

C. Cugnet Anceau^{a*} (Dr), L. Marchand^a (Dr), M. Amini-Adle^b (Dr), D. Maillat^c (Dr), S. Tartas^c (Dr), S. Dalle^d (Pr)

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, FRANCE ; ^b Service de dermatologie ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, FRANCE ; ^c Service d'oncologie ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, FRANCE ; ^d Service de dermatologie ImmuCare Groupement Hospitalier Sud Hospices Civils de Lyon, Pierre-Benite, France
* christine.cugnet-anceau@chu-lyon.fr

Introduction :

Les inhibiteurs de check-points en bloquant CTLA-4, PD-1 ainsi que PD-L1, suppriment le frein sur le système immunitaire en favorisant l'activation des lymphocytes T effecteurs et en diminuant l'action des lymphocytes T régulateurs. Ce mécanisme de rupture de tolérance permet alors de stimuler la réponse. Cependant, malgré une très forte efficacité sur les cellules tumorales, cette levée d'inhibition de la réponse immunitaire entraîne très souvent des effets indésirables. Notamment ces inhibiteurs sont à l'origine de complications endocriniennes dans 5 à 10 % des cas. Les anti CTLA4 sont à l'origine de 1,7 à 17 % d'hypophysite contre 0,6 à 1,5% sous anti-PD1 (Cukier et al *Endocrine-Related Cancer* 2017). De rares case report décrivent une insuffisance corticotrope isolée (ICI) sous anti-PD1.

Etude:

Nous décrivons 5 cas d'ICI* pris en charge dans le service d'endocrinologie de Lyon Sud (fig 1). Trois patients étaient traités par nivolumab et deux sous pembrolizumab. Les 5 sujets sont des hommes; âgés en moyenne de 56,2±1,9 ans.

L'ICI est apparue entre la 3^{ème} et 9^{ème} cure d'immunothérapie.

Les signes cliniques rapportés sont aspécifiques: asthénie (5/5), anorexie (3/5), troubles digestifs (3/5) douleurs musculaires (3/5), vertige (1/5).

Sur le plan biologique à la découverte, on notait une hyponatrémie chez 2 patients et une hypoglycémie chez un patient.

Cas	1	2	3	4	5
Sexe	M	M	M	M	M
Age (ans)	57	56	59	54	55
Immunothérapie (antiPD1)	nivolumab	pembrolizumab	pembrolizumab	nivolumab	nivolumab
Cure (nombre)	C8	C5	C3	C4	C9
Cancer	lymphome cutané	rein	rein	melanome	poumon
Corticothérapie (durée)	non	oui dermocorticoïde (7j)	non	non	non
Autres complications endocrines	oui	oui	oui	oui	oui
Ac anti TPO	hypothyroïdie négatif	thyroïdite silencieuse ?	thyroïdite silencieuse négatif	thyroïdite silencieuse négatif	Diabète type 1 négatif
Ac anti TG	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Signes cliniques					
Asthénie	oui	oui	oui	oui	oui
Anorexie	oui	oui	non	oui	non
Troubles digestifs	non	oui	non	oui	oui
Douleurs musculaires	oui	oui	non	non	oui
Vertiges	oui	non	non	non	non
Hypotension	non	non	non	non	oui
Signes biologiques					
Hyponatrémie	non	?	oui	non	oui
Hypoglycémie	oui	?	non	non	non

Figure 1: Caractéristiques cliniques des 5 patients

Cas	1	2	3	4	5
cortisol à 8h (101-536mol/l)	<10	10	<10	<10	<10
ACTH à 8h (5-50pg/ml)	<1,6	6	3,8	4,3	4
TSH (0,27-4,2mUI/L)	9,4	29	0	6,33	2,46
T3L (3,1-6,8 pmol/L)	3,13	4,2	3,9	4,4	3,2
T4L (12-22 pmol/L)	10,03	15,3	16	10,5	18,6
Prise traitement par hormones thyroïdiennes	non	oui	non	oui	non
prolactine (4-15,2 µg/L)	53,4	26,1	37,3	15,4	48,6
IGF1 (88-262 µg/L)	136	190	?	147	101
FSH (0,9-11,9 UI/L)	5,1	1	5,7	12,8	16,5
LH (0,5-12,1UI/L)	3,6	0,8	2,9	4,4	8,1
testostérone (10,4-26nmol/L)	16	3,2	14		18
Résultats IRM	Normal	Hypophyse de petite taille kyste postéro-supérieur post hypophyse	Aspect de selle turcique vide	Normal	Normal

Figure 2: Caractéristiques biologiques et radiologiques des 5 patients

Sur le plan hormonal, le cortisol était indosable dans tous les cas avec une ACTH en moyenne à 3,94±1,57 pg/ml (Fig 2). Nous n'avons pas réalisé de test de stimulation au vue du contexte clinique des patients. On notait une hyperprolactinémie modérée (36,16±15,69 µg/L), rapidement résolutive. L'IRM hypophysaire ne montrait aucune anomalie chez 3 patients.

On s'aperçoit que 3 patients sur 5 avaient présenté une thyroïdite silencieuse au préalable de cette insuffisance corticotrope. Un patient a présenté en simultané une hypothyroïdie périphérique et un patient avait déjà présenté un diabète de type 1 un mois au préalable. Le bilan autoimmun de ces complications endocriniennes était négatif (Fig1).

L'insuffisance corticotrope a été complétée par hydrocortisone à la posologie moyenne de 20 mg/j.

L'immunothérapie a pu être poursuivie après quelques jours d'interruption chez 4 patients.

On ne note pas de récupération de l'axe corticotrope après un suivi moyen de 52 semaines (Fig3).

Cas	1	2	3	4	5
Poursuite immunothérapie	oui	oui	oui	oui	non
Type immunothérapie	nivolumab	pembrolizumab	pembrolizumab	nivolumab	
durée de suivi (semaines)	53	52	29	58	69
Cure	29	25	12	36	
récupération de l'axe corticotrope	non	non	non	non	non
dose d'hydrocortisone	20	20	20	25	20
cortisol à 8h (101-536mol/l)	<10	4	7	?	<10
ACTH à 8h (5-50pg/ml)	<1,6	2,4	<1,4	?	<1,6
prolactine (4-15,2 µg/L)	22,14	14,2	20,98	?	49
IGF1 (88-262 µg/L)	226	?	182	?	100
FSH (0,9-11,9 UI/L)	9,7	2	5,5	?	6,7
LH (0,5-12,1UI/L)	7,6	1,9	7,1	?	2,6
testostérone (10,4-26nmol/L)	22,8	6,71	20,98	?	11
Hormones thyroïdiennes	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
Dose (µg)	75	187,5	75	150	
TSH (0,27-4,2mUI/L)	2,8	1,06	1,29	0,512	2,65
T3L (3,1-6,8 pmol/L)	5,15	?	5,3	4,3	3,8
T4L (12-22 pmol/L)	15,2	18	13	15,8	16

Figure 3: Evolution clinique et biologique des 5 patients

Discussion :

L'insuffisance corticotrope idiopathique hors immunothérapie est souvent de découverte fortuite, avec des signes cliniques aspécifiques. C'est un diagnostic d'exclusion en dehors d'un contexte de corticothérapie, d'hypophysite, de syndrome de sheehan, de radiothérapie externe, de traumatisme crânien ou d'hémorragie cérébrale. Sa prévalence est estimée à 23 cas sur 5 millions d'habitants en Irlande d'après une étude de Hannon, *JCEM*, 2017.

Les différences sont que l'ICI sous anti PD1 apparait principalement chez des hommes, présentant au préalable d'autres complications endocriniennes de l'immunothérapie sans anticorps détecté. Elle reste également moins exceptionnelle.

Le mécanisme physiopathologique des ICI semble différent des hypophysites sous anti CTLA4. Sous cette classe d'immunothérapie il a été décrit un mécanisme d'hypersensibilité de type II médiée par le complément et un mécanisme immunitaire de type IV en lien avec la liaison des Ac anti CTLA4 sur les Ag hypophysaire (Iwama *S Sci Transl med*, 2014). Les Ac anti PD1 agissent chronologiquement sur un levier plus tardif de la réponse immunitaire (infiltration tissulaire avec ↑ lymphocytes T CD8, ↓ lymphocytes T régulateurs, ↑ macrophage CD68+).

Dans les cas décrits dans la littérature, on retient en plus une prédisposition HLA, une hyperéosinophilie préexistante, et une absence de réponse au test au CRF (Kitajima *K, JJCO*, 2017; Takaya *K Internal Medecine*, 2017; Seki *T, J Exp Clin Med* 2017; Zeng, *Medecine*, 2017; Ariyasu *Anticancer Res*, 2017)

Conclusion :

Sous antiPD1, les complications endocriniennes sont essentiellement des dysthyroïdies avec une prévalence de 5 à 10% (*ESMO, annals oncology*, 2017). L'incidence de l'hypothyroïdie sous anti PD1 est de 7% (95% CI, 3,9%-12,3%) (*Barroso-Sousa, Cancer* 2018). Au vu de ce rapport de cas, il semble important de contrôler au moindre doute la fonction corticotrope car le traitement par hormones thyroïdiennes peut démasquer une insuffisance corticotrope passée inaperçue.

Les recommandations internationales préconisent la mise en place d'hydrocortisone si le cortisol à 9h est < à 250 nmol/L ou si < 150 nmol/L à n'importe quel moment de la journée avec symptômes cliniques (*ESMO, annals oncology*, 2017).

* Cas déclarés au centre de pharmacovigilance