitements antidiabétiques chez 8 patients (47 %). L'effet « antidiabétique » de l'imatinib perdurait après l'arrêt du traitement, contrairement à celui des autres molécules pour lesquelles l'arrêt du traitement s'accompagne d'une ré-ascension des glycémies [14]. Trois autres études

mettent en avant l'effet antidiabétique de l'imatinib, avec diminution voire arrêt des traitements antidiabétiques, en l'absence de toute modification des habitudes alimentaires [15-17]. Des études ont fait mention du même effet d'amélioration glycémique sous sunitinib [18, 19]. Des cas isolés d'amélioration glycémique ont également été rapportés suite à l'utilisation de dasatinib et erlotinib [20-22]. D'autres études n'ont pas mis en évidence de modification du profil glycémique sous ITK [23, 24] (Tableau 3).

- **Hypoglycémie chez des patients non diabétiques :** Des événements hypoglycémiques sévères ont été rapportés dans la littérature, dans de rares cas de sujets non diabétiques, traités par sunitinib [25] ou imatinib [26, 27] (Tableau 4).

#### Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes moléculaires par lesquels les ITK interfèrent avec l'homéostasie glu-

**Tableau 3.** Études et cas rapportés d'amélioration de l'équilibre glycémique dans le cadre d'un diabète de type 2 chez des patients traités par ITK.

Étude	Cas de DT2	Molécule	Indication	Résultats
Agostino, 2011 [14]	Etude rétrospective sur 17 patients	Dasatinib 1, Imatinib 6, Sorafenib 5, Sunitinib 7	Multiple	Diminution des glycémies et des traitements antidiabétiques
Veneri, 2005 [15]	Femme de 70 ans	Imatinib 400 mg/j	Leucémie myéloïde	Diminution et arrêt de l'insuline Correction du test de charge en glucose
Breccia, 2004 [17]	7 patients (3H, 4F), âge médian 66 ans, 3 sous insuline, 4 sous ADO	Imatinib 400 mg/j	LMC Ph+	Diminution des traitements antidiabétiques dès 3 mois de traitement jusqu'à 12 mois pour 6/7 patients
Breccia, 2005 [16]	Femme de 50 ans	Imatinib 400 mg/j	LMC Ph+	Diminution des taux de glycémie et HbA1c
Oh 2012 [18]	Etude rétrospective sur 10 patients	Sunitinib	Cancer du rein métastatique	Amélioration des chiffres glycémiques, rebond des glycémies à l'arrêt des ITK Arrêt des traitements pour 1 patient Diminution des traitements pour 3 patients
Billemont, 2008 [19]	Etude rétrospective sur 19 patients dont 2 sous ADO +insuline	Sunitinib 50 mg/j	Cancer du rein métastatique	Diminution des taux de glycémie dès 4 semaines avec arrêt des traitements pour 2 patients
Ono, 2012 [20]	Homme de 57 ans	Dasatinib	LMC	Diminution des doses d'insuline et arrêt pendant 2 semaines
Breccia, 2008 [21]	Femme de 66 ans	Dasatinib 70 mg*2/j	LMC Ph+	2 épisodes d'hypoglycémie Baisse des doses d'insuline dès 2 mois de traitement
Costa, 2006 [22]	Femme de 72 ans	Erlotinib 150 mg/j	Cancer pulmonaire non à petites cellules	Après 8 mois de traitement, normalisation de la glycémie et baisse de l' HbA1c

**Tableau 4.** Cas rapportés d'hypoglycémie chez des patients non diabétiques sous ITK.

Étude	Cas de patient non diabétique	Molécule	Indication	Résultats
Lee, 2011 [25]	Homme de 43 ans	Sunitinib	Tumeur neuro-endocrine pancréatique non fonctionnelle	Hypoglycémies répétées dont un épisode sévère à 1,53 mmol/L
Hamberg, 2006 [26]	Homme de 57 ans, Femme de 52 ans	Imatinib	GIST	Coma hypoglycémique et hypoglycémie sévère survenant respectivement 2 et 7 semaines après le début du traitement (Contexte d'hypersécrétion de pro-IGF2 et IGFBP2)
Haap 2006, [27]	Femme de 62 ans	Imatinib	GIST	Hypoglycémie sévère (après avoir éliminé les diagnostics différentiels : insulinome ou sécrétion d'IGF2)

cidique chez l'homme restent imparfaitement connus [28].

#### Hyperglycémie

Les explications physiopathologiques restent peu claires avec des données encore contradictoires : ainsi, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par nilotinib, une étude réalisée à partir d'une observation a objectivé une diminution de la sécrétion d'insuline (diminution du peptide C urinaire) [29] alors

qu'une autre réalisée chez 10 patients a mis en évidence une réduction de la sensibilité à l'insuline, évaluée par le HOMA-IR [30].

Hypoglycémie/amélioration du diabète  
Pour cet effet hypoglycémiant, qui semble dépendre du type d'inhibiteur tyrosine kinase utilisé, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées [31, 32]:

- Inhibition de l'activité tyrosine kinase c-Abl par l'imatinib [33, 34], ce qui diminuerait l'apoptose des cellules  $\beta$ ,

augmenterait leur survie et la sécrétion insulinaire [35-37].

- Inhibition de PDGFR (*Platelet Derived Growth factor Receptor*), qui induit une augmentation de PPAR $\gamma$  et de l'adiponectine par l'imatinib avec protection contre l'insulino-résistance [38].
- inhibition de VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) par le sunitinib, ce qui réduit la sévérité de l'inflammation des cellules  $\beta$ , via une diminution de la vascularisation et de

la migration des cellules T au sein des îlots [39].

- Inhibition de EGFR par l'erlotinib, ce qui aboutirait à améliorer la sensibilité à l'insuline via une réduction de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux [40].
- D'autres effets antidiabétiques sous imatimib ont été évoqués, comme la diminution de la fibrose et des dépôts amyloïde, impliqués dans l'atteinte des cellules  $\beta$  du diabète de type 2 [41].

### Diagnostic

Il n'est pas décrit dans la littérature de spécificité symptomatique dans l'apparition des cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Les critères diagnostiques de diabète sous ITK sont comparables à ceux des diabètes non iatrogènes.

Le diagnostic biologique de diabète sucré est porté sur les critères habituels, à savoir deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL.

Le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun est défini par une glycémie entre 1,1 et 1,26 g/L [42].

Une glycémie < 0,7 g/L chez un patient diabétique sous traitement doit être considérée comme une hypoglycémie; en conséquence, les traitements antidiabétiques instaurés doivent être réévalués.

**R1** : le traitement par ITK peut être à l'origine d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

- Le diagnostic de diabète sous ITK est basé sur la constatation de deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou d'une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL associée à des signes d'hyperglycémie.
- Le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun est défini par une glycémie entre 1,1 et 1,26 g/L.
- Une glycémie inférieure à 0,7 g/L est à considérer comme une hypoglycémie, en particulier chez un patient diabétique sous traitement.

### Traitement

La prise en charge du diabète sous ITK est comparable à celle des diabètes non iatrogènes. Le pronostic néoplasique ainsi que la dénutrition ou le risque de dénutrition imposent de savoir limiter les interdits diététiques. L'activité physique qui a démontré ses bénéfices dans le contexte néoplasique sera adaptée aux possibilités du patient.

L'augmentation des glycémies est le plus souvent progressive, justifiant le recours à un traitement ciblant l'insulino-résistance en 1<sup>re</sup> ligne.

L'objectif d'HbA1c suit les recommandations de la Société Francophone du Diabète tenant compte de l'âge du patient, de l'espérance de vie et des comorbidités associées. Au vu des recommandations françaises en vigueur, l'objectif est une HbA1c < 8% (comorbidité grave avérée et/ou espérance de vie limitée) [43].

Enfin, dans ce contexte, il n'existe pas de contre-indication à la poursuite de l'ITK en cas de survenue d'une hyperglycémie.

**R2** : en cas de diabète sous ITK, nous recommandons l'utilisation de la metformine en 1<sup>re</sup> intention; le risque de dénutrition dans le contexte néoplasique faisant limiter les interdits diététiques. La prise en charge thérapeutique ultérieure suit les recommandations classiques de prise en charge du diabète non iatrogène et sera adaptée à l'objectif d'HbA1c.

**R3** : nous recommandons un objectif d'HbA1c < 8% en cas de diabète induit par ITK. Cet objectif est à personnaliser en fonction du profil du patient et du contexte médical à l'origine de l'utilisation de l'ITK.

**R4** : un diagnostic de diabète sous ITK ne contre-indique pas la poursuite de l'ITK. Dans les très rares cas d'hyperglycémie menaçante, le traitement par ITK pourra être suspendu jusqu'au contrôle de l'hyperglycémie, nécessitant le recours à un médecin diabétologue-endocrinologue.

En cas d'hypoglycémies répétées chez un patient diabétique sous traitement, une adaptation thérapeutique peut être nécessaire, des diminutions voire arrêts de traitements peuvent être préconisés, guidés par la surveillance rapprochée des glycémies. Un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue peut être justifié.

**R5** : en cas d'hypoglycémies surveillant sous ITK chez des patients préalablement traités pour un diabète, des adaptations thérapeutiques voire des arrêts de traitement peuvent être nécessaires.

### Surveillance

Avant le traitement

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue de diabète chez les patients avec hyperglycémie modérée à jeun, et de l'augmentation du risque de déséquilibre glycémique chez les patients diabétiques, il sera utile de réaliser, avant l'instauration du traitement, un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c.

Cela permettra de dépister précocement un diabète ou pré-diabète. Il conviendra de repérer les patients potentiellement à risque de diabète de type 2, définis par l'âge, l'obésité, les antécédents familiaux de DT2, les antécédents de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie. Il semble que le traitement par nilotinib expose à un risque supérieur de diabète, par rapport aux autres molécules, d'où une vigilance particulière.

En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de l'ITK.

**R6** : nous recommandons la réalisation d'une mesure de glycémie veineuse à jeun chez un patient non diabétique avant toute instauration d'un traitement par ITK. En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de l'ITK (dosage d'HbA1c +/- surveillance glycémique)

Pendant le traitement

Au cours du traitement, un dosage de la glycémie à jeun sera pratiqué toutes les 2 semaines pendant le premier mois puis une fois par mois chez tous les patients non diabétiques, avant l'instauration de l'ITK.

**R7** : chez les patients non diabétiques, nous suggérons la réalisation d'une mesure de glycémie veineuse à jeun tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement par ITK. Une éducation thérapeutique consacrée aux signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie devra également être effectuée.

Chez les patients diabétiques, quel que soit leur type de diabète, il a été décrit des améliorations du profil glycémique avec des hypoglycémies : il faudra renforcer l'auto-surveillance glycémique, durant toute la durée du traitement, afin d'adapter au mieux le traitement. Une augmentation des chiffres glycémiques peut également survenir. L'éducation thérapeutique des patients vis-à-vis des signes cliniques d'hyperglycémie (polyuro-polydipsie) et d'hypoglycémie est indispensable.

**R8** : en cas d'hyperglycémie modérée à jeun ou de diabète préexistant à la mise sous ITK, nous recommandons une auto-surveillance glycémique rapprochée et une éducation thérapeutique consacrée aux signes cliniques d'hypo et d'hyperglycémie. L'HbA1c doit être mesurée de façon trimestrielle.

Après arrêt du traitement

Les effets secondaires sur la glycémie sont le plus souvent transitoires et régressent après l'arrêt du traitement. La réversibilité de ces effets secondaires nécessite une surveillance post-traitement des glycémies et de l'HbA1c.

**R9** : à l'arrêt de l'ITK, chez les patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun ou un diabète préexistant ou non à l'introduction du traitement par ITK, nous suggérons une auto-surveillance glycémique pendant 4 semaines pour adapter le traitement antidiabétique.

#### Facteur prédictif

Comme indiqué précédemment, le principal facteur prédictif est lié au type d'ITK (mais il existe des effets inverses décrits pour le même type de molécule). L'existence d'un pré-diabète est un facteur de risque de développer un diabète sous ITK. L'augmentation des glycémies sous nilotinib a été montrée comme corrélée à l'index de masse corporelle, cela pourrait constituer un facteur prédictif de développement de diabète [44].

#### Dyslipidémie et inhibiteurs tyrosine kinase

##### Epidémiologie

L'amélioration ou l'aggravation d'une dyslipidémie sont liées au type d'ITK.

Ainsi, l'imatinib semble améliorer le profil lipidique. Gottardi et al. [45] rapportent chez 8/9 patients, une normalisation du cholestérol total ; de plus, 3/4 patients qui avaient une hypertriglycéridémie au diagnostic ont normalisé leur bilan. Ces modifications étaient observées un mois après le début d'un traitement, avec un effet persistant sur plusieurs mois. Des résultats similaires ont été suggérés par d'autres équipes [46, 47].

A l'inverse, Song [48] a rapporté une hyperlipidémie chez 85 patients sur 155 (54,9%) traités par ITK (sunitinib, pazotinib, sorafénib, famitinib). Les proportions de patients développant une dyslipidémie avec le sunitinib, le pazotinib, le sorafénib et le famitinib étaient respectivement de 68%, 78%, 27% et 62%. Pour un tiers des patients, l'augmentation concernait le cholestérol total et pour la moitié, les triglycérides, avec une hyperlipidémie de grade I dans 33% des cas, de grade II dans 18%, et de grade III dans 4%.

Sous nilotinib, la proportion de patients

avec un LDL cholestérol « non optimal » augmentait de 48 à 89% sur 6 mois, conduisant à la mise en place d'un traitement dans 22% des cas. A l'inverse, la proportion de patients avec un taux bas de HDL cholestérol diminuait de 40,7 à 7,4% sur 6 mois [49]. Ces résultats ont été confirmés par Franklin et al., qui ont rapporté une augmentation de l'incidence de dyslipidémie sous nilotinib en comparaison avec le dasatinib [6]; mais cette différence entre les molécules n'a pas été retrouvée par Iurlo et al. [1]. En général, cette dyslipidémie est bien contrôlée par les statines, et réversible à l'arrêt de l'ITK. Enfin, plusieurs études se sont intéressées à la corrélation hypothyroïdie/dyslipidémie : Song et al. ont décrit une hyperlipidémie sous ITK chez 65% des patients avec hypothyroïdie et 42% des patients avec euthyroïdie [48]. Une incidence de dyslipidémie sous sunitinib de 69% a été rapportée, alors que 51% des patients présentaient également une hypothyroïdie (sans qu'il ne soit possible d'établir une corrélation entre ces deux effets indésirables, ceux-ci ne survenant pas dans les mêmes délais ni chez les mêmes patients) [50].

##### Mécanismes physiopathologiques

Les raisons de l'effet positif de l'imatinib sur le profil lipidique ne sont pas claires. Il a été démontré un rôle protecteur de l'imatinib dans l'athérosclérose probablement lié à ses effets sur le PDGF-R [32]. Le PDGF-R induit une phosphorylation de LRP (*low density lipoprotein receptor-related protein*), ce qui réduirait la lipotoxicité et augmenterait la sensibilité périphérique à l'insuline [51]. Chez des souris hypercholestérolémiques (ApoE-KO) rendues diabétiques, l'imatinib pourrait prévenir le développement d'athérosclérose en diminuant l'expression-phosphorylation de PDGF-R et en réduisant l'expression des cytokines pro-sclérotiques, qui favorisent l'adhésion, la migration et la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales [52]. D'autres mécanismes ont été décrits : Lepannen [53] a démontré que l'utilisation d'imatinib associé à un transfert de gène VEGF-C intravasculaire, chez des lapins hypercholestérolémiques, entraîne une diminution de la migration macrophagique

au niveau des lésions d'athérosclérose, une augmentation de l'apoptose des cellules des muscles lisses de l'intima et une accélération de la ré-endothélialisation; Rocha [54] rapporte une inhibition de la viabilité et de la prolifération des cellules des muscles lisses humains, au niveau aortique, sous imatinib, suggérant un rôle de cette drogue contre l'athérosclérose.

À l'inverse, le nilotinib est décrit comme associé à un risque accru de maladie vasculaire oblitérante. Cette association passerait par une aggravation des facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'augmentation du LDL cholestérol [55]. Actuellement, les explications physiopathologiques ne sont pas clarifiées.

#### Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic de dyslipidémie sous ITK est comparable à celui des dyslipidémies non iatrogènes. Le taux définissant la dyslipidémie, comme le niveau à atteindre sous traitement hypolipémiant, est défini par l'état général du patient, son pronostic, et l'existence d'antécédents et de facteurs de risque cardio-vasculaires. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires doit être discuté, chez des patients au pronostic vital engagé à court ou moyen terme. L'utilisation des recommandations en vigueur peut s'envisager chez les patients au bon pronostic oncologique [56].

Comme indiqué précédemment, le bilan lipidique doit être évalué en parallèle du bilan thyroïdien, les ITK étant pourvoyeurs de dysthyroïdies pouvant modifier le bilan lipidique.

Les modifications du profil lipidique, décrites dans la littérature, restent en général modestes.

Cependant, certaines dyslipidémies sous ITK pourront bénéficier de l'instauration de règles hygiéno-diététiques voire d'un traitement transitoire.

**R1** : les objectifs lipidiques doivent être adaptés à l'état général et aux pronostics cardiovasculaire et oncologique du patient. L'utilisation des recommandations en vigueur

peut s'envisager chez les patients au bon pronostic oncologique. Dans les autres cas, des objectifs moins stricts issus d'une discussion au cas par cas entre l'endocrinologue et l'oncologue seront mis en place. Une réévaluation régulière de ces objectifs sera réalisée en fonction de l'évolution du pronostic du patient.

**R2** : le bilan lipidique est à analyser en parallèle du bilan thyroïdien, qui peut être perturbé sous ITK. S'il existe une hypothyroïdie, celle-ci doit être traitée avant d'instaurer ou majorer un traitement hypolipémiant.

#### Surveillance

Compte-tenu des aggravations de profil lipidique constatées avec la majorité des ITK, une évaluation du bilan lipidique semble nécessaire avant le traitement par ITK. Ce bilan sera ensuite surveillé 3 mois après l'initiation d'un traitement par ITK, puis tous les 6 mois. Ces dyslipidémies sont réversibles à l'arrêt du traitement.

**R3** : nous recommandons la réalisation d'un bilan lipidique complet (Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) avant l'instauration d'un ITK.

**R4** : nous recommandons la réalisation d'un bilan lipidique à 3 mois, puis tous les 6 mois pendant le traitement par ITK.

**R5** : à l'arrêt du traitement par ITK, nous recommandons l'arrêt du traitement hypolipémiant instauré et un contrôle du bilan lipidique à 2 mois chez les patients antérieurement non traités, ou une réévaluation de la posologie optimale de traitement chez les patients antérieurement traités.

#### Facteur prédictif

Il n'a pas été décrit de facteur prédictif à l'apparition de dyslipidémie chez les patients sous ITK.

**P. Buffier, B. Bouillet, S. Smati, B. Cariou, B. Verges**

perrine.buffier@chu-dijon.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D, et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget* 2015; 6:33944-51.
2. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-59.
3. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:841-51.
4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30:1044-54.
5. Breccia M, Muscaritoli M, Gentilini F, et al. Impaired fasting glucose level as metabolic side effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib. *Leuk Res* 2007; 31:1770-72.
6. Franklin M, Burns L, Perez S, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia in patients prescribed dasatinib or nilotinib as first- or second-line therapy for chronic myelogenous leukemia in the US. *Curr Med Res Opin* 2018; 34:353-60.
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-68.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501-13.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-38.
11. Salaroli A, Loglisci G, Serrao A, et al. Fasting glucose level reduction induced by imatinib in chronic myeloproliferative disease with TEL-PDGFR $\beta$  rearrangement and type 1 diabetes. *Ann Hematol* 2012; 91:1823-24.
12. Huda MSB, Amiel SA, Ross P, Aylwin SJB. Tyrosine kinase inhibitor sunitinib allows insulin independence in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:e87-88.
13. Templeton A, Brändle M, Cerny T, Gillessen S. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2008; 19:824-25.

14. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17:197-202.
15. Veneri D, Franchini M, Bonora E. Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352:1049-50.
16. Breccia M, Muscaritoli M, Alimena G. Reduction of glycosylated hemoglobin with stable insulin levels in a diabetic patient with chronic myeloid leukemia responsive to imatinib. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl):ECR21.
17. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:4653-55.
18. Oh JJ, Hong SK, Joo YM, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:314-7.
19. Billefont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008; 99:1380-82.
20. Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012; 51:2763-66.
21. Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008; 32:1626-28.
22. Costa DB, Huberman MS. Improvement of type 2 diabetes in a lung cancer patient treated with Erlotinib. *Diabetes Care* 2006; 29:1711.
23. Dingli D, Wolf RC, Vella A. Imatinib and type 2 diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2007; 13:126-30.
24. Mariani S, Tornaghi L, Sassone M, et al. Imatinib does not substantially modify the glycemic profile in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2010; 34:e5-7.
25. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:e68-70.
26. Hamberg P, de Jong FA, Boonstra JG, et al. Non-islet-cell tumor induced hypoglycemia in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor possibly worsened by imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24:e30-31.
27. Haap M, Gallwitz B, Thamer C, et al. Symptomatic hypoglycemia during imatinib mesylate in a non-diabetic female patient with gastrointestinal stromal tumor. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:688-92.
28. Breccia M, Molica M, Alimena G. How tyrosine kinase inhibitors impair metabolism and endocrine system function: a systematic updated review. *Leuk Res* 2014; 38:1392-98.
29. Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol* 2013; 97:135-38.
30. Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013; 98:e124-126.
31. Fountas A, Diamantopoulos LN, Tsatsoulis A. Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm? *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:643-56.
32. Breccia M, Alimena G. The metabolic consequences of imatinib mesylate: Changes on glucose, lipidic and bone metabolism. *Leuk Res* 2009; 33:871-5.
33. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007; 21:618-28.
34. Karunakaran U, Park SJ, Jun DY, et al. Non-receptor tyrosine kinase inhibitors enhances  $\beta$ -cell survival by suppressing the PKC $\delta$  signal transduction pathway in streptozotocin-induced  $\beta$ -cell apoptosis. *Cell Signal* 2015; 27:1066-74.
35. Xia C-Q, Zhang P, Li S, et al. C-Abl inhibitor imatinib enhances insulin production by  $\beta$  cells: c-Abl negatively regulates insulin production via interfering with the expression of NKx2.2 and GLUT-2. *PLoS One* 2014; 9:e97694.
36. Mokhtari D, Al-Amin A, Turpaev K, Li T, et al. Imatinib mesylate-induced phosphatidylinositol 3-kinase signalling and improved survival in insulin-producing cells: role of Src homology 2-containing inositol 5'-phosphatase interaction with c-Abl. *Diabetologia* 2013; 56:1327-38.
37. Fred RG, Boddeit SK, Lundberg M, Welsh N. Imatinib mesylate stimulates low-density lipoprotein receptor-related protein 1-mediated ERK phosphorylation in insulin-producing cells. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128:17-28.
38. Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, et al. Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: a mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3763-67.
39. Villalta SA, Lang J, Kubeck S, et al. Inhibition of VEGFR-2 reverses type 1 diabetes in NOD mice by abrogating insulinitis and restoring islet function. *Diabetes* 2013; 62:2870-78.
40. Prada PO, Ropelle ER, Mourão RH, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (PD153035) improves glucose tolerance and insulin action in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 2009; 58:2910-19.
41. Welsh N. Does the small tyrosine kinase inhibitor Imatinib mesylate counteract diabetes by affecting pancreatic islet amyloidosis and fibrosis? *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21:1743-50.
42. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
43. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Française du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017; 11:577-591.
44. Breccia M, Loglisci G, Salaroli A, et al. Nilotinib-mediated increase in fasting glucose level is reversible, does not convert to type 2 diabetes and is likely correlated with increased body mass index. *Leuk Res* 2012; 36:e66-67.
45. Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2722-3.
46. Franceschino A, Tornaghi L, Benemacher V, et al. Alterations in creatine kinase, phosphate and lipid values in patients with chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib. *Haematologica* 2008; 93:317-18.
47. Gologan R, Constantinescu G, Georgescu D, et al. Hypolipemiant besides antileukemic effect of imatinib mesylate. *Leuk Res* 2009; 33:1285-87.
48. Song Y, Du C, Zhang W, et al. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12:174-80.
49. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99:1197-203.
50. Tassi R, Baldazzi V, Lapina A, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism among metastatic renal cell carcinoma patients taking sunitinib malate. Related or unrelated adverse events? *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:e101-105.
51. Boucher P, Gotthardt M, Li W-P, et al. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science* 2003; 300:329-32.
52. Lassila M, Allen TJ, Cao Z, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:935-42.
53. Leppänen O, Rutanen J, Hiltunen MO, et al. Oral imatinib mesylate (STI571/gleevec) improves the efficacy of local intravascular vascular endothelial growth factor-C gene transfer in reducing neointimal growth in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2004; 109:1140-6.
54. Rocha A, Azevedo I, Soares R. Anti-angiogenic effects of imatinib target smooth muscle cells but not endothelial cells. *Angiogenesis* 2007; 10:279-86.
55. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013; 27:1316-21.
56. French Society of Endocrinology (SFE), Francophone Society of Diabetes (SFD), New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Ann Endocrinol* 2017; 78:43-53.
57. Reichardt P, Blay J-Y, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012; 23:1680-87.
58. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:1879-86.

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

## Avis d'experts sur les complications métaboliques des inhibiteurs de mTOR\*

Benjamin Bouillet<sup>1,3</sup>, Perrine Buffier<sup>1</sup>, Sarra Smati<sup>2</sup>, Françoise Archambeaud<sup>4</sup>, Bertrand Cariou<sup>2</sup>, Bruno Verges<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, CHU Dijon

<sup>2</sup> Clinique d'Endocrinologie, Institut du Thorax, CHU, Nantes

<sup>3</sup> INSERM LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne

<sup>4</sup> Service de Médecine Interne B - Endocrinologie, CHU de Limoges, Hôpital Le Cluzeau, Limoges

**Mots clés :** diabète, dyslipidémie, inhibiteurs mTOR

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 22. pii: S0003-4266(18)31188-0. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.010. [Epub ahead of print]

### Résumé

L'utilisation des inhibiteurs mTOR (mTORi) comme anticancéreux est responsable d'hyperglycémies (12-50 %) et d'hyperlipidémies (7-73 %) dans les études de phase III. Ces chiffres élevés justifient une prise en charge adaptée à la population oncologique. Avant l'instauration d'un traitement par mTORi, nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun (EAL) chez tous les patients, d'une glycémie à jeun chez les patients non diabétiques et d'une HbA1c chez les patients diabétiques. Après instauration du traitement, une surveillance de l'EAL à jeun (tous patients) et de la glycémie à jeun (patients non diabétique) est recommandée tous les 15 jours le premier mois puis mensuellement. Nous recommandons un objectif d'HbA1c inférieur à 8 %, avant et après l'instauration du traitement chez les patients diabétiques connus et en cas d'apparition d'un diabète sous mTORi. Les objectifs de LDL-cholestérol devront être adaptés à l'état général et aux pronostics cardiovasculaire et oncologique du patient. En cas d'introduction d'un traitement, la pravastatine sera prescrite en première intention ; l'atorvastatine et la simvastatine sont contre-indiquées. Nous recommandons l'instauration de fénofibrate en cas d'hypertriglycéridémie > 5 g/L résistante aux mesures diététiques adaptées à l'état oncologique du patient. En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé.

### Hyperglycémies et diabètes induits par les inhibiteurs mTOR

#### Épidémiologie

L'utilisation des mTORi comme agents anticancéreux est associée à des perturbations du métabolisme glucidique. Les hyperglycémies sont rapportées chez 12 à 50 % des patients inclus dans des études de phase III pour l'everolimus [1-6] et le temsirolimus [7-9], alors que les hyperglycémies majeures (G3-4, > 13,9 mmol/L) surviennent moins fréquemment (4 à 12 %) (Tableau 1). Il n'est pas décrit de décompensation cétosique ou acido-cétosique. Dans une méta-analyse

incluant 24 essais cliniques avec everolimus ou temsirolimus dans différents types tumoraux chez 4261 patients, le ratio du taux d'incidence d'une hyperglycémie chez les patients recevant un mTORi en comparaison avec un contrôle était de 2,95 et de 5,25 pour les hyperglycémies majeures [10]. La fréquence la plus élevée de diabète dans les études sur les mTORi est observée chez les patients avec des carcinomes rénaux avancés [2, 6-8]. Cependant, les hyperglycémies induites par les mTORi ont été observées dans toutes les études indépendamment du type de cancer étudié. De plus, nous ne pouvons pas exclure que certaines combinaisons

de thérapies anticancéreuses associées aux mTORi aient un pouvoir diabétogène plus important. Cependant, les données de ces études ne donnent qu'une vision incomplète du réel effet des mTORi sur le métabolisme glucidique. Le nombre de patients traités par des antidiabétiques et une éventuelle intensification du traitement antidiabétique sous mTORi ne sont pas précisés dans ces études et les patients diabétiques mal contrôlés sont généralement exclus.

Une étude récente a montré que la durée médiane pour atteindre le plus haut grade d'hyperglycémie était de 58 jours chez 75 patients traités par everolimus ou temsirolimus

**Tableau 1.** Incidence des hyperglycémies dans les études de phase III des inhibiteurs mTOR.

	Type de cancer	n	Hyperglycémie [%]	
			Tous grades > 1,26 g/L [%]	Grades 3-4 > 2,51 g/L [%]
<b>Everolimus</b>				
Everolimus vs placebo [2]	Carcinome rénal	269/135	50/23	12/1
Everolimus vs placebo [1]	Tumeur neuro-endocrine, pancréas	204/203	13/4	5/2
Everolimus+Octréotide vs placebo+Octréotide [5]	Tumeur neuro-endocrine, gastro-intestinale	215/211	12/2	5/0,5
Everolimus vs placebo [3]	Cancer du sein	482/238	13/2	4/<1
Everolimus+trastuzumab+paclitaxel vs placebo+trastuzumab+paclitaxel [6]	Cancer du sein Her2+	472/238	13/5	6/1
<b>Temsirolimus</b>				
Temsirolimus vs interféron vs temsirolimus+interféron [7]	Carcinome rénal	208/200/208	26/11/17	11/2/6
Temsirolimus+letrozole vs placebo+letrozole [9]	Cancer du sein	550/553	13/5	4/1
Temsirolimus+bevacizumab vs interféron+bevacizumab [8]	Carcinome rénal métastatique	400/391	22/5	6/1
Grade 1 : glycémie à jeun entre 1,26 et 1,60 g/L. Grade 2 : glycémie à jeun entre 1,61 et 2,50 g/L. Grade 3 : glycémie à jeun entre 2,51 et 5 g/L. Grade 4 : glycémie à jeun supérieure à 5 g/L.				

pour un carcinome rénal [11]. Cependant, aucune n'étude n'a spécifiquement évalué le délai d'apparition d'une hyperglycémie après l'introduction d'un mTORi.

Le caractère dose-dépendant de l'induction des hyperglycémies par les mTORi ne peut pas être affirmé avec les études à disposition.

### Mécanismes physiopathologiques

Influence de mTOR sur le métabolisme glucidique

Les effets de mTOR sur l'homéostasie glucidique sont complexes avec des résultats opposés en fonction du site d'activité de mTORC1 [12]. mTORC1 favorise l'insulino-résistance dans le tissu adipeux en favorisant la phosphorylation de la sérine sur IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) responsable d'une diminution de l'activation de PI3kinase [13]. L'activité mTORC1 est augmentée dans le tissu adipeux, le foie et le muscle des animaux insulino-résistants, ce qui plaide pour un effet délétère de mTORC1 sur la sensibilité à l'insuline

[13, 14]. Dans le foie, la phosphorylation d'IRS-1 par mTORC1 réduit l'activation de la voie PI3kinase, ce qui augmente la néoglucogenèse.

A l'inverse, mTORC1 favorise le métabolisme oxydatif au niveau musculaire. Des souris présentant une invalidation spécifique de mTORC1 au niveau musculaire présentent une diminution de la masse musculaire et des capacités oxydatives musculaires [15]. Dans le foie, l'activité mTORC1 inhibe la cétogenèse en atténuant l'activité PPAR- $\alpha$ , principal modulateur transcriptionnel des gènes de la cétogenèse [16].

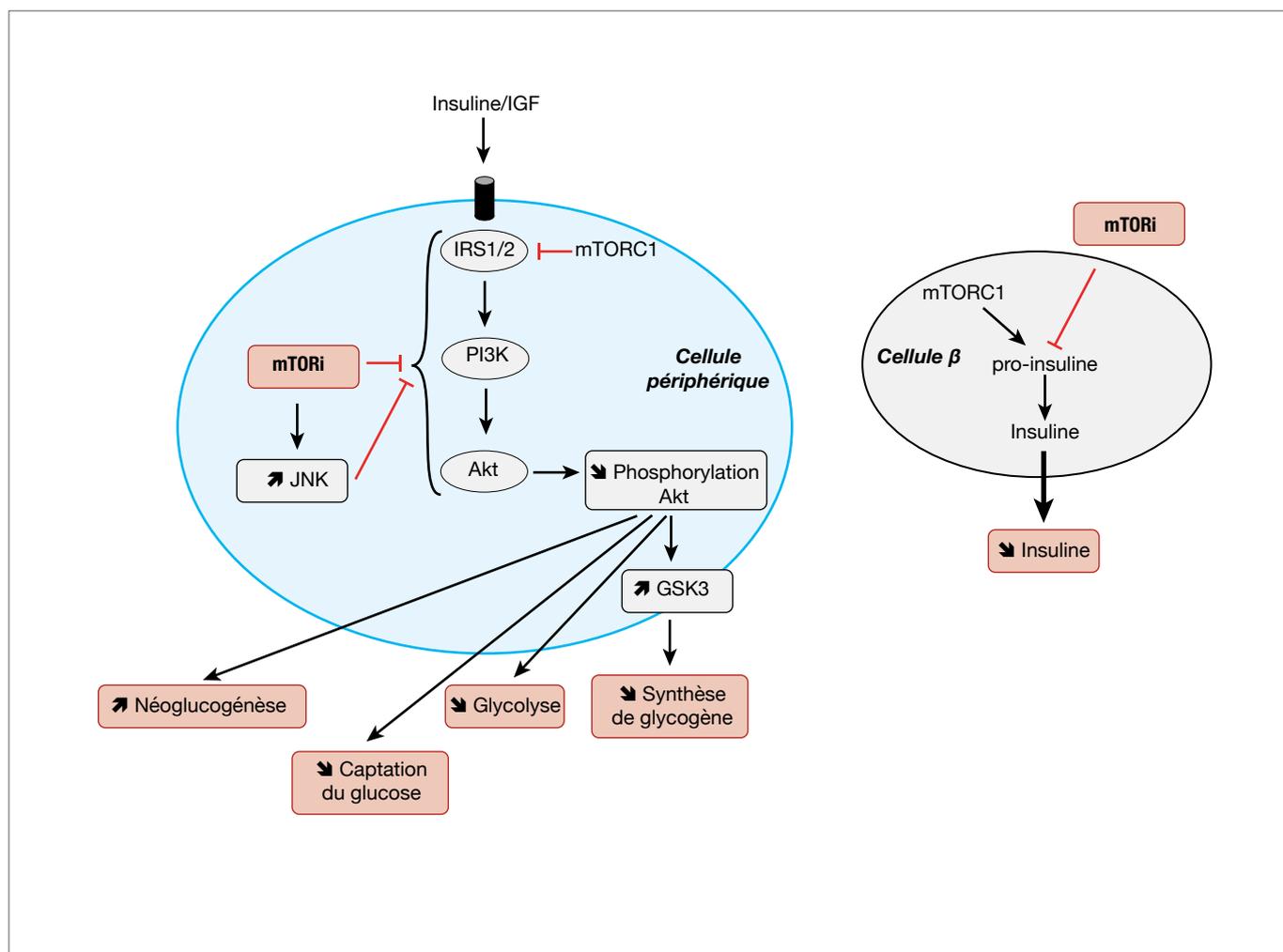
mTORC1 régule aussi la masse et la fonction des cellules  $\beta$  de Langerhans. L'activation constitutive de mTORC1 dans les cellules  $\beta$  améliore l'insulino-sécrétion, en augmentant le nombre et la taille des cellules  $\beta$  [17]. Cependant, une activation prolongée de mTORC1 dans les cellules  $\beta$  entraîne un épuisement de leur capacité à sécréter de l'insuline, en favorisant l'apoptose des cellules  $\beta$  [18]. Ainsi, dans des conditions physiologiques, une régulation fine de l'ac-

tivité mTOR apparaît nécessaire au contrôle de l'homéostasie glucidique.

Les fonctions de mTORC2 sont moins connues. mTORC2 exerce un contrôle sur la croissance cellulaire et le métabolisme par l'intermédiaire d'Akt et SGK1 (*serum- and glucocorticoid-induced protein kinase-1*) et régule l'organisation du cytosquelette cellulaire en activant la protéine kinase C- $\alpha$  [19].

Influence des mTORi sur le métabolisme glucidique

Les mécanismes moléculaires liant l'inhibition de mTOR à la survenue de troubles du métabolisme glucidique sont complexes et imparfaitement connus. Il existe des divergences inexplicables entre les études précliniques *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et les données des études de phase II et III chez l'homme. En effet, puisque l'activation chronique de mTORC1 entraîne une insulino-résistance, l'inhibition chronique de la voie mTOR devrait améliorer l'homéostasie glucidique. Cependant, l'utilisation des mTORi favorise l'hyperglycémie



**Figure 1.** Physiopathologie de l'hyperglycémie induite par les inhibiteurs mTOR. IRS: Insulin Receptor Substrate; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; JNK: Jun N-terminal kinase; GSK3: Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ . D'après [49].

(Figure 1). Laplante et Sabatini [12] ont suggéré que les mTORi exerçaient un effet «Janus» sur le métabolisme glucidique suivant une courbe en U, au sein de laquelle une activité trop faible ou trop importante a des effets métaboliques délétères. La rapamycine favorise l'apparition d'un diabète sucré, par la combinaison d'une altération de la sécrétion d'insuline et d'une insulino-résistance sévère dans plusieurs modèles de rongeur [20, 21].

#### *mTORi et insulino-résistance*

Dans un modèle de souris diabétiques, un traitement par rapamycine a entraîné une diminution de l'insulino-sensibilité en parallèle d'une diminution de la phosphorylation d'Akt et d'une augmentation de l'acti-

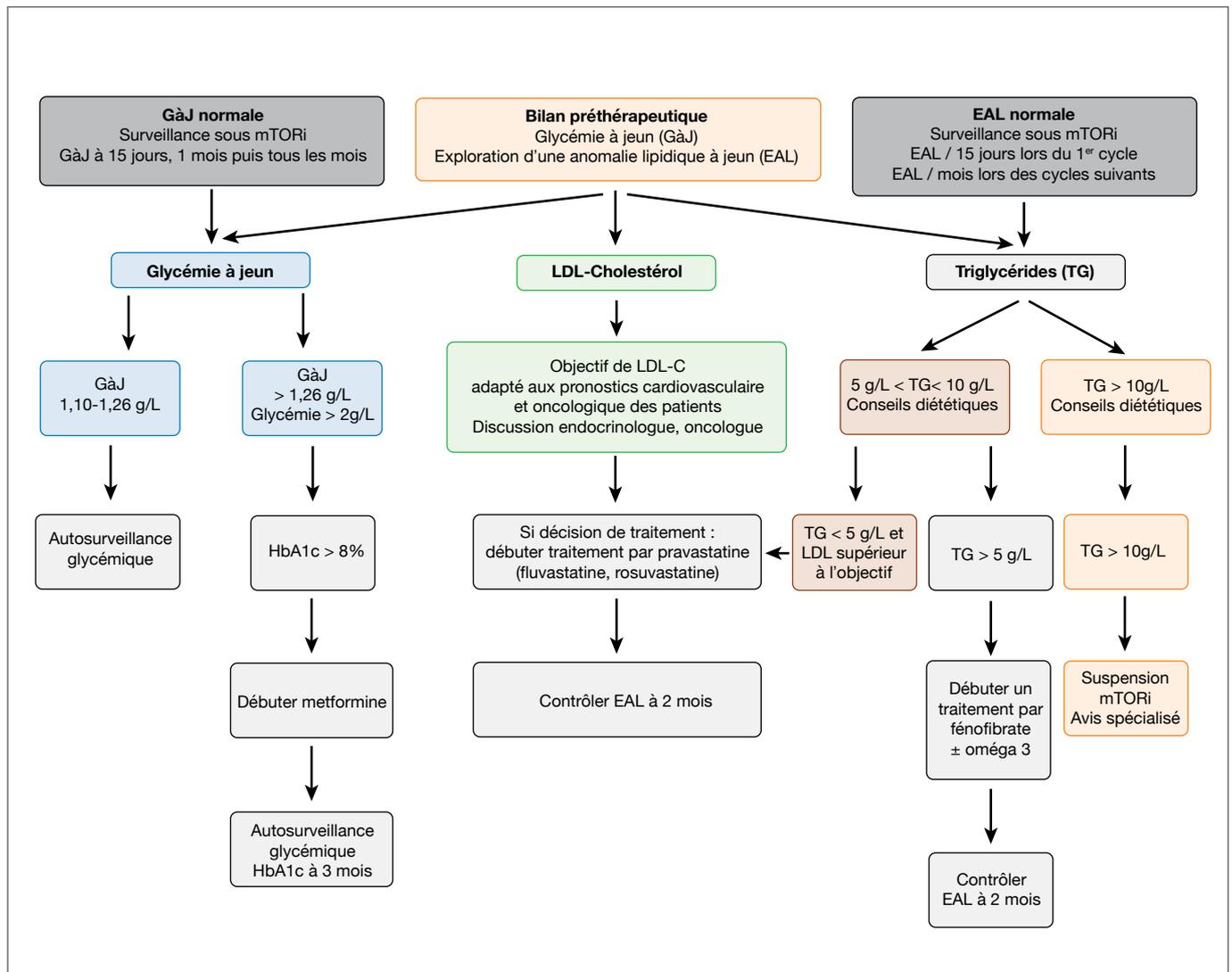
tivité Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK3) à l'origine d'une diminution de la synthèse de glycogène [20] et une augmentation de la phosphorylation de Jun N-terminal kinase 2/3 (JNK2/3) et de JNK1 [20]. Il a également été démontré qu'un traitement par rapamycine perturbait le complexe mTORC2 et abolissait l'effet inhibiteur de PI3Kinase-Akt sur la néoglucogénèse hépatique [22].

Une diminution de la captation de glucose secondaire à une altération de la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline a été démontrée dans des adipocytes humains traités avec la rapamycine [23]. A l'échelle de l'organisme, le remplacement des inhibiteurs de calcineurine par le sirolimus induit une aggravation de l'insuli-

no-résistance associée à une altération de l'insulino-sécrétion compensatoire, favorisant ainsi l'apparition d'un diabète [24].

#### *mTORi et insulino-sécrétion*

L'hyperglycémie induite par l'inhibition de mTOR est également liée à une diminution de l'insulino-sécrétion. Plusieurs études montrent que l'inhibition de mTOR diminue l'insulino-sécrétion par les cellules  $\beta$  [17]. L'inhibition de mTOR par la rapamycine entraîne une diminution de 33 % de l'insulino-sécrétion gluco-induite et une réduction de 50 % la masse de cellules  $\beta$ , en augmentant leur apoptose [20]. Un effet hyperglycémique «bénéfique» des mTORi a été mis en évidence chez des patients porteurs d'insulinomes mé-



**Figure 2.** Surveillance et conduite à tenir devant la découverte d'une anomalie métabolique induite par un mTORi.

tastatiques avec des hypoglycémies réfractaires, qui présentaient une réduction de l'intensité et de la fréquence de leurs hypoglycémies [25].

#### Diagnostic clinique et biologique

Il n'est pas décrit dans la littérature de spécificité symptomatique dans l'apparition des cas d'hyperglycémie, ni de profil clinique favorisant l'apparition d'une hyperglycémie. Le diagnostic biologique de diabète sucré est porté sur les critères habituels, à savoir deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL associée à des signes d'hyperglycémie.

**R1** : le diagnostic de diabète sous mTORi est basé sur la constatation de deux glycémies à jeun supérieures à 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou d'une glycémie aléatoire supérieure à 200 mg/dL associée à des signes d'hyperglycémie.

**Traitement** (d'après 2 avis d'experts [26, 27]) (Figure 2)

Le pronostic néoplasique ainsi que la dénutrition ou le risque de dénutrition imposent de savoir limiter les interdits diététiques. L'activité physique qui a démontré ses bénéfices dans le contexte néoplasique sera adaptée aux possibilités du patient. Sur le

plan pharmacologique, la metformine est le traitement de première intention au vu de la physiopathologie des mTORi. Il est recommandé de débuter un traitement par metformine, en respectant ses contre-indications, dès lors que le diagnostic de diabète est porté. En cas de contrôle glycémique insatisfaisant sous metformine seule, la stratégie médicamenteuse sera celle présentée dans la prise de position récente de la société francophone du diabète, en restant adaptée à l'objectif d'HbA1c (cf infra) [28].

**R2** : en cas de diabète sous mTORi, nous recommandons l'utilisation de la metformine en 1<sup>re</sup> intention, le

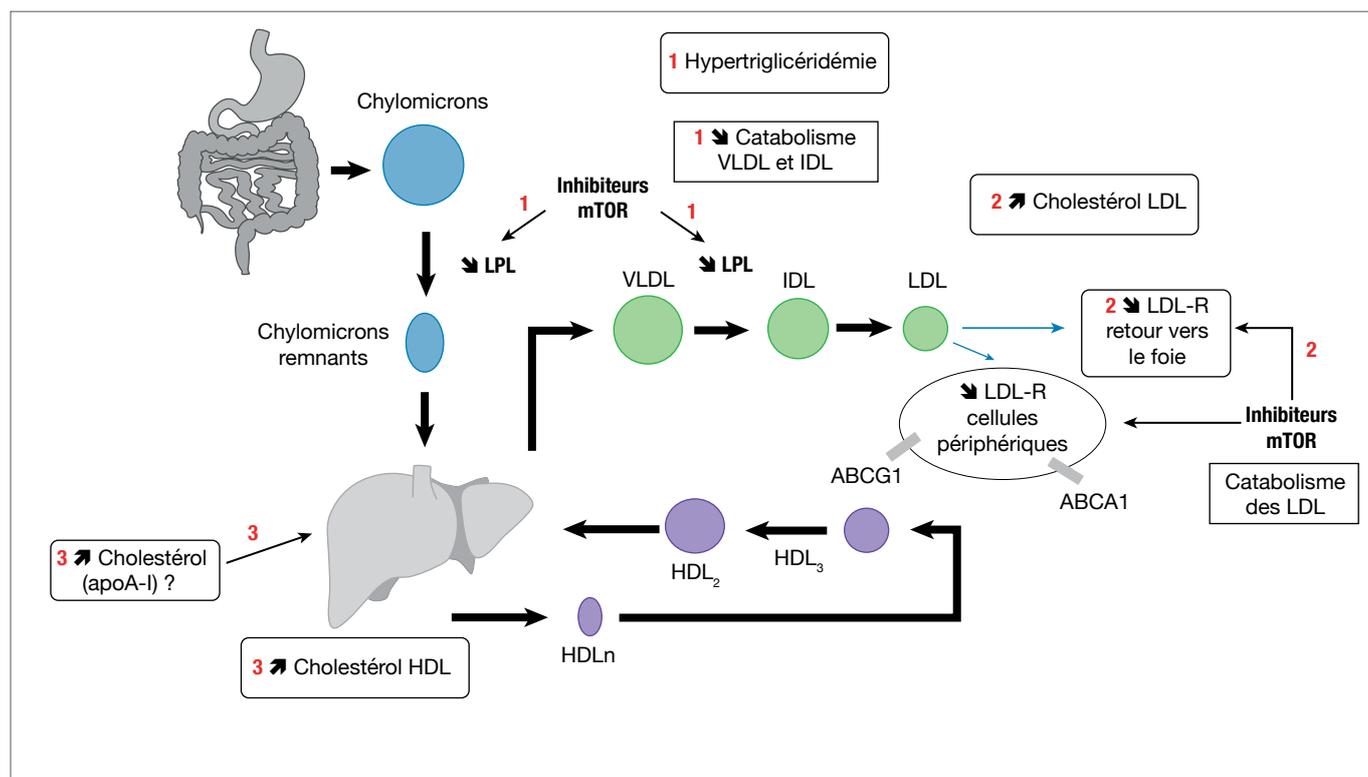


Figure 3. Physiopathologie de la dyslipidémie induite par les inhibiteurs mTOR.

contexte néoplasique faisant limiter les interdits diététiques. La prise en charge thérapeutique ultérieure suit les recommandations classiques de prise en charge du diabète non iatrogène et sera adaptée à l'objectif d'HbA1c.

Dans les rares cas d'hyperglycémie persistante supérieure à 2,5 g/L (ou HbA1c > 9%) malgré un traitement antidiabétique optimal, il est conseillé de suspendre le mTORi après discussion avec les oncologues jusqu'à la stabilisation des chiffres glycémiques puis de reprendre le mTORi à dose réduite.

**R3** : un diagnostic de diabète sous mTORi ne contre-indique pas la poursuite de mTORi, sauf en cas d'hyperglycémie menaçante malgré un traitement antidiabétique optimal. Dans ce dernier cas, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi jusqu'à normalisation des glycémies. La reprise sera discutée avec les oncologues.

**Surveillance** (d'après 2 avis d'experts [26, 27]) (Figure 3)

Bilan initial avant d'instaurer le traitement  
Chez les patients non diabétiques, il conviendra de réaliser une glycémie à jeun pour diagnostiquer une éventuelle anomalie du métabolisme glucidique pré-existante (hyperglycémie à jeun, diabète). Chez les patients diabétiques, il conviendra de réaliser une HbA1c pour évaluer l'équilibre glycémique. Une consultation auprès d'un endocrinologue est vivement recommandée [27]. Au vu du risque accru de décompensation hyperglycémique, un équilibre glycémique adapté est nécessaire avant de débuter un mTORi.

Au vu des recommandations françaises en vigueur, l'objectif d'HbA1c sera inférieur ou égal à 8% (comorbidités graves avérées et/ou espérance de vie limitée) en cas de diabète pré-existant ou de diabète induit par un mTORi [28].

**R4** : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun chez un patient

non diabétique avant toute instauration d'un traitement par mTORi. En cas de diabète pré-existant, il faudra s'assurer de l'obtention d'un bon équilibre glycémique avant instauration de mTORi.

**R5** : nous recommandons un objectif d'HbA1c < 8% en cas de diabète induit par mTORi ou pré-existant.

**Surveillance pendant le traitement**  
Chez les patients normoglycémiques, une surveillance stricte de la glycémie veineuse à jeun toutes les 2 semaines pendant le premier mois du traitement, puis de manière mensuelle est conseillée. Chez les patients présentant une hyperglycémie à jeun non diabétique (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/L), l'instauration d'une autosurveillance glycémique est conseillée. Chez les patients diabétiques connus, il est conseillé de renforcer l'autosurveillance glycémique, en s'adaptant au contexte oncologique. Dans tous les cas, une surveillance de l'HbA1c

tous les 3 mois est préconisée.

**R6:** chez les patients non diabétiques, nous suggérons la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement par mTORi.

**R7:** pendant le traitement par mTORi, chez les patients avec hyperglycémie modérée à jeun ou un diabète, nous recommandons une autosurveillance glycémique dont la fréquence sera adaptée au contexte oncologique. En cas de bon contrôle glycémique, l'auto-surveillance glycémique pourra être allégée. L'HbA1c doit être réalisée de façon trimestrielle.

Surveillance à l'arrêt du traitement

Une autosurveillance renforcée sera poursuivie pendant 4 semaines chez les patients chez qui un traitement antidiabétique a été instauré ou majoré suite à l'instauration d'un mTORi. Cela doit permettre de diminuer ou d'arrêter le traitement antidiabé-

tique si besoin. Il est nécessaire de réaliser une HbA1c 3 mois après l'arrêt du mTORi.

**R8:** à l'arrêt du mTORi, chez les patients chez qui un traitement antidiabétique a été instauré ou majoré, nous suggérons une autosurveillance glycémique pendant 4 semaines pour déterminer si le traitement antidiabétique doit être arrêté ou diminué.

#### Facteurs prédictifs

Il n'a pas été décrit de facteurs prédictifs à l'apparition d'une hyperglycémie chez les patients traités par mTORi.

#### Hyperlipidémies induites par les inhibiteurs mTOR

##### Épidémiologie

L'utilisation des mTORi comme agents anticancéreux est associée à des perturbations du métabolisme lipidique. Une hypercholestérolémie (hyperChol) est rapportée chez 12 à 88% des patients inclus dans des études de phase III, qui évaluent l'everolimus [2, 3, 29, 30] et le temsirolimus [7-9, 31] (Tableau

2). Les hyperChol majeures (CT > 4 g/L) sont rapportées chez 1 à 8% des patients. Les hypertriglycéridémies (hyperTG) sont retrouvées chez 7 à 73% des patients alors que les hyperTG majeures (TG > 5 g/L) sont plus rares (1-6%). Les taux de LDL-C et de HDL-C ne sont pas renseignés dans ces études. Des augmentations du LDL-C [32] et du HDL-C [32, 33] ont été observées avec l'everolimus chez des patients transplantés, où les doses utilisées sont moins importantes.

L'incidence des hyperChol et des hyperTG a été évaluée dans une méta-analyse [10] incluant 24 essais cliniques, qui comparaient l'everolimus ou le temsirolimus à un traitement contrôle, dans différents types de tumeurs solides, chez 4261 patients. Les hyperTG et les hyperTG sévères (TG > 5 g/L) étaient respectivement 2,49 et 2,01 fois plus fréquentes avec les mTORi. Les hyperChol et les hyperChol sévères (cholestérol > 4 g/L) étaient respectivement 3,35 et 6,51 fois plus fréquentes avec les mTORi. Cette méta-analyse prenait en compte des études où le mTORi pouvait être en monothérapie ou en association. Une méta-analyse récente [34], a inclus des études de phase II et III (n=15) où le mTORi était utilisé en monothérapie.

**Tableau 2.** Incidence des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies reportées dans les études de phase III des inhibiteurs mTOR.

	Type de cancer	N	Hypercholestérolémie		Hypertriglycéridémie	
			Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Everolimus</b>						
Everolimus vs placebo [2]	Carcinome rénal	274/137	77/35	4/0	73/34	1/0
Everolimus vs placebo [29]	Cancer du sein	18/21	88,9/76,2	0/0	72,2/38,1	0/0
Everolimus +vinorelbine vs placebo+vinorelbine [30]	Cancer du sein	280/282	NC/NC	NC/NC	7,7/2	0,7/<1
<b>Temsirolimus</b>						
Temsirolimus vs interféron vs temsirolimus+interféron [7]	Carcinome rénal	208/200	24/4/26	1/0/2	NC/NC/NC	NC/NC/NC
Temsirolimus vs sorafenib [31]	Carcinome rénal	249/252	20/6	2/1	21/7	3/<1
Temsirolimus+letrozole vs placebo+letrozole [9]	Cancer du sein	550/553	12/6	1/<0,5	NC/NC	NC/NC
Temsirolimus+bevacizumab vs interféron+bevacizumab [8]	Carcinome rénal métastatique	393/391	32/10	6/1	29/21	7/4

**Hypercholestérolémie:** Grade 1: cholestérolémie <3 g/L. Grade 2: cholestérolémie entre 3 et 4 g/L. Grade 3: cholestérolémie entre 4 et 5 g/L. Grade 4: cholestérolémie > 5 g/L.

**Hypertriglycéridémie:** Grade 1: triglycéridémie entre 1 et 2 N. Grade 2: TG entre 2,5 et 5 N. Grade 3: TG entre 5 et 10 N. Grade 4: TG>10N

L'utilisation des mTORi était associée à une augmentation du risque de 2,22 pour les hyperTG, de 1,88 pour les hyperTG sévères, de 2,48 pour les hyperChol et de 4,26 pour les hyperChol sévères.

Une étude rétrospective a montré que la durée médiane pour atteindre le plus haut grade d'hyperChol et d'hyperTG était respectivement de 28 et 56 jours chez 75 patients traités par everolimus ou temsirolimus pour un carcinome rénal [11].

### Mécanismes physiopathologiques

Influence de mTor sur le métabolisme lipidique

mTORC1 agit sur le métabolisme lipidique à différents niveaux :

- il augmente l'activité du facteur de transcription SREBP-1c, qui stimule l'expression d'enzymes impliquées dans la lipogénèse. Il a été démontré que l'altération de l'activité de mTORC1 par la rapamycine bloquait l'expression des enzymes de la lipogénèse induite par SREBP-1c [35],
- il augmente l'expression de PPAR $\gamma$  et favorise l'adipogénèse [36],
- il augmente l'activité de la lipin-1, une phosphatase de l'acide phosphatidique, qui favorise la synthèse des triglycérides et l'activité de PPAR $\gamma$  [37], et entraîne une sur-régulation de l'expression de SREBP-1c.

Le rôle de mTORC2 dans le métabolisme lipidique reste beaucoup moins clair : il pourrait agir sur la synthèse *de novo* des sphingolipides en régulant l'activité de la céramide synthase [38].

Influence de l'inhibition de mTor sur le métabolisme lipidique

La physiopathologie de la dyslipidémie induite par les mTORi n'est pas complètement élucidée (Figure 3).

Concernant les triglycérides, *in vitro*, la rapamycine entraîne une augmentation de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (AG) [39], et une diminution du flux des AG vers les voies de stockage, en faveur d'une altération de la clairance périphérique plutôt qu'une augmentation de la synthèse hépatique. La rapamycine diminue aussi l'expression de

gènes d'enzymes de la lipogénèse comme l'acetyl-CoA carboxylase [39], la fatty acid synthase [40] et la stearoyl-CoA desaturase [41]. La rapamycine diminue le catabolisme des VLDL via une diminution d'activité de la lipoprotéine lipase [42] : elle diminue l'effet stimulateur de l'insuline sur la lipoprotéine lipase [43], et diminue l'apolipoprotéine C-III, un inhibiteur de la LPL [44]. La rapamycine augmente la libération des AG du tissu adipeux en augmentant l'action de la lipase hormono-sensible [44].

Concernant le LDL-C, la rapamycine entraîne une diminution du catabolisme de LDL-*apoB*100 [42]. *In vitro* la rapamycine diminue l'expression du LDL-récepteur (LDL-R) entraînant une diminution de la captation des LDL [45]. Cela est probablement lié à l'augmentation de l'expression de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin type 9*), un inhibiteur endogène du LDL-R [46].

### Diagnostic clinique et biologique

Il n'existe pas dans la littérature actuelle de symptomatologie, ni de profil clinique spécifiques chez les patients présentant une dyslipidémie induite par un mTORi. La réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique est donc indispensable pour porter le diagnostic de dyslipidémie, dont les critères sont détaillés dans les récentes recommandations de la HAS [47].

**Traitement** (d'après 2 avis d'experts [26,27]) (Figure 2)

Hypercholestérolémie

Elle sera évaluée sur le taux de LDL-C puisque seule la baisse du LDL-C a fait la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Les recommandations actuelles sur le prise en charge des dyslipidémies [47] sont destinées à la population générale et ne sont pas transposables chez des patients ayant une pathologie néoplasique.

Les taux de LDL-C justifiant l'introduction d'un traitement hypolipémiant (avant ou après l'introduction d'un traitement par mTORi) devront être adaptés aux pronostics cardio-vasculaire et oncologique des patients. Malgré l'absence de données

scientifiques dans cette population, la présence d'un bon pronostic oncologique peut permettre d'envisager l'utilisation des recommandations en vigueur. Dans les autres situations carcinologiques, il convient de se fixer des objectifs moins stricts issus d'une discussion au cas par cas entre l'endocrinologue et l'oncologue. Une réévaluation régulière de ces objectifs sera réalisée en fonction de l'évolution du pronostic du patient.

Le respect des règles diététiques (limitation du cholestérol alimentaire et des acides gras saturés) n'est pas justifié chez des patients parfois dénutris ou à risque de dénutrition. L'activité physique sera adaptée aux possibilités et aux envies du patient.

Pour les patients déjà traités par un hypolipémiant, les objectifs seront adaptés au contexte clinique du patient [47, 48]. Il conviendra d'adapter le traitement hypolipémiant au besoin (cf infra) et d'alléger les conseils diététiques.

Les statines sont le traitement de première intention. La simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées, car du fait de leur pouvoir inducteur enzymatique du cytochrome P450, elles interfèrent avec le métabolisme de l'everolimus et diminuent potentiellement son activité. La pravastatine est prescrite en première intention. En cas de mauvaise tolérance, elle pourra être remplacée par la fluvastatine. En cas d'efficacité insuffisante, la rosuvastatine pourra être prescrite à la dose de 5 à 20 mg par jour. La surveillance des statines sous mTORi est identique à celle des statines prescrites dans un contexte non néoplasique. En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe est utilisé en monothérapie. Il pourra être associé aux statines si elles s'avèrent insuffisantes.

L'efficacité du traitement sera évaluée par un bilan lipidique 2 mois après son introduction. Le bilan lipidique sera répété tous les 3 mois jusqu'à obtention de l'objectif lipidique. Une fois l'objectif atteint, le bilan lipidique sera réalisé deux fois par an.

**RI** : les objectifs de LDL cholestérol doivent être adaptés à l'état général et aux pronostics cardiovasculaire et

oncologique du patient. L'utilisation des recommandations en vigueur peut s'envisager chez les patients au bon pronostic oncologique. Dans les autres cas, des objectifs moins stricts issus d'une discussion au cas par cas entre l'endocrinologue et l'oncologue seront mis en place. Une réévaluation régulière de ces objectifs sera réalisée en fonction de l'évolution du pronostic du patient.

**R2** : le respect des règles diététiques n'est pas justifié chez des patients parfois dénutris ou à risque de dénutrition. Nous recommandons l'utilisation de statines en première intention en cas d'élévation des taux de LDL cholestérol. Nous recommandons l'utilisation de pravastatine, et dans un 2<sup>e</sup> temps, de fluvastatine ou rosuvastatine. L'atorvastatine et la simvastatine sont contre-indiqués du fait de leur élimination par CYP 450 3AC.

#### Hypertriglycéridémie

Lorsque le taux de TG est supérieur à 5 g/L, il conviendra de rappeler la nécessité de diminuer la consommation de produits sucrés et d'éviter la consommation d'alcool, en restant souple dans les conseils diététiques. L'activité physique sera adaptée aux possibilités et aux envies du patient. Il conviendra de débiter en première intention un traitement par fénofibrate en l'absence de contre-indications, du fait du risque de pancréatite aiguë. Des acides gras oméga3 (EPA DHA 2 g/j) pourront être utilisés en plus ou si les fibrates ne sont pas supportés ou contre-indiqués [47]. L'efficacité du traitement sera évaluée par un bilan lipidique 2 mois après son introduction. Le gemfibrozil est à éviter du fait de nombreux interactions médicamenteuses.

En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé. La reprise sera discutée avec les oncologues.

La prescription de l'association statine+fibrates nécessitera un avis spécialisé.

**R3** : sous mTORi, nous recommandons l'instauration de fénofibrate en cas d'hypertriglycéridémie > 5 g/L résistante aux mesures diététiques adaptées. Des acides gras oméga-3 (EPA-DHA 2 g/j) pourront être utilisés en complément ou si les fibrates ne sont pas supportés ou contre-indiqués. En cas d'hypertriglycéridémie non contrôlable > 10 g/L, nous suggérons la suspension temporaire de mTORi et la prise d'un avis spécialisé. La reprise du traitement par mTORi sera discutée avec les oncologues.

#### Surveillance (Figure 2)

Avant introduction d'un mTORi

Il est recommandé de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique à jeun avant la mise en place d'un mTORi.

**R4** : nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun avant l'instauration de mTORi.

Après introduction d'un mTORi

En l'absence d'anomalie du bilan lipidique avant l'introduction d'un mTORi (chez un patient traité ou non par hypolipémiant), il est conseillé de surveiller le bilan lipidique tous les 15 jours pendant le premier cycle du traitement par mTORi, puis mensuellement lors de chaque nouveau cycle de traitement

**R5** : au cours du traitement par mTORi, nous recommandons la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique à jeun tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> cycle du traitement, puis tous les mois lors de chaque nouveau cycle de traitement.

Après l'arrêt d'un mTORi

Si le mTORi a entraîné des perturbations du bilan lipidique responsables de l'intro-

duction ou du renforcement d'un traitement hypolipémiant, il est souhaitable de reprendre la posologie de l'hypolipémiant avant l'introduction du mTORi ou de stopper l'hypolipémiant introduit sous mTORi et de contrôler le bilan lipidique 2 mois après l'arrêt du mTORi.

**R6** : à l'arrêt du traitement par mTORi, nous recommandons l'arrêt du traitement hypolipémiant instauré et le contrôle du bilan lipidique à 2 mois chez les patients antérieurement non traités. Chez les patients traités par hypolipémiants avant la mise sous mTORi, nous recommandons de revenir à la posologie antérieure et de contrôler le bilan lipidique à 2 mois.

#### Facteurs prédictifs

Il n'a pas été décrit de facteurs prédictifs à l'apparition d'une hyperlipidémie chez les patients traités par mTORi.

**B. Bouillet, P. Buffier, S. Smati, F. Archambeaud, B. Cariou, B. Verges**  
benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-23.
2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56.
3. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-29.
4. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:125-32.
5. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378:2005-12.
6. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet* 2015; 16:816-29.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;

- 356:2271-81.
8. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:752-9.
9. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:195-202.
10. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:190-96.
11. Jebali M, Elaidi R, Brizard M, et al. Biological toxicities as surrogate markers of efficacy in patients treated with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17:27.
12. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274-93.
13. Um SH, Frigerio F, Watanabe M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004; 431:200-205.
14. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* 2005; 146:1473-81.
15. Bentzinger CF, Romanino K, Cloëtta D, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. *Cell Metab* 2008; 8:411-24.
16. Sengupta S, Peterson TR, Laplante M, et al. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature* 2010; 468:1100-104.
17. Rachdi L, Balcazar N, Osorio-Duque F, et al. Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:9250-55.
18. Shigeyama Y, Kobayashi T, Kido Y, et al. Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. *Mol Cell Biol* 2008; 28:2971-79.
19. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004; 6:1122-28.
20. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:945-57.
21. Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes* 2010; 59:1338-48.
22. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012; 335:1638-43.
23. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:96-105.
24. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3128-35.
25. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:665-74.
26. Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic disorders induced by anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012; 30:2919-28.
27. Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B, et al. [Management of metabolic disorders induced by everolimus in patients with differentiated neuroendocrine tumors: expert proposals]. *Bull Cancer (Paris)* 2014; 101:175-83.
28. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017; 11:577-593.
29. Maass N, Harbeck N, Mundhenke C, et al. Everolimus as treatment for breast cancer patients with bone metastases only: results of the phase II RADAR study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139:2047-56.
30. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 15:580-91.
31. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760-67.
32. Spinelli GA, Felipe CR, Park SI, Mandia-Sampaio EL, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Lipid profile changes during the first year after kidney transplantation: risk factors and influence of the immunosuppressive drug regimen. *Transplant Proc* 2011; 43:3730-37.
33. Baur B, Oroszlan M, Hess O, et al. Efficacy and safety of sirolimus and everolimus in heart transplant patients: a retrospective analysis. *Transplant Proc* 2011; 43:1853-61.
34. Lew S, Chamberlain RS. Risk of Metabolic Complications in Patients with Solid Tumors Treated with mTOR inhibitors: Meta-analysis. *Anticancer Res* 2016; 36:1711-18.
35. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8:224-36.
36. Zhang HH, Huang J, Düvel K, et al. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *PLoS One* 2009; 4:e6189.
37. Huffman TA, Mothe-Satney I, Lawrence JC. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:1047-52.
38. Aronova S, Wedaman K, Aronov PA, et al. Regulation of ceramide biosynthesis by TOR complex 2. *Cell Metab* 2008; 7:148-58.
39. Brown NF, Stefanovic-Racic M, Sipula IJ, Perdomo G. The mammalian target of rapamycin regulates lipid metabolism in primary cultures of rat hepatocytes. *Metabolism* 2007; 56:1500-5007.
40. Peng T, Golub TR, Sabatini DM. The immunosuppressant rapamycin mimics a starvation-like signal distinct from amino acid and glucose deprivation. *Mol Cell Biol* 2002; 22:5575-84.
41. Mauvoisin D, Rocque G, Arfa O, et al. Role of the PI3-kinase/mTOR pathway in the regulation of the stearoyl CoA desaturase (SCD1) gene expression by insulin in liver. *J Cell Commun Signal* 2007; 1:113-25.
42. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72:1244-50.
43. Kraemer FB, Takeda D, Natu V, Sztalryd C. Insulin regulates lipoprotein lipase activity in rat adipose cells via wortmannin- and rapamycin-sensitive pathways. *Metabolism* 1998; 47:555-59.
44. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002; 43:1170-80.
45. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, et al. Sirolimus modifies cholesterol homeostasis in hepatic cells: a potential molecular mechanism for sirolimus-associated dyslipidemia. *Transplantation* 2007; 84:1029-36.
46. Ai D, Chen C, Han S, et al. Regulation of hepatic LDL receptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest* 2012; 122:1262-70.
47. Haute Autorité de Santé- Recommandations: Principales dyslipidémies: stratégies de prise en charge.
48. French Society of Endocrinology (SFE), Francophone Society of Diabetes (SFD), New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab* 2016; 42:398-408.
49. Vergès B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110:101-108.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Résumé

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

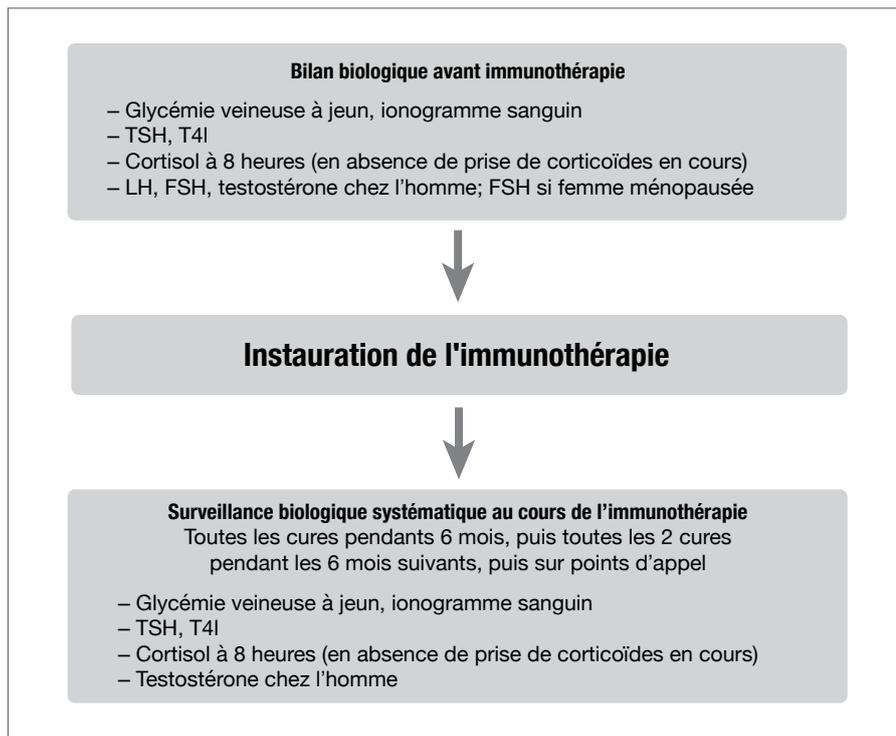


Figure 1. Bilan biologique et immunothérapie.

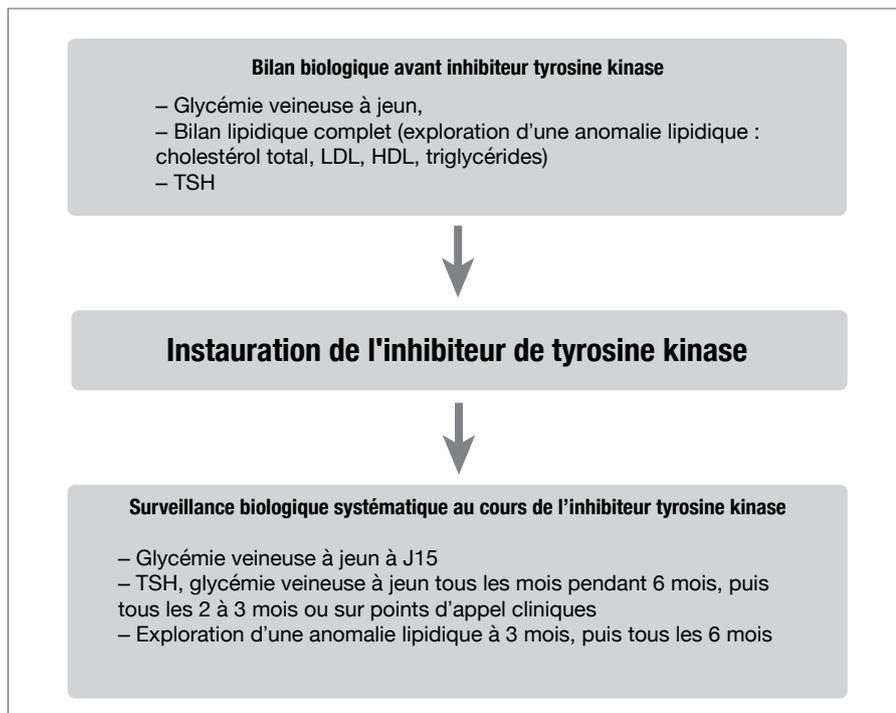


Figure 2. Bilan biologique et inhibiteur tyrosine kinase.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

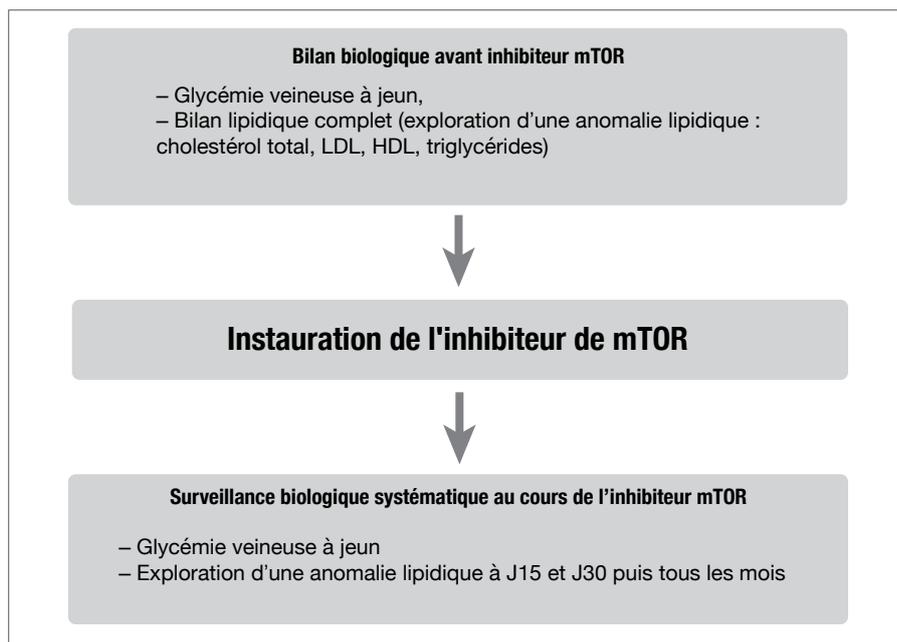


Figure 3. Bilan biologique et inhibiteur mTOR.

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

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

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

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

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

### RÉFÉRENCES

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

**Oui, je souhaite m'abonner pour un an à PCED**

**Tarifs individuels:**

Particuliers: **120€**

Internes: **60€**  
(fournir un justificatif)

**Tarifs institutions:**

France, Monaco, Andorre: **240€**

Union Européenne, Suisse: **290€**

Reste du monde: **290€**

**Ci-joint mon règlement d'un montant de:**  €

Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Manner

Espèces

Virement bancaire

Règlement par carte bancaire sur [www.pced.fr](http://www.pced.fr)

**Nom**

**Adresse**

**Code postal**

**Ville**

**Pays**

**Tél.**

**E-mail**

**A retourner accompagné de votre règlement à  
Manner/PCED - 58 av. de Wagram - 75017 PARIS  
E-mail: [abonnements@pced.fr](mailto:abonnements@pced.fr) • [www.pced.fr](http://www.pced.fr)**

