

Conséquences thyroïdiennes des thérapies ciblées

Maryame Imaouen¹, Kaoutar Messoudi², Nada Lazar¹,
Houda Salhi^{1,2,3}, Nawfal Mellas^{2,3}, Hanan El Ouahabi^{1,2,3}

¹ CHU Hassan II, service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Fès Maroc
<maryame.imaouen@gmail.com>

² CHU Hassan II, service d'oncologie médicale, Fès Maroc

³ Faculté de médecine et de pharmacie, Fès Maroc

Résumé. L'avènement des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique en cancérologie représente un tournant dans la prise en charge de certaines tumeurs malignes. Ces traitements présentent cependant des toxicités spécifiques nouvelles, notamment endocriniennes. Notre travail décrit les dysthyroïdies induites par différentes molécules : inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) (sunitinib, sorafénib, pazopanib, imatinib, lapatinib) et inhibiteurs de la voie mTOR (pour *mechanistic target of rapamycin*) : l'évérolimus. Il s'agit d'une étude prospective descriptive portant sur 70 patients ayant bénéficié d'un suivi de la fonction thyroïdienne, sur une période de trois ans, de janvier 2016 à décembre 2018. Trente et un pour cent (31 %) d'entre eux ont développé une dysthyroïdie au 12^e mois en moyenne : 21 % une hypothyroïdie (dont 93 % étaient traités par ITK) et 10 % une thyrotoxicose (dont 57 % étaient sous sunitinib, 29 % sous imatinib et 14 % sous évérolimus). L'hypothyroïdie, dans 20 % des cas, consistait en une thyroïdite avec positivité des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et aspect de thyroïdite à l'échographie. Un goitre nodulaire était noté dans 7 % des cas d'hypothyroïdie et 14 % des cas d'hyperthyroïdie. En conclusion, l'élargissement de l'indication des thérapies ciblées implique une augmentation de l'incidence des perturbations de la fonction thyroïdienne. L'évaluation préthérapeutique est donc indispensable et doit être poursuivie régulièrement pendant le traitement.

Mots clés : thyroïde, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thérapie ciblée, inhibiteurs de la tyrosine kinase, évérolimus

L'avènement des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique en cancérologie représente un tournant dans la prise en charge de certaines tumeurs malignes. Ces traitements présentent toutefois des toxicités spécifiques nouvelles, notamment endocriniennes. Parmi ces atteintes, les dysthyroïdies induites par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) sont rapportées depuis 2006 [1], et sont actuellement l'objet de plusieurs études. Notre travail décrit les principaux troubles thyroïdiens induits par différentes molécules : ITK (sunitinib, sorafénib, pazopanib et lapatinib) et un inhibiteur de la voie mTOR (pour *mechanistic target of rapamycin*) : l'évérolimus.

Nous nous attachons dans cet article à analyser, à travers notre

étude et les données de la littérature, les atteintes thyroïdiennes survenant sous thérapies ciblées et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, ainsi qu'à rappeler les recommandations de prise en charge de ce groupe de patients.

Matériels et méthodes

Étude prospective descriptive portant sur les patients sous thérapie ciblée, pris en charge dans le service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de trois ans allant de janvier 2016 à janvier 2019.

Critères d'inclusion

Toute personne (des deux sexes, sans limite d'âge) volontaire ayant été

mt

Tirés à part : M. Imaouen

mise sous thérapie ciblée pour une pathologie néoplasique. Les molécules utilisées sont :

- ITK : sunitinib, imatinib, sorafénib, pazopanib ou lapatinib ;
- inhibiteur de la voie mTOR : évérolimus.

Critères d'exclusion

Les patients suivis pour une néoplasie thyroïdienne ou une dysthyroïdie, ainsi que ceux n'ayant pas bénéficié de bilan thyroïdien.

Les données sociodémographiques (âge, sexe et origine géographique), les antécédents familiaux de goitre, les résultats du bilan thyroïdien et les modalités thérapeutiques étaient analysés pour chaque patient.

Les patients ont bénéficié d'un suivi de la fonction thyroïdienne par un dosage ultrasensible de la thyroïdine (TSHus), avant puis mensuellement pendant six mois, puis tous les trois mois durant la période du traitement. Le diagnostic d'hypothyroïdie était retenu devant une TSHus supérieure à la normale selon les normes préétablies du laboratoire, l'hyperthyroïdie devant une TSHus effondrée ou basse. Un complément par thyroxine libre (LT4) et tri-iodothyronine libre (LT3) était demandé en cas d'hyperthyroïdie. En cas de dysthyroïdie, une exploration échographique ainsi qu'un dosage des anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) étaient réalisés, les anticorps anti-récepteurs de la TSH en cas d'hyperthyroïdie.

Le codage et le traitement des données collectées étaient réalisés sur le logiciel Excel. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, les variables

qualitatives en nombre et/ou en fréquence. L'analyse statistique était effectuée par le logiciel SPSS 2.1 pour Windows. Le coefficient de corrélation de Pearson (p) était retenu comme significatif pour une valeur inférieure à 0,05.

Résultats

Nous avons colligé 70 cas sous thérapie ciblée. Les molécules utilisées étaient :

- ITK : sunitinib (30), imatinib (12), sorafénib (neuf), pazopanib (six) et lapatinib (six) ;
- inhibiteurs de la voie mTOR : évérolimus (sept).

L'âge moyen de nos patients était de 56,9 ans \pm 11,6. Le sex-ratio H/F était de 1,6.

La présence de facteurs de risque usuels, notamment le lieu d'origine en zone de carence iodée ou les antécédents familiaux de goitre, était relevée dans 33 % des cas.

Sur l'ensemble de nos patients, 31 % avaient développé une dysthyroïdie, principalement avec les ITK (91 % des cas), avec un pic d'incidence au 12^e mois (figures 1 et 2).

Hypothyroïdie

La prévalence de l'hypothyroïdie dans notre série était de 21 %, avec un taux moyen de TSH de 28,3 \pm 24,8 UI/mL. Quarante-treize pour cent (93 %) de ces cas étaient notés sous ITK : sunitinib (67 %), pazopanib (13 %), sorafénib (13 %) et évérolimus (7 %). Aucun cas n'était noté avec le lapatinib.

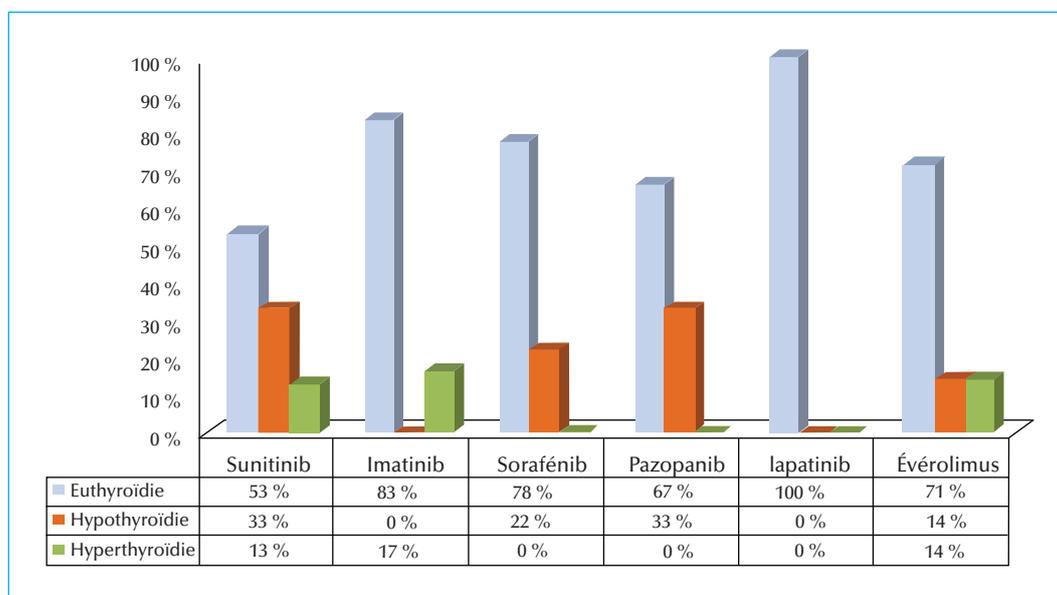


Figure 1. Graphique montrant la prévalence des dysthyroïdies selon la molécule utilisée.

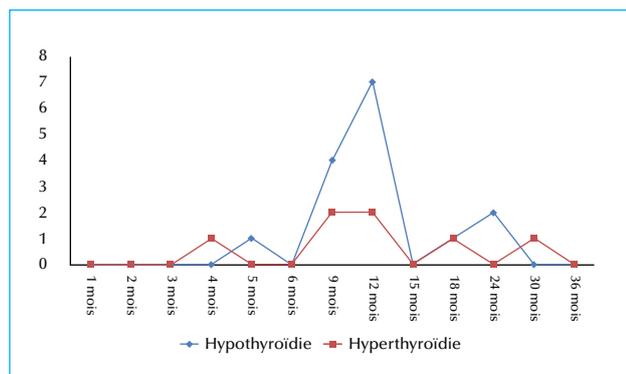


Figure 2. Délai de survenue de la dysthyroïdie.

L'exploration paraclinique avait objectivé une thyroïdite avec positivité des anticorps anti-TPO et aspect évocateur à l'échographie dans 20 % des cas. Dans 7 % des cas, un goitre nodulaire était noté.

La prise en charge thérapeutique avait consisté en une opothérapie par lévothyroxine chez 93 % des patients. La dose moyenne utilisée était de $1,17 \pm 0,34 \mu\text{g/kg/j}$.

Hyperthyroïdie

La prévalence de l'hyperthyroïdie était moins fréquente, avec un taux de 10 %. La TSH moyenne était de $0,11 \pm 0,075 \text{ UI/mL}$. Trois molécules étaient incriminées : le sunitinib (57 %), l'imatinib (29 %) et l'évérolimus (14 %). Aucun cas n'était observé avec le pazopanib, le sorafénib ni le lapatinib.

L'exploration étiologique rapportait un goitre nodulaire dans 14 % des cas. Aucun cas de thyroïdite n'a été noté.

Un traitement symptomatique à base de propranolol était mis en route chez nos patients. Dans trois cas (soit 43 % des cas d'hyperthyroïdie), un changement de traitement a été nécessaire, en raison d'un terrain fragile pour deux d'entre eux (âge > 70 ans) et du fait de complications cardiovasculaires (type arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) pour le dernier.

Discussion

Les thérapies ciblées ont drastiquement modifié la prise en charge et le pronostic des patients en oncologie, et sont devenues le pilier du traitement de plusieurs cancers, en situation adjuvante, néoadjuvante ou palliative. À la différence de la chimiothérapie classique, la thérapie ciblée vise l'angiogenèse et la prolifération cellulaire par blocage d'une ou de plusieurs protéines des voies de signalisation, avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement [2, 3]. Cette particularité représente un avantage apprécié dans la pratique des oncologues en raison de son action originale plus ciblée que les chimiothérapies conventionnelles avec, malheureusement, de nouveaux effets indésirables décrits, dont les dysthyroïdies notamment avec certaines molécules (ITK, inhibiteurs mTOR) (tableau 1).

En effet, l'atteinte de la fonction thyroïdienne sous thérapie ciblée est essentiellement observée avec les ITK [1-3, 5, 6]. Ils sont ainsi responsables de 91 % des cas dans notre série. Il s'agit majoritairement d'une hypothyroïdie (18 à 85 %), parfois précédée d'une thyrotoxicose, plus rarement d'hyperthyroïdie (2,6 à 16 %) [6]. Le risque paraît différent selon les molécules : il est plus

Tableau 1. Rappel des principales indications des inhibiteurs mTOR et ITK en cancérologie (liste non exhaustive) [2, 4, 5].

<i>Les inhibiteurs mTOR</i>	Voie de signalisation phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-Akt-mTOR : rôle dans la régulation de la croissance cellulaire
Évérolimus	Formes avancées de tumeurs pancréatiques neuro-endocrines, de cancers du rein, de cancers du sein et d'astrocytomes dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville
Temsirolimus	Cancers du rein au stade avancé et certains lymphomes
<i>ITK</i>	Modulation des voies de signalisation des facteurs de croissance
Sunitinib	Tumeurs stromales gastro-intestinales, cancers du rein métastatiques et tumeurs neuro-endocrines évoluées
Sorafénib	Cancer du rein et cancers thyroïdiens différenciés résistants à l'iode 131
Imatinib	Leucémie myéloïde chronique, certaines leucémies lymphoblastiques aiguës, leucémies chroniques à éosinophiles et tumeurs stromales gastro-intestinales
Pazopanib	Sarcomes et dans les cancers du rein métastatiques
Lapatinib	Cancer du sein
Nilotinib	Certaines leucémies myéloïdes chroniques

marqué avec – par risque décroissant – le sunitinib (7 à 85 %), le pazopanib (12 à 62 %), le sorafénib (8 à 42 %) et le nilotinib (22 % d’hypothyroïdie, 33 % d’hyperthyroïdie) [2, 3, 6]. Nos résultats rejoignent ainsi ceux de la littérature, quoiqu’une disparité des incidences soit observée pour la même molécule. Cela peut être expliqué par l’hétérogénéité des méthodologies des études réalisées (prospective/rétrospective), la durée ou le nombre de cycles de traitement, les critères de surveillance, ou encore la nature des traitements antérieurement reçus (cytokines). En ce qui concerne les inhibiteurs de la voie mTOR, l’incidence d’hypothyroïdie rapportée par une étude de phase I est de 20 % sous évérolimus [7].

Par ailleurs, cette fréquence des dysthyroïdies sous thérapies ciblées soulève des questions sur la physiopathologie de ces troubles. En effet, plusieurs mécanismes sont évoqués : le premier est celui d’une thyroïdite destructive par dysfonction capillaire [8, 9] – avec le sunitinib, le sorafénib et le nilotinib, mais pas l’imatinib [8, 10, 11] – accompagnée ou non d’une production d’anticorps [12], positifs dans 9 % des atteintes dans notre population. Une modification du métabolisme de la lévothyroxine (avec l’imatinib) ou une diminution de la clairance de la TSH avec le sorafénib est également rapportée par Verloop *et al.* [13]. Une inhibition de la captation de l’iode et de l’activité thyroperoxydase ou encore une augmentation de l’activité de la déiodase de type III (pour le sorafénib et le sunitinib) est suggérée par Mannavola *et al.* [14]. Enfin, une action sur les transporteurs des hormones thyroïdiennes a été suggérée par certains auteurs (avec l’imatinib, le sunitinib, le dasatinib et le bosutinib) [3, 6, 9, 15] (figure 3).

Concernant le délai d’apparition, la moyenne dans notre étude est de 12 mois, avec des extrêmes de cinq et de 24 mois. Les données disponibles à cet égard sont variables [8-10, 16-18]. La dysthyroïdie peut être précoce, dès le second cycle, avec un délai de survenue entre le premier et le troisième mois, et peut se corriger entre deux cycles [16]. D’autres études ont rapporté un délai de quatre à cinq mois, et jusqu’à 12 à 20 mois (tableau 2).

Cliniquement, les symptômes sont généralement non spécifiques, à type d’asthénie, de constipation, d’anorexie et d’œdème périorbitaire pour l’hypothyroïdie, d’une perte de poids, de diarrhée et de troubles du sommeil pour l’hyperthyroïdie. Ces signes cliniques sont le plus souvent liés à tort à la toxicité propre des produits. D’autres symptômes sont décrits plus spécifiquement en cas d’hypothyroïdie : alopecie, frilosité, sécheresse cutanée, prise de poids, myxœdème et douleur musculaire. En parallèle, des signes orientant vers une hyperthyroïdie ont été rapportés dans des observations cliniques : thermophobie avec mains chaudes/moites, palpitations, tremblements, irritabilité, nervosité et agitation. De même, des anomalies biologiques telles qu’une anémie et une hypercholestérolémie (secondaires à une hypothyroïdie), une leuconéutropénie et une cytolyse hépatique (secondaires à une hyperthyroïdie) sont le plus souvent rattachées à la toxicité directe des produits [10, 18]. L’évolution est variable, soit régressive après arrêt du traitement, soit définitive [1-3, 6]. À noter que l’apparition d’une hypothyroïdie peut être précédée par une phase d’hyperthyroïdie, le plus souvent transitoire [15, 19].

Ainsi, et au vu du risque non négligeable de l’atteinte thyroïdienne sous ITK souligné par l’ensemble des

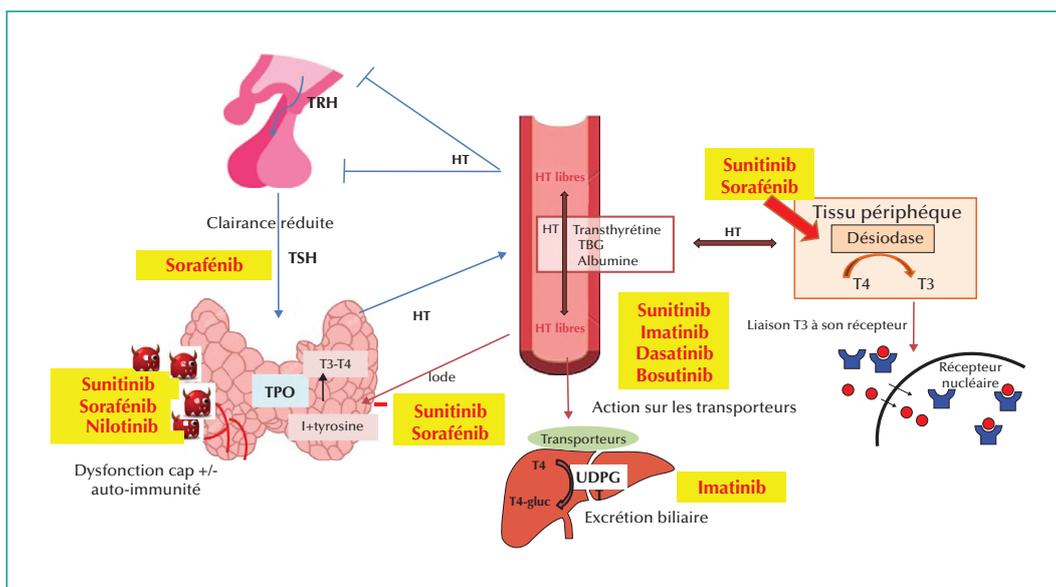


Figure 3. Schéma récapitulatif des différents sites d’action des principales thérapies ciblées sur l’axe thyroïdienne.

Tableau 2. Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature concernant l'incidence et le délai de survenue de la dysthyroïdie [8-10, 20].

Étude	Design	Molécule	Dysthyroïdie (%)	Délai de survenue (mois)
Notre étude	Prospective (n = 70)	Sunitinib/pazopanib/sorafénib/ imatinib/évérolimus	31	12
Desai <i>et al.</i> (2006) [8]	Prospective (n = 42)	Sunitinib	62	12
Motzer <i>et al.</i> (2006) [13]	Prospective (n = 80)	Sunitinib	18	10
Tamaskar <i>et al.</i> (2007) [10]	Rétrospective (n = 39)	Sorafénib	21	1,8
Clemons <i>et al.</i> (2012) [18]	Rétrospective (n = 73)	Sunitinib/sorafénib	29	11/20

données, une évaluation préthérapeutique de la fonction thyroïdienne et une surveillance régulière pendant le traitement sont recommandées par les auteurs [1, 3, 6, 15, 16, 20]. Le dosage biologique de la TSH est indiqué en première intention, complété par un dosage de la LT4 en cas d'anomalie [1-3, 16]. Le rythme de surveillance diffère selon les modalités du traitement. En cas de traitement par ITK continu, il est recommandé de réaliser un dosage mensuel de la TSH. En revanche, en cas de traitement ITK par cycles, il est recommandé d'effectuer le dosage de la TSH, le premier (j1) et le dernier jour (j28) de chaque période *On* au cours des quatre premiers cycles. En cas de TSH normale, le dosage de TSH sera ensuite répété tous les trois cycles. En cas d'anomalie de la TSH, un contrôle de la TSH sera effectué à la fin de la phase *Off*. Si ce second dosage de TSH demeure anormal, le diagnostic de dysthyroïdie sera ainsi confirmé [2, 3].

L'apparition d'une dysthyroïdie n'impose pas le changement du traitement (5 % des patients dans les essais cliniques) ou même son arrêt (1 % des patients dans les essais cliniques) [20], mais doit faire envisager un avis spécialisé (endocrinologue). Dans notre série, trois cas de thyrotoxicose ont été observés, nécessitant un changement du traitement anticancéreux, en raison d'un terrain fragile pour deux d'entre eux (âge > 70 ans) et du fait de complications cardiovasculaires (type arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) pour le dernier. Les recommandations concernant d'autres molécules ne sont pas bien établies, mais il convient de procéder aux mêmes modalités de surveillance.

Les auteurs proposent un traitement substitutif par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie symptomatique ou sévère (TSH > 10 mU/L), avec un objectif de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/L, voire 4 mU/L [16]. En cas d'hyperthyroïdie avec thyrotoxicose, un traitement par bêtablo-

Tableau 3. Recommandations pour la surveillance [1-3, 6, 17, 18, 22].

Avant le traitement

Ac anti-TPO, TRAK, TSH : si TSH anormale, dosage LT4

Pendant le traitement

TSH mensuelle pendant 6 mois, puis tous les 2-3 mois ou symptômes cliniques ou TSH j1 à chaque cycle

Si TSH anormale, faire LT4 et discuter avis endocrinologique

Si nécessité de traitement substitutif, surveillance régulière de la TSH/3 mois, objectif entre 0,5-2,5 UI/L

Recommandations pour le traitement

	Signes cliniques	TSH	LT4	
Hyperthyroïdie (TSH basse)	Non	Basse	Normale	Surveillance
	Oui	Basse	Élevée	Traitement ^a
Hypothyroïdie (TSH élevée)	Non	Élevée < 10 UI/L	Normale	Surveillance
	Non	> 10 UI/L	-	Traitement ^b
	Oui	Élevée	Basse	Traitement ^b

^a Bêtabloquant ± corticothérapie (rares formes sévères, prolongées et mal tolérées).

^b Lévothyroxine : 1-1,6 µg/kg/j

quants \pm corticothérapie devra être envisagé. Le risque de dysthyroïdie pouvant être maintenu même après l'arrêt des ITK, il est proposé par certains auteurs de doser la TSH deux à quatre semaines après la fin du traitement. Enfin, chez les patients thyroïdectomisés, il convient d'ajuster la dose du traitement par LT4 (tableau 3) [2, 3, 6, 16].

Conclusion

L'élargissement de l'indication des thérapies ciblées implique une augmentation de l'incidence des perturbations de la fonction thyroïdienne, essentiellement des hypothyroïdies. La fréquence et le risque paraissent différents selon les molécules considérées. Les mécanismes physiopathologiques sont intriqués et incomplètement élucidés. Une évaluation préthérapeutique et un suivi régulier pendant le traitement s'avèrent indispensables, essentiellement chez les patients sous ITK. Enfin, en cas d'apparition de dysthyroïdie, la prise en charge doit être globale et s'inscrire dans la durée, en collaboration entre oncologues traitants et endocrinologues.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Illouz F, Laboureau-Soares S, Allix I, Rodien P. Modification de la fonction thyroïdienne par les inhibiteurs de tyrosine kinases. *Corresp Metab Horm Diabetes Nutr* 2011 ; 15(7):234-9.
2. Vergès B. Effets métaboliques et endocriniens des thérapies ciblées en oncologie. *Med Clin Endocrinol Diab* 2015 ; 74 : 12-6.
3. 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.
4. Vergès B, Walter T, Cariou B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 170(2):R43-55.
5. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373(9669):1097-104.
6. Ahmadiéh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int* 2013 ; 2013 : 725410.
7. Harzstark AL, Small EJ, Weinberg VK, et al. A phase 1 study of everolimus and sorafenib for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 ; 117(18):4194-200.
8. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006 ; 145(9):660-4.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369(8): 722-31.
10. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2007 ; 19(2):265-8.
11. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid* 2010 ; 20(11):1209-14.
12. Oza-Choy J, Ma G, Kao J, Wang GX, et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res* 2009 ; 69(6):2514-22.
13. Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013 ; 168 (2):163-7.
14. 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(9): 3531-4.
15. Funakoshi T, Shimada YJ. Risk of hypothyroidism in patients with cancer treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014 ; 52(4):691-702.
16. Caron P, 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(3):S47-59.
17. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008 ; 13 : 1084-96.
18. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flaig TW. Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2012 ; 10(4):225-31.
19. Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 ; 69 : 669-72.
20. Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *Oncologist* 2011 ; 16(5):543-53.