

COMMUNICATION

Effets endocriniens et métaboliques des immunothérapies anticancéreuses (d'après les recommandations de la Société française d'endocrinologie)

MOTS-CLÉS : IMMUNOTHÉRAPIE. ANTIGÈNE CTLA-4. THYROÏDITE. HYPHYSITE. INSUFFISANCE SURRÉNALE. DIABÈTE

Endocrine and metabolic effects of anticancer immunotherapies (according to the recommendations of the French Society of Endocrinology)

KEY-WORDS: IMMUNOTHERAPY. CTLA-4 ANTIGEN. THYROIDITIS. HYPHYSITIS. ADRENAL INSUFFICIENCY. DIABETES MELLITUS

Jean-Louis WÉMEAU *, Xavier BERTAGNA **, Christian BOITARD ***

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs du check point de l'immunorégulation font désormais partie de l'arsenal thérapeutique utilisable dans les tumeurs non guéries par la chirurgie comme les mélanomes, les cancers pulmonaires et rénaux métastatiques... Leurs effets indésirables sur le système endocrinien sont parmi les plus fréquents, de présentation trompeuse, invalidants et menaçants si leur origine est méconnue. Cette revue a pour intention de préciser les différents effets indésirables endocriniens et métaboliques liés aux immunothérapies anticancéreuses : thyroopathies, hypophysites, surrénalites auto-immunes, diabète sucré souvent à forme fulminante. Elle s'efforce d'en préciser la fréquence, le mécanisme, la prise en charge, et la surveillance à la lumière des recommandations récemment formulées par la Société Française d'Endocrinologie et mises à la disposition des différentes spécialités. Elle indique que

* Université de Lille

** Université Paris V

*** Université Paris V

Tirés à part : Pr Jean-Louis WÉMEAU, 765 domaine de la Vigne, voie 218, 59 910 Bondoues ; e-mail : jl-wemeau@hotmail.

Article reçu le 22 octobre 2018 et accepté le 19 novembre 2018

ces effets endocriniens indésirables ne contre-indiquent pas la prolongation de l'immuno-thérapie.

SUMMARY

The immune check point inhibitors now are part of therapeutic arsenal for tumors non cured by surgery, as metastatic melanomas, lung and renal cancers.... Their adverse effects on the endocrine system are among the most common. They are misleading, disabling and threatening if their origin is unknown. This review aims to clarify the various endocrine and metabolic adverse effects related to cancer immunotherapies: autoimmune thyroiditis, hypophysitis, adrenalitis, diabetes mellitus often with a fulminant presentation. It strives to specify their frequency, mechanism, management, and monitoring, in light of the recommendations recently suggested by the French Society of Endocrinology and available for the different specialties. It highlights that the adverse endocrine effects do not contraindicate prolongation of immunotherapy.

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie a prouvé son efficacité dans la prise en charge de divers cancers non guéris par la chirurgie. Cette approche thérapeutique fait suite à la caractérisation sur les lymphocytes T de molécules de coactivation des familles B7/CTLA-4 et PD-1 dont l'activation inhibe la réponse des lymphocytes lors de la phase cruciale de la présentation de l'antigène. Leur inhibition par des anticorps spécifiques libère la réponse immunitaire aux antigènes tumoraux, ce qui rend compte de leur effet antitumoral. Ces découvertes ont valu l'attribution du Prix Nobel de physiologie et de médecine 2018 à leurs auteurs James Allison du Texas et Tasuku Honjo de Kyoto.

En raison de leurs effets immunomodulateurs systémiques, très vite ces « inhibiteurs du *check point* immunitaire » se sont révélés responsables d'effets indésirables auto-immuns multiples impliquant la peau, le système gastro-intestinal souvent traités par corticothérapie, mais aussi les fonctions thyroïdiennes, hypophysaires, surrénaliennes et le métabolisme glucidique.

La finalité de cette présentation est d'assurer la description, de cerner les mécanismes des désordres endocriniens et métaboliques compliquant l'immunothérapie anticancéreuse. Elle en suggèrera l'évaluation, la prise en charge, la surveillance, tout particulièrement à la lumière des recommandations que vient d'établir la Société Française d'Endocrinologie. Celles-ci ont été mises en ligne en anglais sur son site, présentées au congrès de la Société à Nancy en septembre 2018, avec mission d'en assurer une large diffusion non seulement auprès des endocrinologues, mais aussi des cancérologues, des spécialistes d'organe (dermatologues, pneumologues, hématologues...) confrontés aux incidences endocriniennes et métaboliques des immunothérapies anticancéreuses. Les recommandations ont été publiées dans les Annales d'Endocrinologie [1].

L'idée forte est que moyennant le respect de règles simples, il est possible de gérer ces aléas thérapeutiques fréquents, sans remettre en cause le bien-fondé et la prolongation des immunothérapies, par ailleurs efficaces sur la maladie cancéreuse.

Indications et mécanismes d'action des immunothérapies

L'immunothérapie a des indications reconnues principalement dans le mélanome, le cancer du rein, le cancer pulmonaire non à petites cellules. Elle s'avère utile aussi dans des tumeurs primitives du foie, de l'estomac, du colon et du rectum, dans la maladie de Hodgkin [2]. Ces thérapeutiques sont susceptibles d'améliorer la période de survie sans progression tumorale, et la survie globale des individus traités. Leur efficacité remarquable permet d'envisager parfois leur utilisation en traitement de première intention, comme dans certains mélanomes [3, 4].

L'immunothérapie anticancéreuse utilise des anticorps dirigés contre la protéine 4 des lymphocytes T cytotoxiques (anti-CTLA-4), ou des anticorps bloquant la protéine 1 de la mort cellulaire (anti-PD-1) ou son ligand (anti-PD-L1), ou la combinaison de ces thérapies [5].

L'antigène CTLA-4 (pour *cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4*) est un récepteur clé exprimé à la surface des lymphocytes T qui transmet un signal inhibiteur via son ligand B7-1/2, et assure de ce fait un freinage de l'activation des cellules T [6]. Le blocage de CTLA-4 lève le signal inhibiteur et accroît l'activation des cellules T, ce qui rend compte de leur réaction contre les antigènes tumoraux et de leur action antitumorale. L'induction de CTLA-4 dans les cellules T intervient dans les premières étapes de leur réponse aux antigènes. De ce fait les anti-CTLA-4 agissent sur les étapes initiales des processus d'auto-immunisation, ce qui rend compte de la fréquence et de la diversité de leur effets indésirables auto-immuns (irAEs pour *immune-related adverse events*). L'ipilimumab en est le chef de file des inhibiteurs de CTLA-4, particulièrement efficace dans le mélanome [7].

Une seconde génération d'anticorps monoclonaux cible le récepteur 1 de la mort programmée cellulaire (PD-1 pour *programmed cell death protein 1*) ou son ligand (PD-L1 pour *programmed cell death protein 1 ligand 1*). PD1 constitue un autre récepteur de régulation négative exprimé par les T et les B lymphocytes et les cellules NK (pour *natural killer*). Son rôle est de limiter leurs réponses et d'assurer de ce fait la protection des tissus sains [8]. La voie PD-1/PD-L1 régule la réaction inflammatoire tant au niveau des tissus périphériques que du microenvironnement tumoral, avec une activation de la réponse auto-immune dans un scénario plus périphérique, au niveau de l'interaction des cellules immunitaires et des tissus cibles. De fait le blocage par les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 développe une toxicité différente de celle des anti-CTLA-4, et l'auto-immunité y a un rôle accessoire. Parmi ces drogues le nivolumab et le pembrolizumab (anti-PD1), l'atezolizumab, l'avelumab et le durvalumab (anti-PD-L1) sont utilisés dans le mélanome, le cancer pulmonaire, le lymphome et différentes tumeurs solides [5, 7-9].

Toutes ces substances sont responsables à des degrés divers d'effets indésirables endocriniens diversement appréciés, mais d'abord fonction de la nature des médications (Tableau 1, d'après 11).

TABLEAU I. — Fréquence des effets indésirables endocriniens des immunothérapies anticancéreuses, d'après Cukier P 2018 (11)

	Hypo-physites %	Hypo-thyroïdies %	Hyper-thyroïdies %	Insuffisances surrénales %	Diabète de type 1 %
Ant-CTL-A4					
Ipilimumab	1,5-17	1,5-6,8	4	0,8-1,6	NR
Tremelimumab	0,4-2	2,3	0-3	1	NR
Ant-PD-1					
Nivolumab	0,6-1,5	9-10,8	2,7	1	0,9
Pembrolizumab	0,6-1	7-9,1	3,4-7,8	NR	0,2
Ant-PD-L-1					
Avelumab	NR	5	0,4	0,5	0,1
Atelozimumab	0,2	2,5-4,2	0,6-1,1	0,4	0,2-0,3
Durvalumab	< 0,1	5,5-9,6	4,9-5,7	0,5-0,9	0,1
Combinaison					
Nivolumab+ipilimumab	4-12,8	4-27	4,3-14	4-8	NR
Pembrolizumab+ipilimumab	9,1	6-13,6	4,5-6	6	NR
Durvalumab+tremelimumab	NR	5,9	NR	NR	NR

NR = non renseigné

Complications thyroïdiennes des immunothérapies

1. Incidence

La fréquence des dysfonctions thyroïdiennes est diversement appréciée, fonction des protocoles thérapeutiques, des procédés utilisés pour sa détection. Elle a souvent été mésestimée. Dans un relevé d'une dizaine d'études le nombre des hypothyroïdies se situait entre 3 et 22 % des patients traités, celui des hyperthyroïdies 1 à 11 %. Mais des fréquences plus élevées sont observées dans les études et méta-analyses récentes [5, 12-14].

Le risque de dysthyroïdies est indépendant du type de cancer, apparaît plus élevé avec les anti-PD-1/PD-L-1) qu'avec les anti-CLA-4. Il est dose-dépendant pour les anti-CTL-A4, mais non pour anti-PD-1. Le risque d'hyperthyroïdie mais non celui d'hypothyroïdie est plus élevé avec les anti-PD-1 qu'avec les anti-PDL-L1. L'utilisation combinée d'anti-CLA-4 et d'anti-PD-1 accroît l'incidence des dysthyroïdies qui a atteint jusqu'à 50 % des patients traités pour les états thyrotoxiques, 27 % pour l'hypothyroïdie.

2. Mécanisme

Les états thyrotoxiques liés aux immunothérapies anticancéreuses procèdent d'un mécanisme de « thyroïdite silencieuse », analogue à celui qui préside aux thyroïdites auto-immunes d'évolution subaiguë observées dans le postpartum ou le postabortum. L'agression inflammatoire du parenchyme thyroïdien par les cellules T cytotoxiques conduit à la lyse de la structure vésiculaire, libère dans la circulation sanguine une partie de son contenu hormonal, déterminant une hyperhormonémie transitoire. S'en suit ordinairement une phase d'inhibition fonctionnelle de la thyroïde, expliquant une hypothyroïdie transitoire, jusqu'à la parfaite réparation de l'épithélium glandulaire. Cependant la succession dans le temps de ces deux phases évolutives n'apparaît pas nécessairement évidente dans toutes les observations.

Sont imparfaitement connus le mécanisme par lesquels les médicaments déterminent l'agression du parenchyme glandulaire. Elle est certainement liée à une immunisation contre les antigènes thyroïdiens, ce dont témoigne l'accroissement des taux d'autoanticorps antithyroïdiens circulants. Mais la toxicité pour le parenchyme implique plutôt l'immunité cellulaire : cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC) comme il est habituel dans les thyroïdites auto-immunes, intervention de cellules NK (*natural killer*) dont le nombre s'accroît lors des traitements par anti-PD-1... Lors des traitements par anti-PD-1 et anti-PD-L1, une toxicité directe non auto-immune intervenant sur la structure vésiculaire n'est pas exclue [15].

3. Présentation clinique, hormonale et évolutive

Comme il est habituel, les signes imputables aux dysfonctions thyroïdiennes sont peu spécifiques, mais contribuent à aggraver les inconforts liés à la maladie cancéreuse et à ses traitements : palpitations, perte de poids, fatigue, hypersudation, nervosité, anxiété... lors des états thyrotoxiques ; crampes, asthénie, frilosité, constipation.... du fait de l'hypothyroïdie.

La confirmation diagnostique nécessite le recours à la mesure de la TSH (R1) : une valeur basse est suggestive d'un état d'imprégnation excessif par les hormones thyroïdiennes, une valeur augmentée est en faveur de la carence hormonale. Encore est-il précieux de disposer d'un dosage de TSH préalable à l'initiation de l'immunothérapie, pour authentiquement affirmer la responsabilité de l'immunothérapie. Compte doit être tenu aussi de l'influence de facteurs associés : par exemple la corticothérapie en administration aiguë peut baisser la TSH ; des opacifications radiographiques contrastées ou l'utilisation d'antiseptiques iodées sont responsables de dysfonctions thyroïdiennes transitoires. Un facteur confondant pour l'interprétation du taux de la TSH est la survenue possible, lors des immunothérapies, de défaillances pituitaires liées aux hypophysites, piège que lèvera la confrontation à la concentration de la T4 [13].

Ordinairement la dysfonction thyroïdienne se marque par une phase thyrotoxique de quelques semaines, suivie d'hypothyroïdie également résolutive dans un délai analogue, ce qui est très suggestif d'une situation de thyroïdite silencieuse. L'épisode thyrotoxique peut être très bref, méconnu donnant l'impression que la dysfonction se révèle par une hypothyroïdie. À l'inverse l'hypothyroïdie peut manquer ou être inapparente, ce d'autant que l'état thyrotoxique a contribué au blocage de la production de thyrostimuline. Dans six enquêtes prospectives, il s'est révélé que le début de l'état thyrotoxique peut être précoce (au cours de la 3^e semaine de la seconde cure) surtout lorsqu'elle est suivie d'hypothyroïdie ; l'hypothyroïdie débute entre 6 et 10 semaines, apparaît d'autant plus qu'il y a eu précession d'un état thyrotoxique. Le début des signes semble plus précoce en cas de traitements combinés [16].

Plus rarement l'hyperthyroïdie relève de la maladie de Basedow, avec ou sans atteinte orbitaire [13]. Le diagnostic est alors authentifié par la présence de titres accrus d'anticorps antirécepteur de TSH, les caractéristiques échographiques de la glande, la fixation accrue de l'iode 123 en scintigraphie (qui contraste avec le défaut de captage des isotopes au cours de la phase thyrotoxique des thyroïdites silencieuses). L'atteinte orbitaire est parfois sévère [17]. On a décrit aussi des orbitopathies basedowiennes isolées [18].

L'examen 18FDG-TEP est susceptible de révéler une fixation diffuse, mais n'est pas recommandée dans l'évaluation diagnostique de ces situations [13].

La sévérité de la dysfonction thyroïdienne est maintenant évaluable par les *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) qui quantifie les effets indésirables et oriente l'opportunité de prolonger, adapter ou interrompre les traitements (Tableau II, d'après 19). Même si des formes sévères de dysthyroïdies (crise aiguë thyrotoxique, coma myxoedémateux) ont été rapportés, la plupart des complications thyroïdiennes sont cliniquement inapparentes ou discrètes (grade 1 et 2) avec moins de 1 % de formes graves (cotées grades 3 ou 4) [5, 13].

4. Prise en charge thérapeutique

La phase thyrotoxique des thyroïdites iatrogènes, si elle est symptomatique, nécessite ordinairement l'encadrement de l'immunothérapie, simplement par une médication β -bloquante (ou calcium-bloquante en cas de contre-indication). La corticothérapie n'a que des indications très rares, réservées à des formes très sévères.

Les rares cas de maladie de Basedow sont à traiter conventionnellement, de façon prolongée et adaptée, par un antithyroïdien de synthèse (thiamazole, carbimazole...). Les atteintes orbitaires sévères sont à prendre en charge au sein de structures multidisciplinaires, très spécialisées, et répondent aux principes thérapeutiques et de surveillance définies par le groupe européen EU-GO-GO.

Dans le consensus **le traitement substitutif de l'hypothyroïdie est recommandé au stade clinique lorsqu'à 2 reprises la TSH est accrue, coïncidant avec une baisse de la T4**

TABLEAU II : Grades de sévérité des « *Endocrine Adverse Events* » liés aux « *Immune Checkpoint inhibitors* », selon la terminologie commune des effets indésirables du « *National Health Institute — National Cancer* », d'après Corsello SM 2013 (18)

Endocrine Adverse Event	Grade	Description
Hypothyroidism	1	Asymptomatic. Clinical or diagnostic observations only. Intervention non indicated
	2	Symptomatic. Thyroid replacement indicated. Limiting instrumental activity of the daily living
	3	Severe symptoms. Limiting selfcare. Hospitalization indicated
	4	Life-threatening consequences. Urgent intervention indicated
	5	Death
Hyperthyroidism	1	Asymptomatic. Clinical or diagnostic observations only. Intervention non indicated
	2	Symptomatic. Thyroid suppression therapy indicated. Limiting instrumental activity of the daily living
	3	Severe symptoms. Limiting selfcare. Hospitalization indicated
	4	Life-threatening consequences. Urgent intervention indicated
	5	Death
Adrenal Insufficiency	1	Asymptomatic. Clinical or diagnostic observations only. Intervention non indicated
	2	Moderate symptoms. Medical intervention indicated
	3	Severe symptoms. Hospitalization indicated
	4	Life-threatening consequences. Urgent intervention indicated
	5	Death
Hypophysitis	1	Asymptomatic or mild symptoms. Clinical or diagnostic observations only. Intervention non indicated
	2	Moderate. Minimal, local or noninvasive. Intervention indicated. Limiting age-appropriate instrumental
	3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening. Hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated. Disabling. Limiting selfcare
	4	Life-threatening consequences. Urgent intervention indicated
	5	Death

libre ou excédant 10 mU/L. Le traitement est aussi recommandé si la TSH est seulement modérément augmentée (entre 5 et 10 mU/L), mais s'accompagne de signes cliniques ou de la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants qui témoignent d'un risque d'aggravation (R 5). Les doses conventionnelles de lévothyroxine sont à envisager, initialement à la dose de 1-1,6 µg/kg/j.

5. Surveillance

Le dosage de la TSH est recommandé pour tous les patients avant le début de l'immunothérapie (R 6). Celui peut être couplé avec celui de FT4 si les patients sont à risque d'hypophysite, spécialement en cas de traitement par anti-CTLA-4.

La détection d'anticorps antithyroïdiens pourrait constituer le marqueur d'un risque accru d'hypothyroïdie. Mais leur présence ne modifie en rien l'indication thérapeutique et la stratégie de surveillance. Si bien que **la mesure préalable des anticorps antithyroïdiens n'est pas recommandée (R6).**

Sur la base des observations effectuées dans les 6 enquêtes prospectives, la recommandation est faite d'**effectuer une détermination de la TSH avant chaque cycle thérapeutique durant les 3 à 6 premiers mois, puis tous les 2 mois pour les 6 mois suivants ou en cas de signes suggestifs de dysthyroïdie. Après 12 mois d'immunothérapie, seule la survenue de signes cliniques justifie la mesure de TSH (R 7).**

Seules les maladies de Basedow sont responsables d'états thyrotoxiques prolongés. **La durée des hypothyroïdies est imprévisible, si bien que le traitement prolongé de la lévothyroxine est recommandé, surveillé tous les 3 mois par la mesure de la TSH, et interrompu progressivement à la fin de l'immunothérapie (R 8).**

En définitive une pathologie thyroïdienne préalable au traitement ne contre-indique pas l'immunothérapie (R 9).

COMPLICATIONS HYPOPHYSAIRES

Moins fréquentes que les complications thyroïdiennes, les altérations pituitaires sont potentiellement plus sévères car elles engagent le pronostic vital, si un déficit de la fonction corticotrope n'est pas reconnu et traité.

1. Fréquence

Son estimation est aussi diversement appréciée, fonction des protocoles thérapeutiques, des moyens de détection et des critères diagnostiques.

Étonnamment est établie une prédominance masculine, particulièrement au-delà de la soixantaine (77 % des cas), alors que l'hypophysite est ordinairement une pathologie féminine. L'hypophysite liée aux immunothérapies est 2 à 5 fois moins fréquente dans le sexe féminin [20, 21]. L'ipilimumab (anti-CTLA-4) est la molécule le

plus souvent concernée (4 à 20 % des sujets traités) avec un effet dose-dépendant mais sans effet de la dose cumulée. La dose d'ipilimumab influe aussi sur la survie des individus [14]. Sous tremelimumab (un autre anti-CD4) une incidence de 2,6 % a été observée [22]. Le nivolumab et pembrolizumab (anti-PD-1/anti-PDL-1) sont en cause dans moins de 1 % des cas rapportés [5, 23].

La survenue des signes est plus précoce avec l'anti-CTLA-4, en moyenne entre 2 et 5 mois qu'avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1. Lors des traitements combinés, les hypophysites s'observent globalement dès le 1^{er} mois [23].

Des études ont suggéré que la survenue d'une hypophysite prédirait une meilleure réponse antitumorale de l'ipilimumab [24].

2. Mécanisme

Un mécanisme auto-immun a été établi dans les modèles animaux puisque un infiltrat lymphocytaire de l'hypophyse et l'apparition d'auto-anticorps antéhypophysaire ont été constatés chez les animaux soumis aux injections répétées d'anti-CTLA-4. Il a été fait état aussi de l'apparition d'autoanticorps circulants dirigés contre les cellules thyrotropes, corticotropes, gonadotropes de l'antéhypophyse chez les humains traités par anti-CTLA-4 et constituant un tableau d'hypophysite [25].

Il est établi que l'antigène CTLA-4 est exprimé au niveau des cellules hypophysaires normales et adénomateuses [24]. Probablement les anti-CTLA-4 se lient aux antigènes naturellement exprimés au niveau des cellules antéhypophysaires, activant la cytotoxicité cellulaire et la voie du complément, contribuant aux lésions inflammatoires [23]. Dans une étude autopsique récente réalisée chez un sujet ayant constitué une hypophysite sévère sous anti-CTLA-4, était observée une forte expression de CTLA-4, des réactions d'hypersensibilité de type 2 médiée par les anticorps et de type 4 dépendant des T lymphocytes [26].

Chez l'homme, l'ACTH et les LPHs sont les principaux dérivés de la proopiomélanocortine, précurseur hormonal qui s'exprime dans les cellules corticotropes de l'antéhypophyse [27]. ACTH et LPHs exercent leur effet pigmentogène en se liant au récepteur MC1R (pour *MelanoCortin 1Receptor*) qui stimule la différenciation mélanocytaire et la pigmentation. Seule l'ACTH se lie au récepteur MC2R responsable de son action corticosurrénalienne. Dès lors il se pourrait que la sensibilité élective des tumeurs mélaniques et de l'hypophyse corticotrope à l'immunothérapie anti-CTLA-4 ne soit pas le fait du hasard [5] : hypophyse et mélanocytes ont en commun l'expression du gène de la POMC. La proopiomélanocortine est aussi exprimée dans des cancers pulmonaires [28].

PD-L1 est exprimé dans l'hypophyse. Contrairement aux anti-CTLA-4, les anti-PD-1/PD-L1 n'activent pas la voie du complément, et ont moins d'impact sur l'hypophyse [23].

3. Évaluation clinique, biologique, morphologique et évolution

Comme à l'ordinaire, l'hypophysite est susceptible de se révéler soit par des céphalées, soit par des signes cliniques liés à un hypopituitarisme ou une hyponatrémie, soit par des anomalies morphologiques hypophysaires détectées à l'occasion d'une évaluation morphologique (TDM, IRM, TEP) (R1).

Les signes cliniques sont peu spécifiques. On souligne la grande valeur diagnostique de l'apparition de céphalées liées à l'hypertension intrasellaire (de siège rétro-orbitaire, bitemporales, ou à hauteur des sinus frontaux), d'états de grande fatigue avec perte de poids, aménorrhée, enfin de l'hyponatrémie d'allure dilutionnelle (présente dans la moitié des observations).

L'exploration hormonale authentifie et quantifie le degré des défaillances pituitaires. Prédominent les déficits corticotrope, thyrotrope et gonadotrope (50-100 % des cas). **En cas de suspicion d'hypophysite, les mesures de la cortisolémie et de l'ACTH à 8 h, de FT4 et de TSH, de la testostérone, LH et FSH dans le sexe masculin, de l'estradiol et de FSH chez la femme jeune en cas de trouble menstruel, de LH et FSH chez la femme au-delà de la ménopause, et de la prolactine sont recommandées (R3).** Le déficit en hormone de croissance (avec baisse de l'IGF1), les altérations de la prolactine (modérément accrue ou basse), le diabète insipide (révélé par un syndrome polyuro-polydipsique) sont rares.

L'IRM avec injection de gadolinium est indispensable (R4), constitue l'apport diagnostique le plus précieux : aspect globalement hypertrophié de l'hypophyse bombant vers le haut, avec un rehaussement parfois hétérogène lors de l'injection. Les aspects sont parfois discrets, et la reconnaissance de l'atteinte hypophysaire n'est permise que par comparaison avec les données d'un examen précédent. **La normalité de l'IRM n'exclut pas le diagnostic d'hypophysite (R3). L'IRM écarte une pathologie intrasellaire d'une autre origine : adénome, nécrose hypophysaire, mais aussi métastase (R3).**

Le recours à la biopsie chirurgicale n'est pas recommandé pour l'affirmation de l'hypophysite (R2).

La régression de l'insuffisance corticotrope est inhabituelle observée seulement une fois sur 10. En revanche la récupération des fonctions thyrotropes et gonadotrope est plus fréquente, constatée dans plus de la moitié des cas [23, 29].

4. Prise en charge thérapeutique

Dans l'insuffisance pituitaire prioritairement s'impose la correction du déficit corticotrope.

Dans les situations aiguës de déficit corticotrope est recommandée l'injection immédiate par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée d'hydrocortisone 100 mg puis en perfusion continue intraveineuse de 100 mg/j, parallèlement à l'apport à

l'apport hydrosodé en cas de déshydratation, d'hypotension ou de troubles digestifs. Dès qu'est obtenue la correction par voie IV des désordres cliniques et métaboliques, le traitement substitutif est donné par voie orale : 60 mg en trois prises, progressivement réduit à 15-20 mg/j (R6). Puisque la récupération du déficit corticotrope est rare, recommandation est faite d'éduquer là la fois le patient et l'oncologue à l'adaptation des doses d'hydrocortisone, aux injections d'hémisuccinate d'hydrocortisone dans les situations d'urgence.

L'opportunité de doses fortes et prolongées d'hydrocortisone par voie IV dès la reconnaissance de l'hypophysite a été évoquée. Elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables, et réduisent l'activité antitumorale de l'immunothérapie. Surtout il s'est avéré qu'elles ne réduisent pas l'extension des déficits et l'infiltration hypophysaire, n'améliorent pas à terme la récupération des déficits [30]. **Elles ne sont pas recommandées, sauf en cas de fortes céphalées, de souffrance visuelle (R5).**

Un éventuel déficit posthypophysaire est rapidement substitué par l'apport ordinairement nasal d'un analogue de la vasopressine. La correction des autres déficits peut s'envisager moins urgemment : **lévothyroxine (1-1,6 microg/kg/j) dans l'insuffisance thyrotrope, androgénothérapie ou estroprogestatifs dans les insuffisances gonadotropes. En revanche, même en cas d'insuffisance somatotrope, l'hormone de croissance est contre-indiquée, comme il est de règle en cas de tumeur cancéreuse (R8).**

5. Surveillance

Avant le début de l'immunothérapie est recommandée la mesure de l'ionogramme plasmatique, les dosages du cortisol à 8 h, FT4 et TSH, testostérone et gonadostimulines dans le sexe masculin, de estradiol et FSH chez la femme jeune en cas de troubles menstruels, de FSH après la ménopause (R10). Ces mesures seront répétées à chaque séquence de l'immunothérapie durant les 6 premiers mois, puis espacées tous les 2 mois durant 6 mois, et en cas de symptomatologie suggestive au-delà de mois.

L'IRM hypophysaire n'est pas recommandée de principe avant traitement ou lors de la surveillance (R10 et 11).

En cas d'hypophysite est recommandée une consultation spécialisée tous les 3 mois durant 6 mois puis 2 fois par an pour l'évaluation de l'évolution des défaillances hormonales (R12).

La réévaluation de l'IRM après 3 mois est recommandée pour vérifier l'absence de métastases et juger de l'évolution de l'inflammation hypophysaire (R 12).

Complications surrénaliennes des immunothérapies anticancéreuses

L'insuffisance surrénalienne primitive liée aux immunothérapies est rare. De ce fait sa détection de principe n'est pas recommandée. Mais il ne faut pas méconnaître les signes pouvant la révéler. Elle est définitive, ne contre-indique pas la prolongation de l'immunothérapie lorsque son indication est fondée.

1. Fréquence

Elle a été estimée à 1 % en monothérapie, à 4-8 % dans les traitement combinés, mais on n'exclut pas que certaines insuffisances surrénales aient été attribuées à tort à des hypophysites. Le dosage de l'ACTH manque en effet dans de nombreuses observations [31].

La majorité des cas rapportés ont été observés avec l'utilisation d'un antiCTLA-4 (ipilimumab) dans le traitement de mélanomes, ce qui est le traitement le plus commun et l'indication la plus habituelle en matière d'immunothérapie anticancéreuse [32]. En réalité, l'incidence semble analogue avec les antiPD-1s (nivolumab, pembrolizumab).

Les fortes doses de l'une ou l'autre des médications majorent le risque d'insuffisance surrénale [31].

2. Mécanisme

La présence d'anticorps anti 21-hydroxylase [33, 34], les aspects en imagerie de surrénalité et notamment le captage du 18 FDG en TEP [35] soutiennent l'origine auto-immune primitive des corticosurrénales. Un aspect d'atrophie a été rapporté [33]

3. Évaluation clinique, biologique, morphologique et évolution

Les signes surviennent précocement dans les premiers mois du traitement (2 à 6 mois). Leur gravité est variable cotée de 1 à 5 (tableau II) selon le mode de révélation [31].

L'insuffisance surrénale peut se révéler sur un mode aigu : apparition en quelques heures de fatigue extrême, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, hypotension artérielle avec risque de collapsus.... (R1). En urgence il faut effectuer un prélèvement sanguin pour la mesure de la cortisolémie et si possible de l'ACTH, sans attendre le résultat instituer le traitement par l'hydrocortisone par voie parentérale (R2).

Rétrospectivement une cortisolémie excédant 500 nmol/L soit 18 µg/dL exclurait le diagnostic de défaillance surrénale aiguë.

Dans les formes d'apparition subaiguë, le diagnostic est à évoquer du fait d'une détérioration de l'état général (asthénie, perte de poids), de troubles digestifs, de signes confusionnels... Une hyponatrémie, une valeur basse de la glycémie, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale fonctionnelle, une anémie normochrome, normocytaire avec lymphocytose et hyperéosinophilie sont suggestifs du diagnostic.

Le diagnostic d'insuffisance surrénale est affirmé par la valeur basse de la cortisolémie à 8 h (généralement < 138 nmol/L soit 5 µg/dL). Elle coïncide avec un accroissement de l'ACTH (> 100 pg/mL) (R3). La détermination des concentrations d'aldostérone, de

rénine active ou la mesure de l'activité rénine plasmatique, évalueront le déficit minéralocorticoïde. En cas de valeurs intermédiaires des cortisolémies (138-500 nmol/L, soit 5-18 $\mu\text{g/dL}$), un test de stimulation par le synacthène[®] 250 g IM peut être réalisé : l'insuffisance surrénale fruste est affirmée si la cortisolémie lors de la stimulation est < 500 nmol/L soit 18 $\mu\text{g/dL}$ (R3).

La détermination du taux des anticorps anti 21-hydroxylase, principal marqueur de l'auto-immunité surrénalienne est recommandée, de même que la tomодensitométrie surrénalienne (R4) (sauf si le précédent examen de surveillance date de plus de 3 mois) : elle est susceptible de révéler des aspects de surrénalite ou d'atrophie des glandes ; elle écarte d'autres étiologies du déficit hormonal, et notamment les métastases. Une fixation du fluorodéoxyglucose lors de l'examen par tomographie d'émission de positons étaye aussi l'état inflammatoire des surrénales.

Les cas surveillés n'ont pas révélé de régression de l'insuffisance surrénalienne [31].

4. Traitement

Les schémas thérapeutiques proposés sont traditionnels.

En cas d'insuffisance surrénale aiguë, hémisuccinate d'hydrocortisone en IV, IM ou sous-cutané, relayé par perfusion continue de 100 mg/j, parallèlement à la réhydratation hydrosodée (R5). Après disparition des signes, l'administration orale de 60 mg/j est progressivement réduite jusque 15-30 mg/j en l'absence de pathologie aiguë. L'apport oral de fludrocortisone est aussi à envisager. Dans cette situation aiguë, **la prolongation de l'immunothérapie peut être retardée, mais son interruption n'est jamais définitivement nécessaire (R6).**

Le traitement des insuffisances surrénales chroniques (maladie d'Addison) comprend l'apport oral d'hydrocortisone (9,9 mg + 2,2 mg/m²/j, en pratique de l'ordre de 20-30 mg/j en 2 ou 3 prises quotidiennes, majoré en situation de stress), fludrocortisone (souvent de l'ordre de 100 $\mu\text{g/j}$ adapté en fonction des chiffres tensionnels de la kaliémie, de la rénine ou de l'ARP), éventuellement DHEA dans le sexe féminin. L'éducation du patient, l'adaptation des traitements sont confiés à un spécialiste d'endocrinologie (R7).

5. Surveillance

L'insuffisance surrénale n'est pas suffisamment fréquente pour justifier son dépistage par les mesures de principe de la cortisolémie ou des anticorps anti21-hydroxylase. Les dosages sont réservés aux situations d'alerte mentionnées (R8).

Diabète sucré induit par les immunothérapies anticancéreuses

Il constitue la plus rare des complications. Il s'exprime sous forme d'une hyperglycémie avec insulino-pénie de survenue brutale, responsable habituellement d'une franche acidocétose imposant l'instauration urgente de l'insulinothérapie. Ces situations compliquent les traitements par les antiPD-1 ou antiPD-L1, isolément ou

en association avec l'anti-CTL-A4. En revanche les monothérapies par anti-CTL-A4 n'en sont jamais responsables [36]. La corticothérapie en favorise la survenue [12]

1. Fréquence

La plupart des études initiales n'ont pas mentionnées le risque d'hyperglycémie. Cependant des cas isolés ont été signalés. En 2016 une étude allemande et suisse a signalé 4 cas de diabète parmi 496 mélanomes traités par un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) [37]. Dans une enquête australienne de 177 sujets soumis à un antiPD-1 ou un atiPD-L-1, un cas de diabète céto-acidosique à forme fulminante (sans détérioration du taux d'HbA1C) a été observé sous ipilbumab et pembrolizumab [38].

En 2018 une compilation de plusieurs études colligeant les observations faites chez 2960 sujets soumis à immunothérapie a fait état d'une prévalence de 0,9 % [39].

Jusqu'à présent il n' jamais été fait état de l'apparition de diabète lors des monothérapies par anti-CTLA-4 [36].

2. Mécanisme

PDL-1 est exprimé au niveau des cellules endocrines des îlots pancréatiques. L'interaction PD-1 et PD-L1, en inhibant l'activation des lymphocytes T autoréactifs possède un rôle protecteur contre le diabète auto-immun [40].

Les souris NOD (non-obese diabetic) développent une insulite vers l'âge de 4-5 semaines, responsable de la destruction des cellules β et de l'apparition de diabètes vers la 12^e semaine ; à la 40^e semaine 60-80 % des femelles, 20-30 % des mâles sont diabétiques. Dans ce modèle animal, l'injection d'anticorps antiPD-1 ou d'antiPDL-1 déclenche l'apparition de diabètes dans les jours qui suivent l'injection et à l'âge de 10 semaines les 4/5^e des animaux sont diabétiques 6 jours après l'injection. Histologiquement est constatée une insulite destructrice massive. L'apparition du diabète n'est pas corrélée avec la présence d'autoanticorps anti-insuline [41].

Les phénomènes sont interprétés comme la levée de l'effet protecteur de PD1/PD-L1. Un effet sur le microbiote intestinal n'a pas été exclu [36, 42, 43].

Chez l'homme, les diabètes rapportés n'ont été à ce jour qu'incomplètement étudiés du point de vue immunologique. Peu d'observations font état d'une recherche extensive d'autoanticorps ou d'une amorce d'analyse génétique caractérisant en particulier le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les gènes de classe II du CMH ont rarement été caractérisés de façon suffisamment précise pour dire si la maladie survient ou non sur le terrain de prédisposition aux formes habituelles de diabète de type 1. De même, la recherche d'autoanticorps n'a en règle générale pas été réalisée avant le traitement par les anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1, ne

permettant pas de conclure si le traitement a déclenché le diabète ou seulement accéléré une réaction auto-immune infraclinique.

3. Évaluations clinique, biologique et évolution

Les 33 cas rapportés dans la littérature ont concerné 14 femmes et 19 hommes, tous soumis à un antiPD-1/antiPDL-A-1. Le diabète est survenu en moyenne 7 semaines (et jusqu'à 20 semaines) après l'initiation du traitement. Il s'est révélé sous forme d'une acidocétose inaugurale dans 2/3 des cas, parfois d'une hyperglycémie sans cétose [36]. Particulières sont certaines formes suraiguës avec acidocétose sans guère d'accroissement du taux d'hémoglobine glyquée avec hyperlipasémie qui ont les caractéristiques des diabètes fulminants [44]. Trois patients précédemment diabétiques ont aggravés leur diabète, avec constitution d'une insulino-pénie auto-immune chez 2 sujets atteints de DT2 [36].

La détection d'anticorps anti-GAD était fréquente, malgré tout inconstante constatée chez 18 des sujets chez qui la recherche en a été effectuée (55 % des cas). Quelques enquêtes ont fait état de déficits associés de la production de glucagon, et d'un déficit exocrine pancréatique [43]. **Aucun procédé d'imagerie n'est recommandé (R1).**

Après arrêt de l'immunothérapie, pour le moment aucun cas de rémission n'a été constaté chez les patients ayant constitué un diabète.

Le seul facteur prédictif est constitué par la nature de l'immunothérapie : le nivolumab et pembrolizumab (anti-PD-1/PDL-1) mais non l'ipilimumab (anti-CTL-A-4) sont susceptibles de déterminer l'apparition du diabète. Il n'existe pas de liaison avec le système HLA, pas de coïncidence d'autres maladies auto-immunes [36].

4. Prise en charge thérapeutique

L'insulinothérapie en injections multiples s'impose, de même qu'une prise en charge et l'éducation par une équipe spécialisée, avec l'objectif de maintenir l'HbA1C < 8,0 %. Un essai de corticothérapie n'a donné aucun résultat et **aucune autre mesure thérapeutique n'est à tenter (R2).**

Le traitement par anti-PD1 ou anti-PDL-1 ne doit pas être interrompu (même s'il peut être suspendu quelques jours dans les situations métaboliquement sévères) (R3).

5. Surveillance

La détection d'un diabète sucré doit être réalisée avant l'initiation d'un traitement par un anti-PD-1 ou anti-PDL-1 (R4). Il est affirmé si la glycémie à jeun est > 1,26 g/L et/ou > 2g/L à n'importe quel moment en cas de polyurie ou le taux d'HbA1C > 6,5 %.

Puisque l'apparition du diabète est souvent fulminante, **il faut enseigner au patient à reconnaître les signes inauguraux : syndrome polyuro-polydipsique, perte de poids, vomissements, douleurs abdominales (R5).**

Chez les patients traités par antiPD-1 ou antiPD-L1, la glycémie à jeun doit être mesurée à chaque cycle thérapeutique durant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois, et en urgence si surviennent des signes cliniques (R6).

En cas de diabète préexistant, l'autosurveillance glycémique doit être renforcée (R7).

Considérant la nature définitive des diabètes induits, le traitement et la surveillance sont à prolonger à la fin de l'immunothérapie (R8).

Aucune détection du diabète sucré n'est recommandée dans les monothérapies anti-CTLA-4 (R9)

Conclusions

Parallèlement à leur pouvoir d'agression immunologique des cellules tumorales, les immunothérapies anticancéreuses (anti-CTLA-4, anti-PD- et anti-PD-L1) révèlent des effets délétères sur différents organes et notamment les glandes endocrines, traditionnellement les plus exposées à l'auto-immunité.

Ceux-ci sont souvent d'intensité faible à modérée, mais 0,5 à 13 % des patients développent des complications de grade 3 ou 4, nécessitant des mesures thérapeutiques urgentes.

Leurs mécanismes sont imparfaitement compris. Ils impliquent une infiltration cellulaire par les cellules T, une rupture de la tolérance immunitaire, des altérations cellulaires par cytotoxicité anticorps dépendante, la libération de nouveaux antigènes contribuant à l'amplification de l'auto-immunisation. La meilleure compréhension des enchainements aura une grande valeur dans la compréhension de l'auto-immunité anti-organe, et débouchera sur de probables attitudes préventives ou thérapeutiques.

Reste hypothétique la préférence des atteintes hypophysaires et thyroïdiennes, qu'explique imparfaitement leur richesse vasculaire contribuant à l'exposition aux cellules T activées. L'expression locale d'antigènes comme CTLA-4 au niveau de l'antéhypophyse, fournit une approche complémentaire que n'étaye pas clairement la rareté du diabète sucré en dépit de l'expression de PDL-1 dans les îlots de Langerhans.

On a souligné enfin que probablement l'efficacité thérapeutique antitumorale est corrélée avec la constitution des effets indésirables, comme cela a été établi pour les réponses des mélanomes et la prévalence des hypophysites sous ipilimumab. Mais de meilleures approches des facteurs de réponse ou d'échecs des immunothérapies antitumorales, une évaluation plus précise des prédispositions génétiques, des désordres auto-immuns préalables, apparaissent indispensables.

Remerciements

À toute l'équipe de la Société Française d'endocrinologie qui sous la direction des Pr F Castinetti (Marseille) et F Borson-Chazot (Lyon) a conçu, justifié les recommandations sur les conséquences endocriniennes et métaboliques de l'immunothérapie (et dans le même temps des thérapeutiques moléculaires ciblées : inhibiteurs des tyrosine kinases, inhibiteurs de mTOR), mises en ligne sur le site de la société, publiées dans les Annales d'endocrinologie à l'usage des endocrinologues et autres spécialistes.

Pour les atteintes thyroïdiennes : F Illouz, D Drui, P Caron, C Do Cao. Pour les atteintes hypophysaires : F Albarel, E Kuhn, E Merlen, P Chanson, C Cortet. Pour la surrenale : M Haissaguerre, S Hescot, J Bertherat, O Chabre. Pour le diabète : B Cariou, B Bouilliet, S Smati, F Archambeaud, P Buffier, B Vergès.

RÉFÉRENCES

- [1] Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B 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]
- [2] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:195-207. doi: 10.1038/nrendo.2016.205. Epub 2017 Jan 20
- [3] Quin A, Coffey DG, Warren EH, Ramnath N. Mechanisms of immune evasion and current status of checkpoint inhibitors in non-small cell lung. *Cancer Med* 2016;5:2567-78
- [4] Herzberg B, Fisher DE. Metastatic Melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol*. 2016;172:105-10
- [5] González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist*. 2016;21:804-16
- [6] Walunas TL, Bakker CY, Bluestone JA. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J Exp Med*. 1996;183:2541-50
- [7] Dréno B, Khammari A, Knol AC, Labarrière N. Mélanome- Thérapie immunitaire : l'immunothérapie cellulaire et vaccinale. *Bull Acad Natl Med*. 2014;198:309-19
- [8] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704
- [9] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
- [10] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-9
- [11] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T331-T347. doi: 10.1530/ERC-17-0358. Epub 2017 Oct 12. Review

- [12] Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T *et al*. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017;6:1923-29
- [13] Illouz F, Druil D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31185-5. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.007. [Epub ahead of print]
- [14] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. 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] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L *et al*. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:2770-80
- [16] Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. 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
- [17] Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:303-7
- [18] Campredon P, Imbert P, Mouly C, Grunenwald S, Mazières J, Caron P. Severe Inflammatory Ophthalmopathy in a Euthyroid Patient during Nivolumab Treatment. *Eur Thyroid J*. 2018; 7:84-87
- [19] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1361-75.
- [20] Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4078-85
- [21] Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:371-81
- [22] Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanagui CA *et al*. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol*. 2005;23:8968-77
- [23] Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31186-7. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.008. [Epub ahead of print]
- [24] Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016 Feb;19(1):82-92. doi: 10.1007/s11102-015-0671-4
- [25] Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolckok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 meditates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2016 6 ra245. (doi/10.1126/scitranslmed.30008002)
- [26] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, Taverna G, Cosottini M, Lupi I. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol*. 2016; 186:3225-35
- [27] Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol*. 2003; 14:79-90

- [28] Hao L, Zhao X, Zhang B, Li C, Wang C Positive expression of pro-opiomelanocortin (POMC) is a novel independent poor prognostic marker in surgically resected non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2015;36:1811-7
- [29] Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, 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.
- [30] Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H 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.
- [31] Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31180-6. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.002. [Epub ahead of print]
- [32] 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.* 2016; 12:413-25
- [33] Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, Kuhn E, Schlumberger M, Berdelou A. Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare, persistent and potentially lethal side-effect. *Eur J Cancer.* 2018;97:57-58
- [34] Paepegaey AC, Lheure C, Ratour C, Lethielleux G, Clerc J, et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc.* 2017;1:646-49
- [35] Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, Hafner J, Huellner MW. Ipilimumab-Induced Adrenitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015 Nov;40(11):e518-9. doi: 10.1097/RLU.0000000000000887
- [36] Smati S, Buffier P, Bouillet B, Archambeaud F, Vergès B, Cariou B. Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31184-3. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.006. [Epub ahead of print]
- [37] Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190-209
- [38] Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:175-82
- [39] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes.* 2018;67:1471-80
- [40] Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med.* 2006;203:883-95
- [41] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 2003; 198:63-9
- [42] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015; 350:1084-9
- [43] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015;350:1079-84
- [44] 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

- [45] Marchand L, Thivolet A, Saintigny P, Fabien N, Vouillarmet J, Thivolet C. Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies and the Pancreas: A Diabetic Storm Ahead? Diabetes Care. 2018; 41:638-39

DISCUSSION

M^{me} Catherine BUFFET

Ma question porte sur le diabète de type 1 qu'on observe avec tous les anti-PD1, même le plus récent le Pembrolizumab qu'on commence à utiliser en dehors du mélanome et du cancer bronchique pour les tumeurs rares multi traitées. Le diagnostic est assez facile devant ces diabètes sévères avec glycémies très élevées et cétose et une hémoglobine glyquée normale, comme vous l'avez dit. Deux questions : ces malades n'ont pas toujours les marqueurs de l'auto-immunité qu'on s'attendrait à observer (AC anti-GAD et anti-IA2) pourquoi ? Est-ce que le diabète peut régresser ? Une remarque concernant les dysfonctionnements de la thyroïde. Lorsqu'on traitait les hépatites virales C avec l'interféron, les dysthyroïdies étaient très fréquentes et comme avec les inhibiteurs de Checkpoint, on observait des évolutions diphasiques avec hyper puis hypothyroïdie.

Cette évolution diphasique se marquant par un état thyrotoxique spontanément régressif en quelques semaines, suivi d'un état d'hypothyroïdie transitoire, est caractéristique des situations qualifiées d' « hyperthyroïdite » : elles relèvent à la dilacération de la structure vésiculaire libérant une partie de son contenu hormonal, auquel fait suite un état d'inhibition fonctionnelle correspondant à la réparation de l'épithélium. Elles s'observent en réaction à une agression virale (au cours de la thyroïdite subaiguë de de Quervain), à une atteinte auto-immune (dans les thyroïdites silencieuses du postpartum ou du postabortum), à une surcharge iodée (notamment après amiodarone) ou à des médicaments : comme l'interféron ainsi que vous le soulignez justement, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, et maintenant aussi les immunothérapies modifiant le point d'équilibre immunitaire.

L'atteinte diabétique avec ces nouvelles médicaments procède d'un mécanisme auto-immun, peut-être aussi d'un effet toxique puisque les anti-PD-1/PDL-1 intervient tardivement dans les processus d'auto-immunisation au sein du microenvironnement tumoral, et qu'une agression directe des cellules bêta est possible. Le diabète est définitif.

Le professeur Christian Boitard a une très grande expertise de la pathogénie des diabètes insulino-prives, et son avis sur votre question sera précieux.