

RÉPERCUSSIONS ENDOCRINIENNES DES IMMUNOTHÉRAPIES

CHACHATI AS (1), POTORAC I (1), PETROSSIANS P (1), BECKERS A (1)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires ont considérablement changé la prise en charge des cancers. Ces thérapeutiques sont actuellement représentées par les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), anti-PD-1 (*programmed cell death protein-1*) et anti-PD-L1 (un de ses ligands). En bloquant ces récepteurs ou ligands, les anticorps contrecarrent le freinage immunitaire instauré par la cellule cancéreuse sur le lymphocyte T et favorisent, alors, la réactivation du lymphocyte et son activité anti-tumorale. Ces checkpoints sont essentiels dans le maintien de la tolérance immunitaire aux auto-antigènes. En les ciblant, des effets secondaires de type auto-immun peuvent apparaître. S'ils privilégient principalement le système cutané et digestif, les glandes endocrines n'en sont néanmoins pas oubliées. Dans cet article, nous suggérons des algorithmes de surveillance et de prise en charge de ces manifestations indésirables endocriniennes. Le diagnostic précoce de celles-ci et leur traitement adéquat permettraient de réduire leur impact négatif sur la prise en charge de la maladie cancéreuse.

MOTS-CLÉS : Immunothérapie - Endocrinopathie auto-immune - Hypophysite - Dysthyroïdie

ENDOCRINE CONSEQUENCES OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

SUMMARY : Immune checkpoints inhibitors have fundamentally changed the management of oncologic patients. These treatments consist of monoclonal antibodies directed against CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), PD-1 (*programmed cell death protein-1*) and PD-L1 (one of its ligands). By blocking these receptors or ligands, the antibodies reverse the immune tolerance induced by the cancerous cell on the T-lymphocyte and favour lymphocytic reactivation and anti-tumor activity. Immune tolerance to auto-antigens is maintained with the help of these checkpoints. Targeting them can lead to auto-immune side effects. These latter mostly impact the cutaneous and digestive system, but the endocrine glands are not spared. In this article, we provide monitoring and treatment algorithms for these endocrine immune side effects. An early diagnosis followed by the appropriate treatment would reduce their negative impact on the oncologic care.

KEYWORDS : Immune checkpoints inhibitors - Endocrine autoimmune disease - Hypophysitis - Thyroiditis

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont des protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire. Ils ont révolutionné la prise en charge oncologique, à un tel point que les immunologistes, James Allison et Tasuku Honjo, qui ont respectivement découvert l'anticorps anti-CTLA-4 et le récepteur PD-1, ont été récompensés, en 2018, par le Prix Nobel de Médecine.

Le mécanisme d'action des inhibiteurs des checkpoints immunitaires est différent des chimiothérapies classiques. En effet, ils renforcent l'activité du système immunitaire et leur utilisation est généralement prolongée jusqu'à la récurrence ou la progression (1). Ils ont leur place dans la prise en charge de nombreux cancers : le mélanome, le cancer pulmonaire non à petites cellules, le carcinome rénal et urothélial, les cancers de la sphère ORL, le carcinome à cellules de Merkel et le lymphome de Hodgkin. Actuellement, six molécules sont utilisées en Belgique : l'ipilimumab (un anti-CTLA-4), le nivolumab et le pembrolizumab (un anti-PD-1),

l'atézolizumab, l'avélumab et le durvalumab (un anti-PD-L1) (Tableau I).

Lors d'une réaction immunitaire, un antigène est présenté par la cellule présentatrice d'antigènes (APC) au lymphocyte T (LT) naïf dans les organes lymphoïdes secondaires. Une connexion se crée via la glycoprotéine CD80 (B7) (présente sur l'APC) et la glycoprotéine CD28 (présente sur le LT). Cette liaison agit comme facteur de co-stimulation permettant l'activation et la prolifération du LT. Rapidement après cette activation, le récepteur CTLA-4 est envoyé à la membrane du LT et, entrant en compétition avec le CD28, se lie avec forte affinité au B7 (2). Cette liaison entraîne l'inhibition de la réponse immunitaire en bloquant la sécrétion de cytokines inflammatoires et la phase G1 des cellules T (phase de latence, de croissance

Tableau I. Classification des traitements.

Type d'immunothérapie	Molécules
Anti-CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®) Tremelimumab
Anti-PD-1	Pembrolizumab (Keytruda®) Nivolumab (Opdivo®)
Anti-PD-L1	Durvalumab (Imfinzi®) Avelumab (Bavencio®) Atezolizumab (Tecentriq®)

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

cellulaire avant la réplication) (3). Le récepteur CTLA-4 est donc essentiel pour limiter la réaction inflammatoire. En effet, son rôle en tant que régulateur négatif a été démontré chez les souris knock-out CTLA-4 *-/-*, dont les lymphocytes T prolifèrent massivement, provoquant une importante infiltration systémique et le décès précoce (4). Le récepteur PD-1, lui, maintient la tolérance immune dans les tissus périphériques. On le retrouve à la surface des cellules T activées. Un de ses ligands, PD-L1 est exprimé à la surface des APC, de nombreuses cellules non lymphoïdes et des cellules cancéreuses. La liaison PD-1/PD-L1 empêche l'activation et la prolifération des LT activés (5). La cellule cancéreuse crée un climat d'immunotolérance par cette liaison PD-1/PD-L1. Les traitements par anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1(ou PD-L1) agissent donc à différents niveaux de la réaction immunitaire. Les anticorps anti-CTLA-4 empêchent la connexion CTLA-4/B7 et permettent ainsi l'activation des cellules T naïves et leur prolifération dans les organes lymphoïdes secondaires. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1, en bloquant, respectivement, le récepteur et le ligand, stimulent la réponse immunitaire anti-tumorale, contrairement aux anticorps anti-CTLA-4, dans

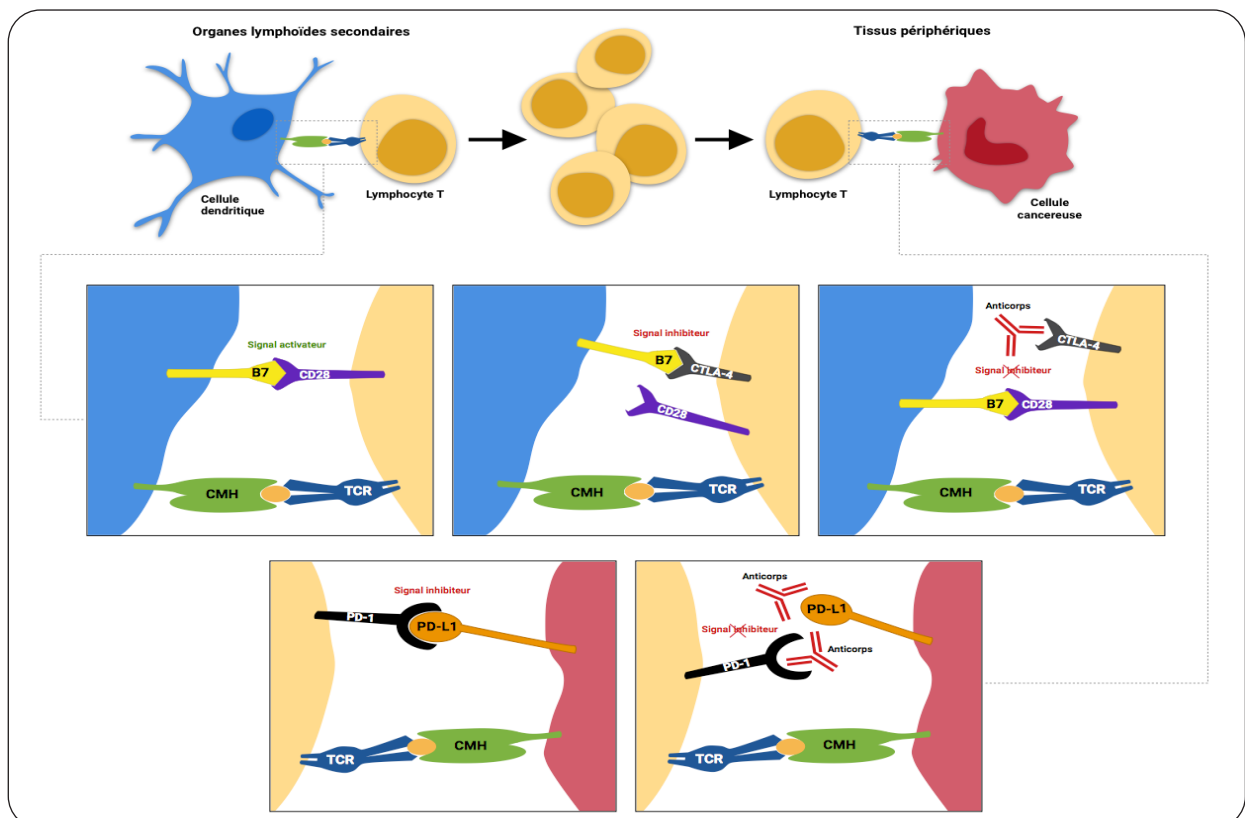
l'environnement de la cellule cancéreuse (Figure 1).

Les checkpoints immunitaires sont essentiels dans le maintien de la tolérance immune aux auto-antigènes. En les ciblant, des manifestations indésirables de type auto-immun peuvent apparaître et toucher les différents organes, dont les glandes endocrines. Le spectre des effets secondaires endocriniens immuno-induits comprend des hypopituitarismes sur hypophysites, des dysthyroïdies, des insuffisances surrénaliennes primaires, des diabètes auto-immuns et, plus rarement, des hypoparathyroïdies et des diabètes insipides.

L'ATTEINTE THYROÏDIENNE PRIMAIRE

La dysthyroïdie est l'effet secondaire endocrinien le plus fréquemment retrouvé dans le décours des traitements par immunothérapie. Le risque de développer une atteinte thyroïdienne est plus élevé en cas de combinaison d'anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1, puis en cas de

Figure 1. Mécanismes d'action des inhibiteurs des checkpoints immunitaires



traitements anti-PD-1 et ce, indépendamment du type tumoral (6) (**Tableau II**).

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas entièrement connus. Les dysthyroïdies semblent principalement secondaires à une thyroïdite destructive silencieuse. Plusieurs hypothèses ont été émises quant à l'origine de cette thyroïdite auto-immune. Des polymorphismes du gène codant pour le CTLA-4 peuvent être associés à des pathologies auto-immunes thyroïdiennes (7, 8). Des différences au niveau immunologique ont été remarquées, par Delivanis et coll. (9) et Torimoto et coll. (10), chez les patients présentant cette thyroïdite, entre autres : la majoration des cellules Natural Killers, la diminution d'expression de PD-1 sur les cellules T périphériques et la prolifération des cellules T folliculaires auxiliaires suite à la suppression de l'inhibition induite par PD-1/PD-L1.

Cette thyroïdite silencieuse apparaît, en général, sous forme d'une hyperthyroïdie qui peut évoluer, en quelques semaines, vers l'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie peut, elle-même, être transitoire ou permanente. Parfois, l'hyperthyroïdie est spontanément résolutive et isolée ou, seule une hypothyroïdie est décelée (8, 9, 11). Deux cas d'hyperthyroïdie sur maladie de Basedow ont également été décrits sous anti-CTLA-4 (12, 13).

Les dysthyroïdies apparaissent, dans la plupart des cas, tôt après l'initiation du traitement. Le délai médian est de 18 à 123 jours selon les séries. Des altérations du bilan thyroïdien ont été mises en évidence 7 jours après l'initiation de l'immunothérapie et jusqu'à 3 ans plus tard (14, 15).

Cliniquement, la plupart des patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes légers, aspécifiques. En cas d'hyperthyroïdie, les plaintes les plus fréquentes sont la fatigue, la perte de poids et les palpitations. On peut également retrouver une thermophobie, une accélération du transit et de l'anxiété (15). En cas d'hypothyroïdie, les symptômes retrouvés sont essentiellement une prise de poids, de

la fatigue, de la constipation et de la frilosité (15, 16).

L'atteinte thyroïdienne représentant un des effets secondaires les plus fréquents de l'immunothérapie et pouvant apparaître rapidement après le début du traitement, il est intéressant de prévoir un bilan thyroïdien (TSH - T4) avant l'initiation du traitement et avant chaque perfusion pendant 3-6 mois. Ensuite, ces paramètres seront testés tous les 2 mois pendant 6 mois (17) puis tous les 6 mois (18). Ils doivent également être demandés en cas d'apparition de symptômes suggestifs d'une dysthyroïdie (7, 19). Le dosage des anticorps antithyroïdiens n'est pas recommandé en routine. Toutefois, les anticorps anti-récepteurs à la TSH peuvent être dosés afin de faire le diagnostic différentiel avec une hyperthyroïdie sur maladie de Basedow (8).

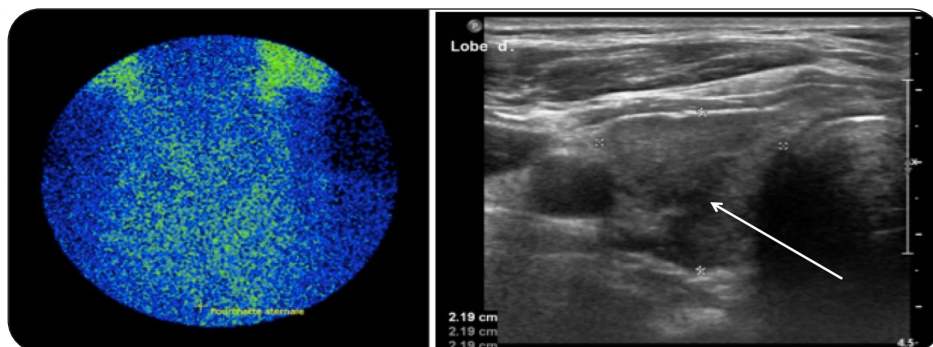
Le diagnostic d'hyperthyroïdie est posé sur une TSH abaissée, associée ou non à une T4 majorée. L'hypothyroïdie, quant à elle, est confirmée par une TSH majorée, associée ou non à une T4 abaissée. Avant de confirmer l'une ou l'autre, il est important de prendre en compte certains éléments pouvant interférer avec le bilan thyroïdien tels que la saturation en iode, la prise de corticoïdes, la présence d'une atteinte hypophysaire ou le syndrome de basse T3 (17). Les anticorps antithyroïdiens sont souvent majorés lors de ces thyroïdites immuno-médiées. Leur rôle en tant que facteur de risque ou facteur de causalité reste, à ce jour, indéterminé (20, 21).

Les examens d'imagerie sont, pour la plupart, peu discriminants. En effet, la scintigraphie au Technétium-99m montre, en général, une faible captation. Ceci peut être le reflet de la thyroïdite, mais peut également témoigner d'une surcharge iodée, fréquente, chez ces patients oncologiques qui bénéficient régulièrement de scanners avec injection de produits de contraste iodés (14, 15). A l'inverse, en cas de maladie de Basedow, la scintigraphie montrera une hyperfixation du traceur. L'échographie, par contre, est l'examen indispensable : elle permet d'exclure une pathologie nodulaire (qui peut être responsable d'une hyperthyroïdie en cas de nodule autonome) et, surtout, elle peut montrer des signes compatibles avec une thyroïdite :

Incidence	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1	Anti-PD-L1	Traitement combiné
Hypothyroïdie	3,8 %	6,5 % Nivolumab 7,9 % Pembrolizumab	3,9 %	13,2 %
Hyperthyroïdie	1,7 %	2,5 % Nivolumab 3,8 % Pembrolizumab	0,6 %	8 %
Hypophysite	3,2 %	0,4 %	< 0,1 %	6,4 %

Tableau II. Incidences des atteintes thyroïdiennes et hypophysaires en fonction de l'immunothérapie (6).

Figure 2. A gauche : faible captation de la thyroïde à la scintigraphie au Tc^{99m} . A droite : parenchyme thyroïdien hypoéchogène à l'échographie (flèche).



hypoéchogénéicité, hétérogénéité ou hypervascularisation (22) (Figure 2).

En général, l'hyperthyroïdie étant légère, une simple prise en charge symptomatique est suffisante (11, 15). Les effets d'une corticothérapie systémique sur l'évolution des dysthyroïdies immuno-induites sont actuellement peu connus. Néanmoins, cette thérapeutique peut être envisagée en cas d'atteinte sévère ou en présence d'antécédents cardiovasculaires. Les antithyroïdiens de synthèse, eux, seront uniquement réservés à l'hyperthyroïdie sur maladie de Basedow, secondaire à une surproduction d'hormones thyroïdiennes. Une fois l'altération mise en évidence, un suivi biologique toutes les 2-3 semaines est conseillé pour ne pas méconnaître un passage en hypothyroïdie (7, 18, 19). Le traitement de l'hypothyroïdie consiste en une supplémentation thyroïdienne. L'apparition d'une dysthyroïdie n'est pas une contre-indication à la poursuite de l'immunothérapie. Néanmoins, en cas d'atteinte sévère, elle peut être temporairement suspendue (8). Elle sera, par contre, arrêtée en cas d'orbitopathie Basedowienne sévère et sa reprise sera évaluée au cas par cas (17).

L'ATTEINTE HYPOPHYSAIRE

Contrairement à l'hypophysite lymphocytaire, l'hypophysite immuno-médiée est classiquement plus fréquente chez les hommes et chez les personnes plus âgées (23, 24). Les prévalences sont différentes en fonction du type d'immunothérapie. D'après la littérature, l'atteinte hypophysaire est plus fréquente au cours des traitements combinés (ipilimumab-nivolumab), puis lors des traitements par anti-CTLA-4 (Tableau II). Des incidences plus élevées sont également décrites, allant de 9 à 13 %, pour l'hypophysite induite par l'ipilimumab (16, 25, 26).

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas entièrement connus. Le récepteur CTLA-4 est exprimé au niveau des cellules pituitaires, de manière prépondérante aux niveaux des cellules lactotropes et thyrotropes. Lorsque ce récepteur est bloqué par les anticorps anti-CTLA-4 (IgG1), la voie classique du complément est activée avec, comme conséquence, l'apparition de dépôts de ses composants. Ceux-ci provoquent des dommages cellulaires, engendrant un recrutement des macrophages et des cellules inflammatoires. Il s'agit d'une réaction immunitaire de type II, dépendante des IgG. Une production d'anticorps anti-hypophysaires est aussi observée. Les anticorps retrouvés ciblent, principalement, les cellules produisant la TSH, la FSH et l'ACTH. Enfin, une réaction immunitaire de type IV, dépendante des cellules T, est également suspectée sur base d'analyses anatomopathologiques obtenues par autopsies de patients ayant présenté une hypophysite immuno-induite (23, 27).

Le délai d'apparition de l'hypophysite immuno-médiée se situe aux alentours de 2 à 3 mois après l'initiation de l'immunothérapie (23, 26). La plus tardive a été décrite 19 mois après la première injection d'ipilimumab (16).

L'hypophysite entraîne des insuffisances hormonales centrales. Les plus fréquentes sont les insuffisances thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope (23). Elles peuvent évidemment s'associer. L'hypophysite peut, dans de rares cas, entraîner une hyper- ou hypoprolactinémie (25, 26). La prévalence de l'insuffisance somatotrope est inconnue car le diagnostic nécessite, souvent, des tests de stimulation et la substitution de cet axe est contre-indiquée dans le contexte néoplasique. Enfin, quelques cas de diabète insipide ont été rapportés (28, 29).

Les symptômes sont généralement aspécifiques tels que la fatigue et les céphalées. Ils peuvent également être relatifs aux insuffi-

sances hormonales ou, plus rarement, à un effet de masse suite à l'inflammation hypophysaire.

Au niveau biologique, en cas d'insuffisance thyroïdienne, on retrouvera une TSH normale ou abaissée, inadaptée à des hormones thyroïdiennes libres basses. Il est important de ne pas confondre ces anomalies avec le syndrome de T3 basse. En cas d'insuffisance gonadotrope, les gonadotrophines seront également inadaptées (trop basses) face à des hormones sexuelles en dessous des valeurs normales. Notons que chez la femme sous contraception hormonale, un bilan similaire peut être retrouvé. Lors d'une insuffisance corticotrope, en général, les taux d'ACTH et la cortisolémie sont tous deux abaissés. Ceci peut également être observé en cas d'administration de corticoïdes. Lors d'un diabète insipide, si la polyurie n'est pas compensée, la natrémie et l'osmolalité sanguine seront majorées en présence d'une osmolalité urinaire basse.

Sur le plan radiologique, l'IRM est l'examen de choix : elle permet d'exclure la présence de métastases et de visualiser des anomalies hypophysaires. Elle peut, en effet, montrer une augmentation de volume de l'hypophyse, un épaississement de la tige pituitaire avec une prise de contraste homogène ou hétérogène (Figure 3). Ces anomalies sont, en général, spontanément résolutive en quelques semaines (20, 25, 26). Notons qu'une IRM normale n'exclut pas le diagnostic d'hypophysite car les signes spéci-

ifiques d'une hypophysite peuvent ne plus être visualisés en dehors de la phase aiguë.

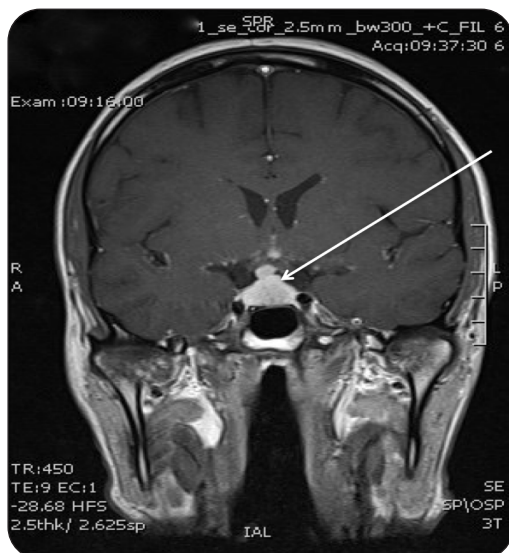
Sur base de ces éléments, en cas de suspicion d'hypophysite, une biologie hypophysaire complète avec ionogramme et osmolalité plasmatique doit être demandée, de préférence à 8 heures du matin. Idéalement, un examen IRM sera réalisé avec injection de gadolinium afin de confirmer le diagnostic et d'éliminer d'autres hypothèses. Plusieurs études ont montré que les altérations radiologiques pouvaient précéder les anomalies biologiques (25, 26). Ainsi, lorsque l'examen IRM est suspect en présence d'un bilan biologique normal, il est préconisé de doser, temporairement, le cortisol matinal plus fréquemment (8).

Dans la littérature, une surveillance régulière est aussi recommandée avec dosage de la TSH, la T4, l'ACTH et la cortisolémie avant l'initiation de l'immunothérapie et avant chaque cycle pendant 3-6 mois (7). Ensuite, ces analyses seront demandées tous les 2 cycles pendant 6 mois et, ultérieurement, uniquement si des symptômes suggestifs apparaissent (8).

Le traitement consiste en la substitution hormonale des axes défaillants et/ou l'administration de desmopressine pour le diabète insipide. En cas d'insuffisances thyroïdienne et corticotrope concomitantes, la substitution par hydrocortisone devra être initiée avant le traitement thyroïdique. En effet, l'inverse pourrait précipiter une insuffisance surrénalienne aiguë. L'usage de corticoïdes à hautes doses n'a pas montré de bénéfice quant à la récupération des insuffisances hypophysaires induites par l'ipilimumab chez les patients traités pour mélanome (25). Ce traitement sera réservé aux atteintes sévères, comprenant les hyponatrémies profondes, les atteintes des voies optiques ou les intenses céphalées (26, 30). Dans ces cas particuliers, l'immunothérapie sera interrompue jusqu'à ce que la situation se stabilise (18).

L'hypothyroïdie centrale et l'hypogonadisme central peuvent être spontanément résolutive, alors que l'insuffisance corticotrope secondaire semble, le plus souvent, persistante (25, 26). Un monitoring hormonal est, ensuite, préconisé pour adapter les traitements substitutifs et ne pas méconnaître une éventuelle récupération des axes hormonaux. Une IRM de contrôle est également souhaitée à 3 mois pour attester de l'évolution hypophysaire et exclure définitivement une pathologie métastatique (8, 26).

Figure 3. Rehaussement homogène de l'hypophyse et de la tige pituitaire augmentées de volume à l'IRM (flèche).



LES AUTRES ATTEINTES ENDOCRINIENNES

Dans la littérature, seuls 5 cas d'atteinte surrénalienne primaire sont clairement identifiés dans le décours de traitement par nivolumab, ipilimumab et pembrolizumab (31-35). La physiopathologie reste inconnue, mais, comme pour la plupart des effets secondaires de ces traitements, une atteinte auto-immune est suspectée. Cette atteinte entraîne une insuffisance touchant les hormones glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, contrairement à l'insuffisance surrénalienne secondaire. La présentation peut être subaiguë avec des symptômes aspécifiques. Elle peut aussi se déclarer par une crise Addisonienne. Biologiquement, on note habituellement un taux d'ACTH majoré et une cortisolémie basse. On peut également retrouver une activité rénine augmentée avec une aldostéronémie abaissée, une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Des hypoglycémies et hypercalcémies sont plus rares (36). En cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne primaire aiguë, l'attente de l'obtention de résultats biologiques ne doit pas retarder l'administration de corticoïdes. L'hydrocortisone est le traitement recommandé : en intraveineux, à fortes doses en cas de présentation aiguë ou par voie orale en cas de présentation subaiguë. Dans les deux cas, étant donné l'atteinte minéralocorticoïde, de la 9-alpha-fluorohydrocortisone doit être prescrite (8, 19). L'évolution spontanée est inconnue par manque de suivi au long cours.

L'apparition d'un diabète auto-immun suite à l'immunothérapie est très rare et est essentiellement décrite au cours des traitements par anti-PD-1 et, dans une moindre mesure, par anti-PD-L1 (incidence de 0,2 % (6)). Toutefois, quelques cas ont été décrits suite aux anti-CTLA-4 (37). Les mécanismes physiopathologiques sont peu connus. L'interaction entre PD-1 et PD-L1, exprimée au niveau des cellules des îlots pancréatiques, semble empêcher l'auto-réactivité des cellules T, ce qui protégerait contre le développement du diabète auto-immun (38). Enfin, certains types d'HLA, conférant une susceptibilité au diabète de type I, ont été retrouvés chez les patients présentant un diabète immuno-médié (39-41). Ce dernier peut se révéler par des symptômes secondaires à l'hyperglycémie (polyuro-poldypsie) ou, plus fréquemment (~ 60 % (42, 43)), suite à l'acidocétose avec des vomissements, douleurs abdominales, polypnée et troubles de la conscience. Biologiquement, une hyperglycémie majeure est constante. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est

souvent peu élevée et peut même être normale, reflet de la rapidité du développement du diabète (7). Le taux de C-peptide sera bas, témoin de la carence insulinaire. Les anticorps dirigés contre la cellule β sont positifs chez ~ 50% des patients (7, 42, 43). En pratique, il est recommandé d'analyser la glycémie et l'HbA1c avant l'initiation de l'immunothérapie puis la glycémie, seule, à chaque consultation pendant les 3 premiers mois. Elle sera ensuite dosée tous les 3 mois et dès que des symptômes suggestifs apparaissent (8). En cas d'anomalie de ces paramètres, une acidocétose doit être recherchée. Étant donné l'insulinopénie, l'unique traitement recommandé consiste en l'injection pluriquotidienne d'insuline. L'immunothérapie peut, en général, être poursuivie. En cas d'acidocétose, l'immunothérapie pourra être temporairement arrêtée (7, 44). L'insulinothérapie sera poursuivie au long cours car, dans la littérature, seul un patient a pu être sevré de son traitement mais, dans ce cas, le C-peptide restait dosable (3).

Seul un cas d'atteinte parathyroïdienne, entraînant une hypoparathyroïdie, a été décrit dans la littérature, suite à un traitement combiné par ipilimumab-nivolumab (46).

CONCLUSION

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge oncologique. Ces traitements, en bloquant les checkpoints inhibiteurs, contrecarrent la tolérance immunitaire induite par la cellule cancéreuse sur le lymphocyte T. En stimulant l'action du système immunitaire, ils peuvent provoquer des effets secondaires de type auto-immun. Tous les organes, dont les glandes endocrines, peuvent en être la cible.

Le risque de développer de telles manifestations indésirables est majoré en cas de traitement combiné associant un anti-CTLA-4 et un anti-PD-1. L'atteinte thyroïdienne, plus fréquente en cas de traitement combiné et d'anti-PD-1, est, essentiellement, secondaire à une thyroïdite destructrice silencieuse. Elle se révèle, dans la plupart des cas, sous forme d'une hyperthyroïdie transitoire, suivie d'une hypothyroïdie (persistante ou non). L'atteinte hypophysaire est plus souvent retrouvée en cas de traitements combinés et de traitement par anti-CTLA-4. L'hypophysite peut engendrer des insuffisances de chaque axe hormonal qui peuvent être persistantes après la phase aiguë. Rarement, l'atteinte hypophysaire cause un syndrome de masse ou un diabète insipide. L'atteinte sur-

rénalienne primaire, le diabète auto-immun et l'hypoparathyroïdie sont beaucoup plus rares. Toutefois, il faut les garder en mémoire car ils peuvent augmenter la morbidité et la mortalité.

Le traitement consiste généralement en la substitution hormonale. L'administration de corticostéroïdes est uniquement indiquée dans les formes sévères. Enfin, l'arrêt de l'immunothérapie n'est souvent pas nécessaire en cas d'effet secondaire endocrinien.

BIBLIOGRAPHIE

- Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al.— Endocrine side-effects of new anticancer therapies: overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol*, 2018, **79**, 591-595.
- 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**, 1595-1604.
- Wing K, Yamaguchi T, Sakaguchi S.— Cell-autonomous and non-autonomous roles of CTLA-4 in immune regulation. *Trends Immunol*, 2011, **32**, 428-433.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al.— Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*, 1995, **3**, 541-547.
- 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**, 110693-110707.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al.— Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. *JAMA Oncol*, 2018, **4**, 173-182.
- Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al.— Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev*, 2019, **40**, 17-65.
- Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al.— French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*, 2019, **26**, G1-G18.
- 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**, 2770-2780.
- Torimoto K, Okada Y, Nakayamada S, et al.— Anti-PD-1 antibody therapy induces Hashimoto's disease with an increase in peripheral blood follicular helper T cells. *Thyroid*, 2017, **27**, 1335-1336.
- 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**, 4431-4439.
- 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.
- Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al.— Tremelimumab-induced Graves hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*, 2017, **6**, 167-170.
- 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**, 614-620.
- 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**, 1133-1140.
- 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**, 371-381.
- Illouz F, Drui D, Caron P, et al.— Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol*, 2018, **79**, 555-561.
- Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al.— The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, **2**, doi: 10.1093/jncics/pky021.
- Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al.— Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*, 2018, **124**, 1111-1121.
- 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**, 173-180.
- Maekura T, Naito M, Tahara M, et al.— Predictive factors of nivolumab-induced hypothyroidism in patients with non-small cell lung cancer. *In Vivo*, 2017, **31**, 1035-1039.
- O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, et al.— Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*, 2017, **23**, 1223-1231.
- Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al.— Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade. *Am J Pathol*, 2016, **186**, 3225-3235.
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al.— Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*, 2005, **26**, 599-614.
- Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder, et al.— Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2015, **21**, 749-755.
- 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**, 4078-4085.
- Iwama S, Remigis AD, Callahan MK, et al.— Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*, 2014, **6**, 230ra45-230ra45.

28. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al.— Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, **103**, 365-369.
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. doi: 10.1530/EDM-17-0146.
30. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al.— Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, **13**, 195-207.
31. Akarca FK, Can O, Yalcinli S, et al.— Nivolumab, a new immunomodulatory drug, a new adverse effect; adrenal crisis. *Turk J Emerg Med*, 2017, **17**, 157-159.
32. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al.— Ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother Hagerstown Md* 1997, 2007, **30**, 825-830.
33. Min L, Ibrahim N.— Ipilimumab immunotherapy for advanced melanoma induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, **1**, e15.
34. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al.— Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Amp Metab Case Rep*, 2016, **2016**, pii: 16-0108.
35. Paepegaey AC, Lheure C, Ratour C, et al.— Polyendocrinopathy resulting from Pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J Endocr Soc*, 2017, **1**, 646-649.
36. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al.— Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, **101**, 364-389.
37. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al.— Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, **76**, 997-1004.
38. 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.
39. 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.
40. 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**, 235-241.
41. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, 2017, **12**, e41-e43.
42. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al.— Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes*, 2018, **67**, 1471-1480.
43. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al.— Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2019, **5**, 1.
44. Smati S, Buffier P, Bouillet B, et al.— Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol*, 2018, **79**, 545-549.
45. Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L, et al.— A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, **65**, 765-767.
46. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, et al.— Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med*, 2017, **35**, 1039.e5-1039.e7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
Email : albert.beckers@chuliege.be