

Mémoire de Maîtrise en Médecine n°5620

Etude rétrospective des effets secondaires des immunothérapies oncologiques sur les systèmes endocriniens

(Endocrine immune-related adverse events in oncological
immunotherapy: a retrospective study)

Etudiant

Alexandre Saas

Tuteur

Dr Gerasimos Sykiotis

Médecin adjoint, PD-MER, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et
Métabolisme (EDM),
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Co-tuteur

Pr Olivier Michielin

Médecin chef, Division d'oncologie personnalisée analytique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Expert

Pr John Prior

Médecin chef, Service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Lausanne, le 31.01.18

Table des matières

Abstract

1. Introduction
2. Méthodologie
3. Présentation des résultats
 - 3.1. Caractéristiques démographiques des patients
 - 3.2. Caractéristiques des toxicités endocriniennes
 - 3.3. Thyroïdites
 - 3.4. Hypophysites
4. Discussion des résultats
 - 4.1. Toxicités endocriniennes et caractéristiques des patients
 - 4.2. Toxicités endocriniennes et cancers
 - 4.3. Toxicités endocriniennes et molécules d'immunothérapie
 - 4.4. Délais des toxicités endocriniennes
 - 4.5. Présentation clinique et examens complémentaires
 - 4.6. Evolutions et traitements
 - 4.7. Gestion de l'immunothérapie
 - 4.8. Diabète de type 1
 - 4.9. Biais et limitations
5. Conclusion
6. Références bibliographiques
7. Annexes

Abstract

Plusieurs molécules d'immunothérapie ont été approuvées pour le traitement d'un nombre croissant de maladies oncologiques. Malgré leur bonne efficacité, ces différentes molécules induisent des toxicités dans différents organes, dont ceux du système endocrinien, avec un risque parfois vital pour le patient. Cette étude s'est intéressée à définir les caractéristiques de ces effets indésirables au niveau endocrinien, dans le but de dépister et de prendre en charge précocement les patients qui développent ces toxicités. Au total, les données de 276 patients traités par une immunothérapie oncologique au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ont été analysées. Il en revient que les mélanomes, l'Ipilimumab et les combothérapies sont associés à un développement accru de toxicités endocriniennes, se présentant majoritairement sous la forme de thyroïdites et d'hypophysites. Ces effets indésirables ont un profil d'apparition réparti dans le temps et se développent principalement lors de l'administration de certaines molécules spécifiques d'immunothérapie. Les présentations cliniques sont souvent peu spécifiques, voire absentes ; le diagnostic est alors souvent posé sur la base des valeurs de laboratoire ou des examens d'imagerie. Ces bilans sont essentiels et doivent être effectués régulièrement au cours du suivi, notamment avant chaque injection du traitement. Les déficits hormonaux persistent le plus souvent malgré la résolution des toxicités et nécessitent des traitements substitutifs à dose de remplacement. En dépit du développement de ces effets secondaires, l'immunothérapie peut être poursuivie pour la plupart des patients, mais une interruption transitoire du traitement peut être envisagée dans certains cas. Par conséquent, la prise en charge des toxicités endocriniennes nécessite une bonne collaboration entre les différents spécialistes impliqués ainsi qu'un suivi assidu et régulier des valeurs biologiques.

Mots clefs : Immunothérapie - toxicités endocriniennes - hypophysite - thyroïdite

1. Introduction

L'immunothérapie par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (Immune Checkpoint Inhibitors) a révolutionné le traitement et le pronostic de plusieurs types de cancers, notamment le mélanome métastatique (1), et son utilisation s'étend progressivement à d'autres cancers pour lesquels les études cliniques tendent à montrer de meilleurs résultats que les traitements oncologiques classiques (2).

Des récepteurs checkpoints, tels que *Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4 (CTLA-4)* et *Programmed Death 1 (PD-1)*, sont exprimés à la surface des cellules T et impliqués dans la tolérance des cellules immunitaires envers les tissus de l'organisme. Ces checkpoints sont responsables de l'inactivation des cellules T lors de la présentation antigénique afin d'éviter des phénomènes auto-immuns. Les cellules tumorales sont capables de sur-exprimer les ligands de ces récepteurs à leur surface (3), empêchant ainsi toute attaque du système immunitaire. L'immunothérapie a donc pour but de bloquer ces checkpoints au moyen d'anticorps monoclonaux spécifiques, appelés *Checkpoints Inhibiteurs*, afin de réactiver les cellules T cytotoxiques dans leur action antitumorale (4).

Les 3 classes d'anticorps monoclonaux anti-checkpoint inhibiteurs actuellement disponibles sont :

- Les anti-CTLA-4, représentés par l'ipilimumab, le premier anticorps monoclonal à avoir été approuvé par la "Food and Drug administration (FDA)" en 2011 dans le traitement du mélanome métastatique ou non résecable (1,5).
- Les anti-PD-1, représentés par le nivolumab et le pembrolizumab, approuvés dans le traitement de différents types de cancers, comme entre autres le carcinome à cellules rénales, le cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) métastatique ou encore les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (6). Ces deux classes d'anticorps, ciblant différents checkpoints, sont parfois utilisés en association pour obtenir un effet potentialisateur (7).
- Les anti-*Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)*, représentés par l'atezolizumab, le durvalumab et l'avelumab. Cette classe était encore au stade expérimental lorsque notre étude a été conduite (8),

L'immunothérapie induit cependant des effets secondaires immunomédiés, appelés *Immune Related Adverse Events (IRAEs)*, fréquents pouvant être sévères dans près de 20 % des cas (2). En effet, la forte activation des cellules T qu'ils induisent engendre une perte de la tolérance immunitaire envers les tissus sains de l'organisme, qui est directement responsable d'inflammations dans différents organes, notamment au niveau du tube digestif, de la peau et des glandes endocrines, principalement au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde (4).

La fréquence, la sévérité, le spectre, la chronologie et l'évolution des toxicités endocriniennes de l'immunothérapie ont été bien décrits dans le cadre d'essais cliniques et principalement sous monothérapie d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD-1. En revanche, il existe peu de données sur les toxicités endocriniennes basées sur de larges cohortes de patients suivis en clinique. Leur prévalence en clinique semble supérieure à celle annoncée dans les essais cliniques de phase II-III (5,9,10). De plus, il existe peu de données sur la toxicité endocrinienne sous combothérapie et sous anti-PD-L1 en clinique, étant donné qu'ils ont été approuvés après 2016.

L'hypophysite auto-immune est une pathologie rare, qui se retrouve principalement chez des femmes en fin de grossesse ou dans la période post-partale. Or, depuis quelques années, l'immunothérapie est responsable d'une nouvelle forme d'hypophysite, dont les cara-

ctéristiques semblent être différentes (9). Les cellules hypophysaires endocrines expriment, en effet, CTLA-4, avec une intensité variable en fonction des individus (11). Cette pathologie tend donc à devenir plus fréquente avec l'utilisation croissante de ces nouvelles thérapies ; une incidence supérieure à 10% ayant déjà été décrite dans des études récentes lors de l'administration d'Ipilimumab (5,9,10). Les conséquences sur la santé peuvent néanmoins être graves, notamment par un arrêt des axes corticotrope et thyroïdienne.

Actuellement, le diagnostic de l'hypophysite est basé sur la présence de symptômes indicateurs et d'images de résonance magnétique, tous malheureusement peu spécifiques (9,12). Aucun anticorps spécifique n'a pu être mis en évidence pour le moment. Il est donc important de savoir repérer précocement les symptômes indicateurs d'une telle atteinte et de les prendre en charge de manière adaptée, tant par les spécialistes que par les médecins généralistes qui sont souvent les premiers intervenants.

Les proportions d'IRAEs semblent être différentes lors de l'administration d'inhibiteurs de PD-1, avec une plus grande incidence de dysthyroïdies, notamment de thyrotoxicose ainsi qu'une plus faible incidence d'hypophysites qu'avec les inhibiteurs de CTLA-4 (6).

L'insuffisance surrénalienne primaire et le diabète mellitus sont deux manifestations endocriniennes rares issues de l'immunothérapie (4).

Le dépistage et la prise en charge des toxicités endocriniennes des immunothérapies n'étaient pas encore standardisés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) au moment où nous avons mené notre étude, les premières guidelines spécifiques ayant été publiées en Juillet 2017 (13).

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les caractéristiques de ces toxicités endocriniennes, notamment leur fréquence, leur temporalité, leur symptomatologie, leur gravité et leur évolution, afin de les prendre en charge de manière précoce et adaptée.

A terme, cette étude permettra de définir un protocole interne de dépistage précoce et de prise en charge de ces effets indésirables endocriniens.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique, avec réutilisation de données sans consentement. Cette étude a été approuvée par la Commission d'Ethique de la Recherche sur l'être humain du canton de Vaud (CER-VD, 2017-01159). Etant donné que la réutilisation des données sans consentement ne concerne en aucun cas des données acquises après l'autorisation de la CER-VD, les données intégrées dans notre étude devaient être acquises et intégrées dans le dossier jusqu'au 30.06.17.

Pour sélectionner les patients de l'étude, nous avons tout d'abord contacté le Service de Valorisation des Données et des Echantillons (VDE) du CHUV et leur avons fourni une liste de molécules d'immunothérapie d'intérêt dans notre étude : Ipilimumab (YERVOY®), nivolumab (OPDIVO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), atezolizumab (CENTRIQ®), durvalumab et avelumab (BAVENCIO®).

Ces différentes molécules ont été recherchées sur PREDICYT, la base de données du Service d'Oncologie du CHUV sur les médicaments oncologiques préparés en vue d'une administration. Cette recherche, allant du 01.01.2010 et le 30.06.2017, a permis d'identifier une liste de 358 patients éligibles.

A partir de cette liste, toute une série de données personnelles et médicales, incluant des données démographiques, anamnestiques, cliniques, de laboratoire et d'imagerie, ont pu être extraites de SOARIAN, la base de données du CHUV, par le service VDE. Les données structurées et non structurées ont été extraites au moyen de mots-clefs et de termes apparaissant dans des champs spécifiques des formulaires d'oncologie (annexe 1). Sur la

base de cette extraction, les données d'intérêt ont été sélectionnées et collectées dans un tableau Excel. Elles ont été complétées par une lecture des dossiers informatisés des patients sur SOARIAN. Le tableau Excel a été vérifié une double fois en intégralité, une fois par moi-même lors de la collecte de données, puis une fois par Faiza Lamine (Cheffe de clinique) pour une plus grande certitude des données.

Parmi tous les patients identifiés via PREDICYT, 25 ont été exclus pour leur absence ou refus de signature au consentement général pour la recherche. Huit patients n'ont également pas été inclus étant donné qu'ils n'avaient finalement reçu aucune administration d'immunothérapie. 43 patients n'ont pas eu de suivi des valeurs endocriniennes entre la première injection d'immunothérapie et la fin de l'étude et n'ont donc pas été retenus. Enfin,

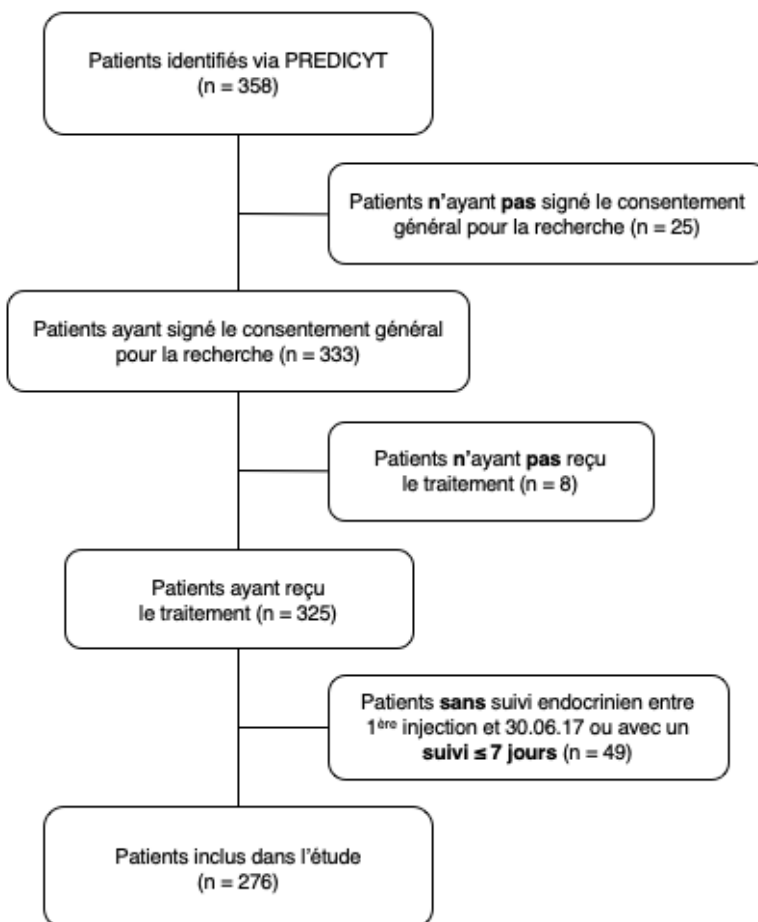


Figure 1 : Vue d'ensemble des patients en fonction des critères d'inclusion.

6 patients avaient eu un suivi ≤ 7 jours, raison pour laquelle ils ont également été exclus. Au total, 276 patients ont pu être inclus dans cette étude, dont 33 sous une thérapie expérimentale.

Patients et traitements

Tous les patients inclus étaient âgés de 18 ans ou plus et traités au Service d'Oncologie du CHUV par au moins une dose d'une immunothérapie par Checkpoints Inhibiteurs, entre le 01.01.2010 et le 30.06.2017. Ils ont reçu au moins une cure d'immunothérapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, anti-LAG3), soit dans le cadre d'un traitement conventionnel, soit à titre compassionnel, soit dans le cadre d'un traitement expérimental.

Définitions des toxicités endocrines

Les diagnostics de toxicités endocriniennes induites par l'immunothérapie étaient établis par les endocrinologues du CHUV qui avaient formellement évalué les patients référés par les oncologues traitants du CHUV. Pour les patients dont les rapports médicaux ne mentionnaient pas le diagnostic de toxicité endocrinienne, leurs bilans hormonaux ont été systématiquement revus et interprétés par la Dre F. Lamine afin de détecter les cas de toxicités endocriniennes qui n'avaient pas été signalés en tant que tels par le service demandeur.

L'hyperthyroïdie est définie comme une diminution de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) au-dessous de 0.270 mUI/L et une élévation des hormones thyroïdiennes, T3 libre et/ou T4 libre, au-dessus de 6.8 pmol/L et de 22 pmol/L respectivement. Au contraire, l'hypothyroïdie est définie par une élévation de la TSH au-dessus de 4.20 mUI/L et par une diminution des hormones thyroïdiennes, au-dessous de 3,1 pmol/L et de 12 pmol/L respectivement. L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie subcliniques, qui sont définies par une augmentation ou une diminution de la TSH uniquement en présence de taux d'hormones périphériques conservés, n'ont pas été distinguées dans cette étude. La thyrotoxicose se réfère à une destruction immune de la glande thyroïde, s'accompagnant d'une libération massive d'hormones thyroïdiennes, provoquant une hyperthyroïdie. Les dysthyroïdies représentent l'ensemble des atteintes thyroïdiennes primaires.

L'hypophysite est, elle, définie par une diminution d'au moins une des hormones de l'anté- ou de la post-hypophyse ou par des valeurs normales d'hormones hypophysaires en présence de taux d'hormones périphériques diminués. L'hyponatrémie est définie par une diminution de la natrémie en dessous de 135 mmol/L.

Analyse des données

Une fois le tableau de données établi dans son intégralité, une partie des calculs a été effectuée par le biais de Microsoft Excel®. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel Stata® (version 15, StataCorp, College Station, TX, USA). Afin de comparer les groupes, le t-test a été utilisé lorsque les variables avaient une distribution normale et le Wilcoxon lorsque la distribution n'était pas normale. Le Test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles. Finalement, le Test de Kruskal-Wallis a été employé pour la comparaison de plusieurs médianes lorsque la normalité n'était pas assumée. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives avec une valeur de p inférieure à 0.05.

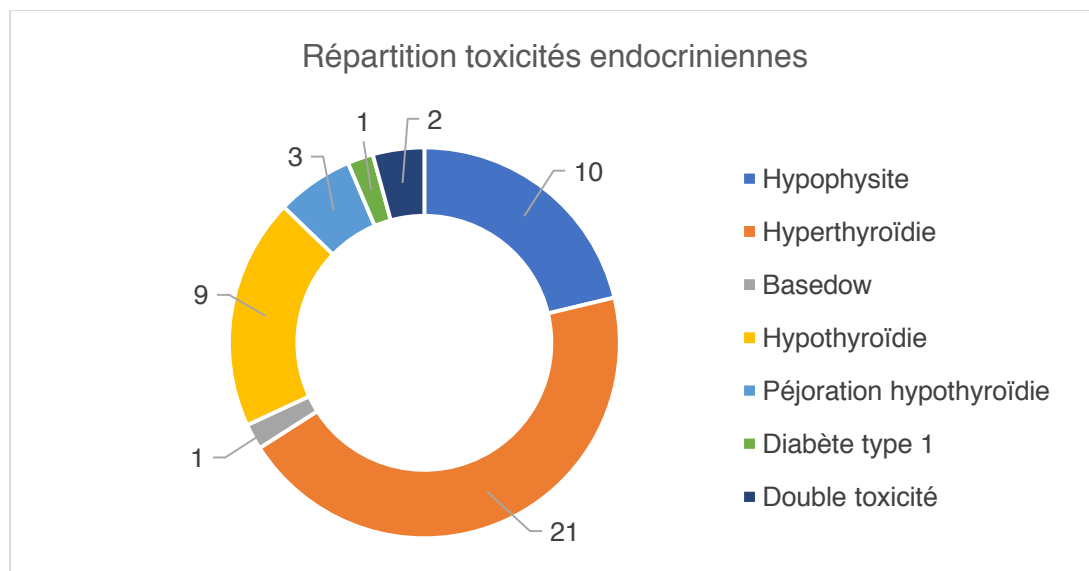
3. Résultats

3.1. Caractéristiques démographiques des patients

Les patients ayant développé une toxicité endocrinienne étaient significativement plus jeunes comparés aux patients qui n'ont pas présenté une telle toxicité (58.6 ± 4.21 vs 63.7 ± 1.7 ans, $P = 0.016$). Dans le groupe avec une toxicité endocrinienne, les proportions d'hommes et de femmes étaient respectivement de 45.7% et 55.3%, ce qui représente 14.0% de tous les hommes et 20.3% des femmes de l'étude (Table 1).

3.2. Caractéristiques des toxicités endocriniennes

Sur les 276 patients inclus, 47 (17,03%) ont développé une toxicité endocrinienne. Ainsi, 10 patients ont présenté une hypophysite, 22 patients une hyperthyroïdie, dont 21 cas de thyroïdites silencieuses et 1 cas de maladie de Basedow avec des anticorps anti-récepteur de la TSH positifs, 9 patients une hypothyroïdie, 3 patients ont péjoré une hypothyroïdie pré-existante ayant nécessité une adaptation thérapeutique et 1 patient a développé un diabète de type 1. Finalement, 2 patients ont présenté une double toxicité endocrinienne. Le premier par une hypothyroïdie initiale suivie d'une hypophysite, tandis que le second a initialement présenté une thyroïdite sous forme d'hyperthyroïdie suivie d'une hypophysite.



La durée de suivi après la première administration d'immunothérapie était significativement plus longue chez les patients qui ont présenté une toxicité endocrinienne (324.2 ± 73.7 vs 195.8 ± 24.9 jours, $P = 0,0001$). Le nombre de cures d'immunothérapie reçues avant la survenue des toxicités endocriniennes, toutes thérapies confondues, était d'environ 4 cures (4.34 ± 1.21 cures). Pour les patients qui n'ont pas développé de toxicité endocrinienne, le nombre de cures avant de présenter d'autres effets secondaires était d'environ 8 cures (8.30 ± 1.11 cures). Ces chiffres indiquent significativement que le nombre de cures avant de présenter une toxicité endocrinienne est plus faible que pour le développement d'autres IRAEs ($P = 0.002$). Quant au nombre de molécules d'immunothérapie utilisées, il est plus élevé dans le groupe ayant manifesté une toxicité endocrinienne (1.38 ± 0.16 vs 1.25 ± 0.06), mais reste non significatif.

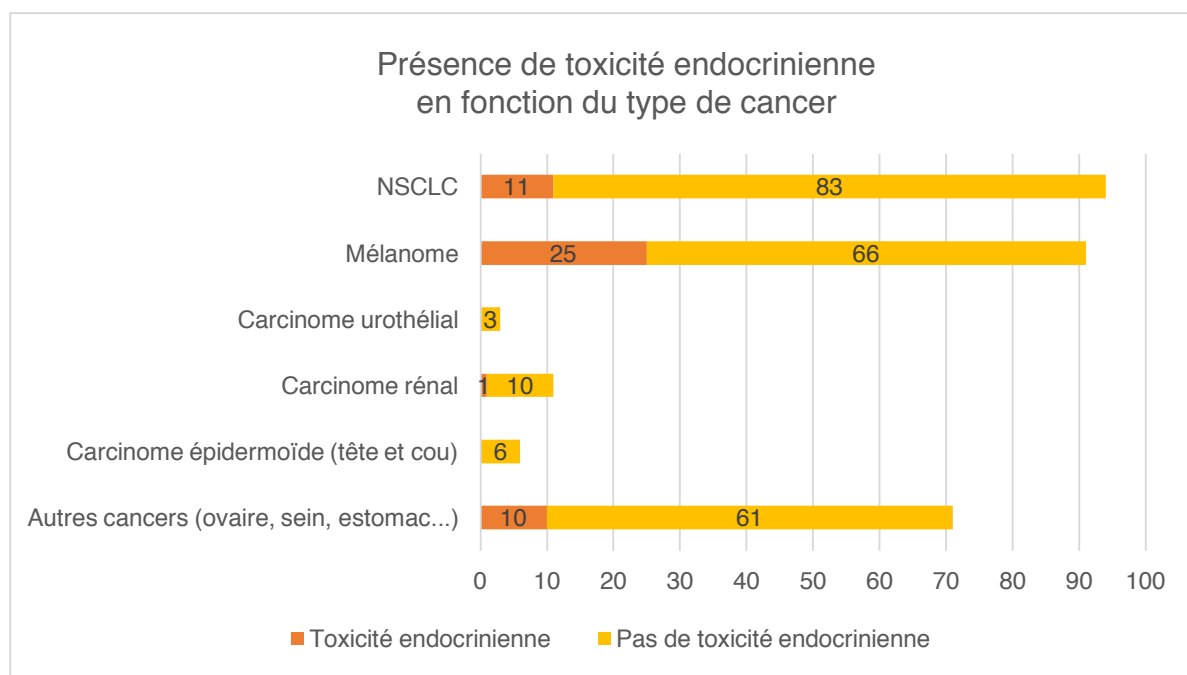
D'autres IRAEs sont survenus chez 23.4% des patients qui ont développé une toxicité endocrinienne contre 20.1% des patients qui n'en ont pas présenté, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Table 1. Caractéristiques des patients avec et sans toxicité endocrinienne

	Toxicité endocrinienne (n = 47)	Pas de toxicité endocrinienne (n= 229)	Valeur P
Age [ans]	58.6 ± 4.2	63.7 ± 1.7	0.016
Hommes [%]	44.7	56.3	NS
Durée de suivi [j]	324.2 ± 73.7	195.8 ± 24.9	0.0001
Nombre de cures	4.34 ± 1.21	8.30 ± 1.11	0.002
Nombre de molécules	1.38 ± 0.16	1.25 ± 0.06	NS
Autres IRAEs [%]	23.4	20.1	NS

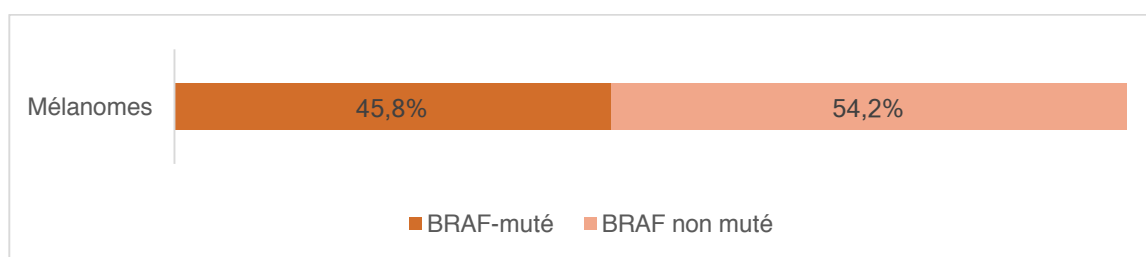
NS = non significatif

Les patients qui présentaient un trouble thyroïdien avant de débiter l'immunothérapie, soit sous forme d'une pathologie thyroïdienne diagnostiquée, soit sous forme de perturbations des paramètres thyroïdiens (TSH, hormones thyroïdiennes, présence d'anticorps antithyroïdiens) représentaient 25.53% des patients qui ont développé une toxicité endocrinienne contre 21.88% dans le groupe qui n'en ont pas développé (P = 0.569). La part de ces patients qui étaient sous un traitement thyroïdien substitutif était de 10.45% dans le groupe de patients sans E-IRAEs contre 6.38% des patients dans le groupe qui a développé une toxicité endocrinienne (P = 0.661). Aucun de ces deux résultats n'est cependant significatif.

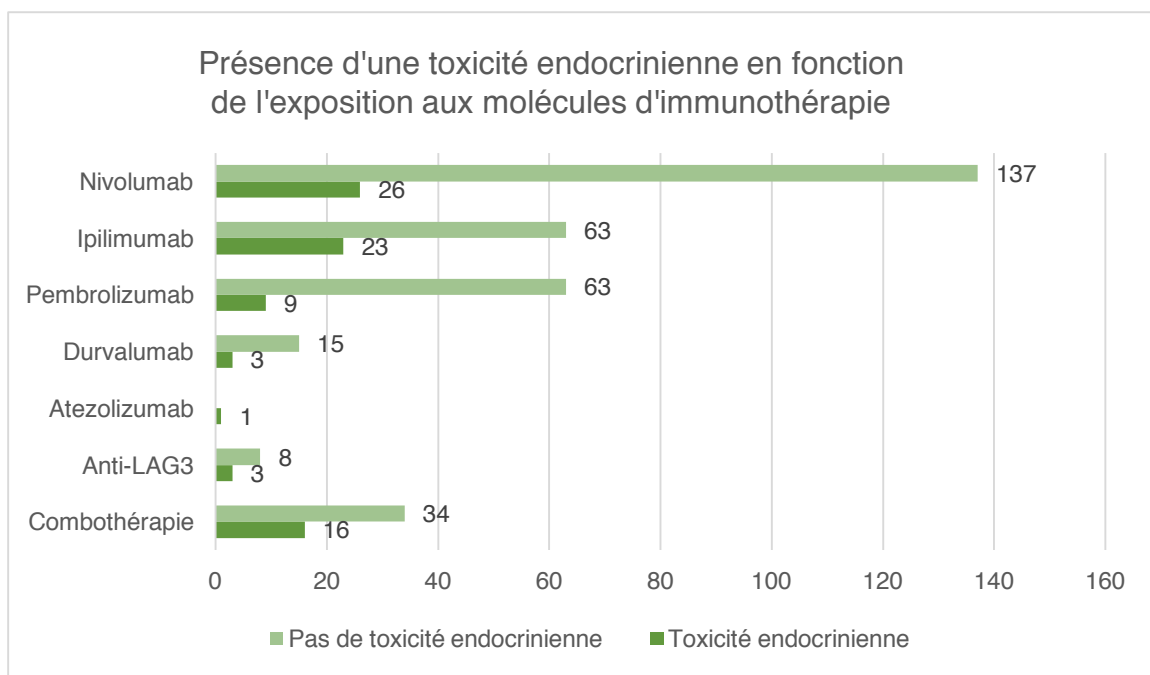


NSCLC = Non Small Cell Lung Carcinoma, Carcinome pulmonaire non à petites cellules

Indépendamment des molécules d'immunothérapie utilisées, les mélanomes ont induit la plus grande toxicité endocrinienne (27.5%), devant les NSCLC (11.7%) et les carcinomes rénaux (9.1%). Les carcinomes urothéliaux et épidermoïdes de la tête et du cou n'ont pas causé de toxicité endocrinienne. La catégorie des autres cancers (ovaire, sein, estomac...) représente une source de toxicité endocrinienne non négligeable (14.1%).

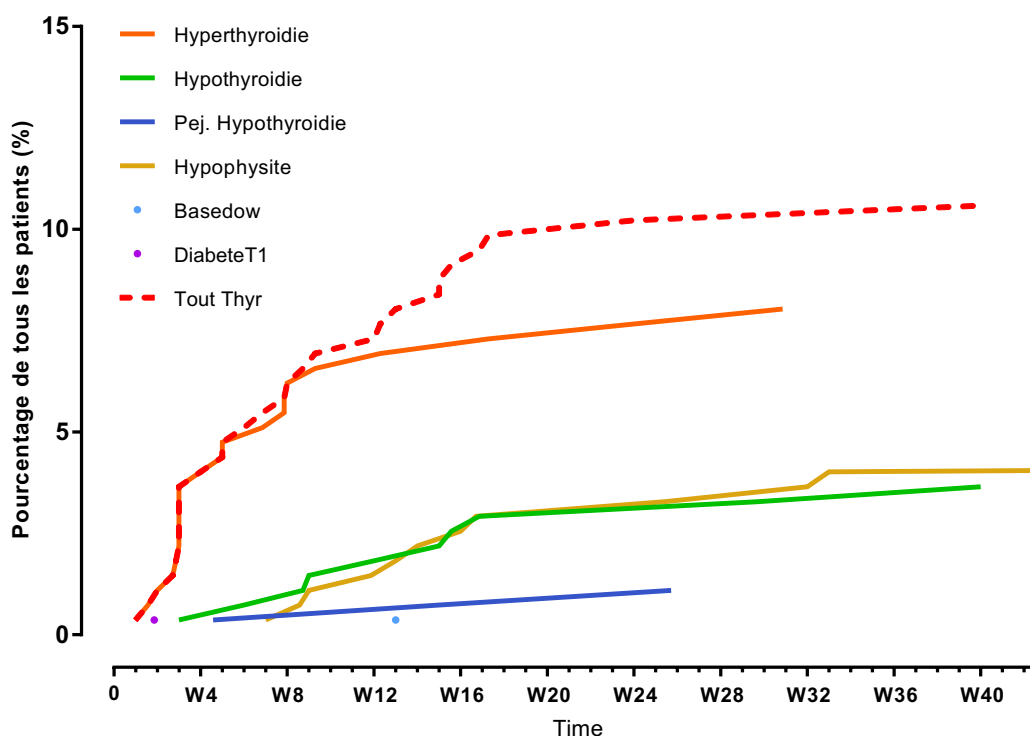


Parmi les patients atteints d'un mélanome et ayant présenté des E-IRAEs, près de la moitié (45.8%, 11 patients) portait une mutation de BRAF ; il n'y a donc pas de différence significative avec ceux qui ne portaient pas la mutation BRAF (54.2%, 13 patients, P = 1).



Vingt-trois patients ayant été exposés à une administration d'Ipilimumab ont développé une toxicité endocrinienne, ce qui représente significativement 26.7% des patients ayant reçu cette molécule d'immunothérapie (P = 0.005), contre 15.9% (26 patients) pour le Nivolumab et 12.5% (9 patients) pour le Pembrolizumab. En ce qui concerne les molécules encore en cours d'études, ce taux d'exposition préalable au diagnostic endocrinien s'élève à 16.7% (3 patients)

Incidence cumulée des toxicités endocriniennes



pour le Durvalumab, 100% (1 patient) pour l'Atezolizumab et 27.2% (3 patients) pour l'anti-LAG3. Le taux d'exposition à une combothérapie, soit l'association de plusieurs molécules d'immunothérapie, indépendamment des molécules associées, préalablement au diagnostic endocrinien s'élève significativement à 32.0% (P = 0.003).

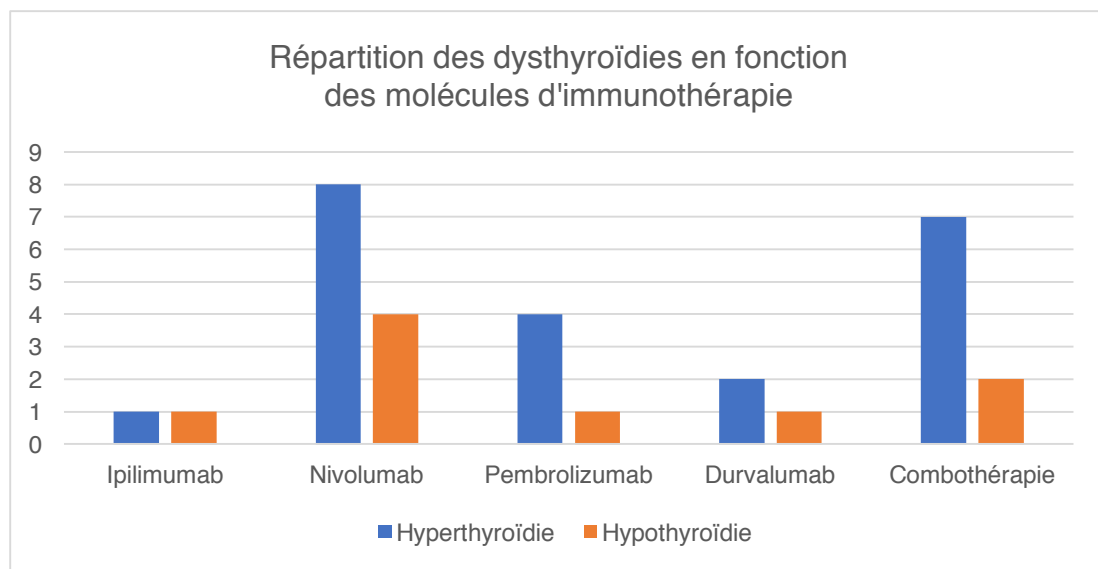
Les hyperthyroïdies sur thyrotoxicose apparaissent dans les semaines qui suivent la première injection d'immunothérapie, avec une médiane d'apparition après 31.5 jours de traitement (7-216 jours). Au contraire, les hypothyroïdies et les hypophysites ont tendance à apparaître plus tardivement, avec des médianes d'apparition respectives de 94.5 (21-280 jours) et 105 jours (49-879 jours) après le début du traitement. Ces différences dans le délai d'apparition en fonction du type de toxicité endocrinienne sont significatives (P= 0.022). Quant au diabète de type 1, développé par un des patients, il a été diagnostiqué 13 jours seulement après le début de l'immunothérapie, se présentant initialement par une décompensation acidocétosique sur une pancréatite auto-immune sévère.

La fréquence de décès est significativement plus faible chez les patients ayant été exposés à une combothérapie et représente 14.3% des patients ayant développé des effets indésirables endocriniens contre 34.4% des patients qui n'en ont pas présenté (P = 0.01).

3.3. Thyroïdites

La prévalence des hyperthyroïdies, en incluant le patient qui a développé une maladie de Basedow, est de 7.97%, alors que la prévalence des hypothyroïdies est de 3.26%. L'âge moyen des patients qui ont développé des hyperthyroïdies était de 55.4 ans (25-84 ans), tandis que l'âge moyen des patients qui ont développé une hypothyroïdie initiale était de 58.0 ans (36-74 ans).

La TSH et la T4 libre ont été dosées avant le début de l'immunothérapie chez 227 et 159 patients, avec des moyennes respectives de 2.29 ± 0.35 mUI/L et $15,76 \pm 0.50$ pmol/L. Ces valeurs ont été initialement dosées chez 20 et 15 patients ayant développé une hyperthyroïdie, avec une TSH légèrement inférieure (1.99 ± 0.7 mUI/L) et une T4 libre inférieure (14.87 ± 1.37 pmol/L) à la moyenne. Concernant les patients ayant développé une hypothyroïdie, ces valeurs thyroïdiennes, dosées chez 7 et 5 patients, étaient en moyenne initialement supérieures pour la TSH (3.01 ± 1.07 mUI/L) et inférieures pour la T4 libre (14.00 ± 1.52 pmol/L) chez 5 patients. Aucun de ces résultats n'est significatif.



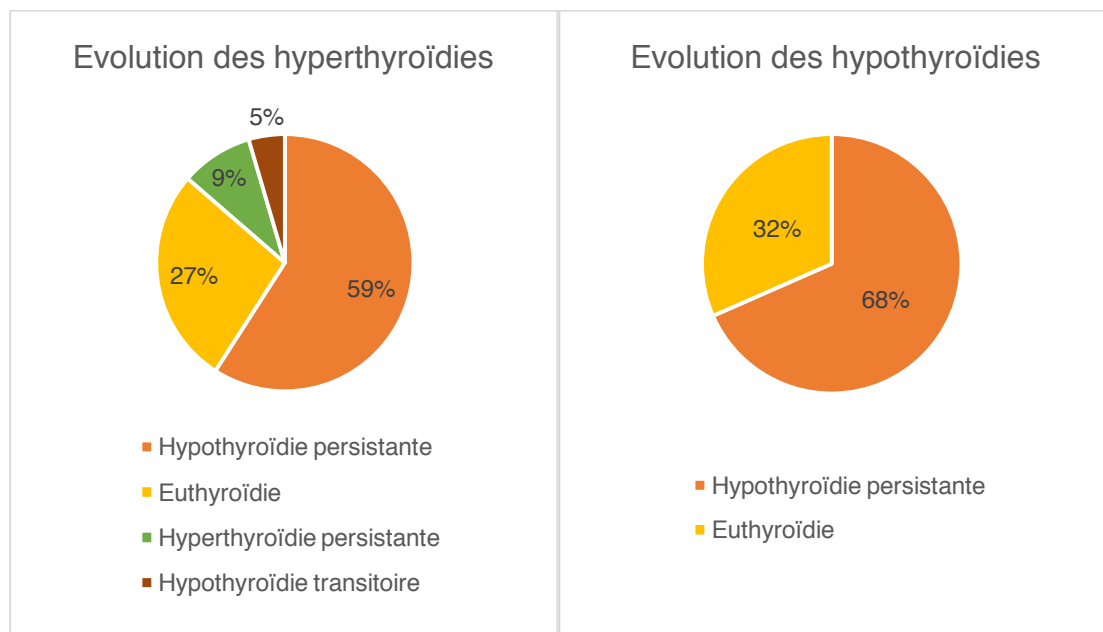
Parmi les patients qui ont développé une hyperthyroïdie, 8 se trouvaient sous un traitement de Nivolumab, 7 sous une combothérapie d'Ipilimumab et de Nivolumab, 4 sous Pembrolizumab,

1 sous Ipilimumab seul et le dernier sous un traitement de Durvalumab. Le patient qui a présenté une maladie de Basedow était sous une thérapie d'Ipilimumab. En ce qui concerne les patients qui ont présenté une hypothyroïdie, 4 étaient traités par du Nivolumab, 2 par une combothérapie, 1 par Pembrolizumab et le dernier par Ipilimumab.

Les patients qui ont développé une dysthyroïdie se trouvaient donc majoritairement (81.25%) sous un traitement d'anti-PD-1 seul ou sous combothérapie associant un anti-PD-1, contre 37.50% pour l'Ipilimumab, seul ou en association, et 9.37% pour le Durvalumab.

Toutes dysthyroïdies confondues, 11 patients ont manifesté une présentation clinique symptomatique. Un traitement symptomatique par bêtabloquant a été administré chez 5/21 des patients qui ont présenté une hyperthyroïdie et seul le patient qui a développé une maladie de Basedow a nécessité un traitement thyrostatique. Une partie seulement des patients qui ont présenté une hypothyroïdie ont nécessité l'administration d'un traitement substitutif.

A la fin du suivi, 20/22 des hyperthyroïdies s'étaient résolues spontanément, avec un retour à un stade d'euthyroïdie chez 6 patients, suivie par une hypothyroïdie transitoire chez 1 patient avec un retour à une euthyroïdie par la suite, et suivie par une hypothyroïdie persistante chez 13 patients. Les 2 derniers patients présentaient une hyperthyroïdie persistante. Parmi les hypothyroïdies, 7/10 persistaient à la fin du suivi, tandis que les 3 patients restants étaient retournés à un stade d'euthyroïdie. L'immunothérapie a été poursuivie dans la majorité des cas malgré la présence d'une toxicité thyroïdienne.



3.4. Hypophysites

Sur les 276 patients inclus, 12 patients ont développé une hypophysite, ce qui correspond à une prévalence de 4.35%. La répartition des cas d'hypophysites en fonction du genre revient égale entre hommes et femmes, avec cependant une prévalence légèrement augmentée chez les femmes (4.76% vs 4.00%). L'âge médian de survenue de l'hypophysite était de 63.0 ans (39-85 ans). Quatre de ces patients étaient décédés à la fin de notre suivi, soit le 30.06.17. La majorité de ces patients (11/12) était traitée dans le cadre d'un mélanome multimétastatique. Seul un des patients était traité pour un carcinome rénal.

L'intégrité de l'axe corticotrope n'a été vérifiée chez aucun de ces patients avant de débiter l'immunothérapie et la présence initiale d'anticorps antithyroïdiens n'a été attestée que chez une seule patiente, dont les taux d'anti-thyroperoxydase (anti-TPO), d'anti-thyroglobuline et d'anti-récepteur de la TSH étaient tous négatifs. 2/10 patients avaient reçu une corticothérapie

Table 2. Caractéristiques des patients ayant développé une hypophysite induite par l'immunothérapie.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sexe	F	F	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F
Age [ans]	58	54	39	72	76	54	70	85	65	61	79	52
Décès au 30.06.17	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Diagnostic oncologique	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Carcinome rénal	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome
Cortisolémie baseline [nmol/L]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticorps anti-thyroïdiens baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Négatifs
Corticothérapie < 6 mois avant début IT	Non	Non	Oui	Oui	Non	-	Non	Non	Non	Non	-	Topique
Molécule d'immunothérapie	Ipilimumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Ipi-Nivo	Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab	Nivolumab	Nivolumab	Nivolumab
Hypophysites												
Durée immunothérapie												
* Ligne d'immunothérapie	1	1	1	1	1	3	1	1	2	2	2	2
* Nombre de cures	3	4	3	3	4	3	4	16	9	2	7	2
* Nombre de semaines	9	12	6	9	12	8	12	32	18	15	22,5	16
Contexte diagnostique	Symptômes	Symptômes	Laboratoire systématique	Symptômes	Radiologie systématique	Symptômes	Symptômes	Laboratoire systématique	Symptômes	Symptômes	Symptômes	Symptômes
Symptômes et signes	Céphalées, asthénie	Céphalées, asthénie, nausées, vertiges	Asthénie, céphalées, ISA	ISA, asthénie	Asthénie	Asthénie, BEG, HTA, orthostatisme, troubles visuels	Asthénie, céphalées, inappétence	Asthénie	Asthénie, céphalées, vertiges orthostatiques	Asthénie, troubles visuels, ISA	Asthénie, inappétence	Asthénie, céphalées, troubles visuels, ISA
* Délai diagnostique post-symptômes [j]	1	21	26	2	-	9	28	-	0	0	0	0
Naatrémie au diagnostic [mmol/L]	136	121	136	139	136	130	139	127	-	126	127	140
Image IRM	Elargissement hypophysaire	Tuméfaction hypophysaire	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	-	Normale	-	Elargissement hypophysaire
* Délai IRM post-diagnostic [j]	1	15	31	5	25	15	27	7,05	-	6	-	6
Image FDG PET-CT	Normal	Hypercaptation hypophysaire	-	-	Hypercaptation hypophysaire	-	-	-	-	-	Normal	-

Abréviations: F, féminin; M, masculin; IT, immunothérapie; Ipi, Ipilimumab; Nivo, Nivolumab; ISA, insuffisance surrénalienne aiguë; BEG, baisse de l'état général; HTA, hypertension; IRM, imagerie de résonance magnétique; FDG, fluorodésoxyglucose; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.

Table 2. Caractéristiques des patients ayant développé une hypophysite induite par l'immunothérapie. (Suite)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Déficits hypophysaires												
Corticotrope	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
* Cortisolémie initiale [nmol/L]	102	88	283	40	22	35	28	40	75	14	51	7
* Taux ACTH initial [ng/L]	36	16	37	-	7	7	-	30	8	<2	12	<2
Thyréotrope	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
* Taux TSH initial [mUI/L]	0.116	0.250	0.317	0.023	1.08	8.09	0.012	2.73	1.34	3.87	4.32	3.38
* Taux T4L initial [pmol/L]	15	8	8	13	7	7	11	10	12	15	18	14
Gonadotrope	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Somatotrope	Non	-	Non	-	-	Non	Oui	-	-	Non	-	-
Prolactotrope	-	Hyper	Oui	-	-	-	Oui	-	-	Hyper	Hyper	Non
Diabète insipide	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Prise en charge												
Hospitalisation	Non	Non	-	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Corticothérapie haute dose	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
* Dose équivalent Prednisone [mg]	80	80	75	27	53	-	-	-	-	-	80	-
* Durée du traitement corticoïde [sem]	4	3	10	1	8	-	-	-	-	-	7	-
Gestion Immunothérapie	Suspension	Suspension	-	Suspension	Suspension	Poursuite	Arrêt	Poursuite	Arrêt	Arrêt	Arrêt	Suspension
Follow-up												
Durée de suivi au 30.06.17 [sem]	42	109	48	40	102	76	132	43	26	2	18	13
Déficits hypophysaires résiduels												
* Corticotrope	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
* Thyréotrope	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	-	Non	-	-
* Gonadotrope	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	-	-	-	-
* Somatotrope	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	-	-
* Prolactotrope	-	-	-	-	-	-	Non	-	-	-	-	-
Autres IRAEs												
Pneumonite	Non	Non	Non	Non	Hépatite	Non	Non	Non	Vitiligo	Non	Hypothyroïdie	Thyroïdite
Rapport toxicité endocrinienne	Après	-	-	-	Après	-	-	-	Avant	-	Avant	Avant
* Délai inter-toxicités [sem]	7	-	-	-	85	-	-	-	15	-	16,5	13
Etat oncologique post-IT	Progression	Régression	Progression	Progression	Progression	Progression	Stabilité	Stabilité	Progression	Progression	Stabilité	Régression

Abréviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; T4L, thyroxine libre; IT, immunothérapie.

systémique dans les 6 mois précédant le début de l'immunothérapie et une autre patiente avait reçu une corticothérapie topique dans un contexte d'un asthme dans le même laps de temps. 6/12 des patients étaient sous traitement d'Ipilimumab lors du diagnostic d'hypophysite, 5/12 étaient traités par Nivolumab et le dernier patient était traité par une combinaison d'Ipilimumab et de Nivolumab. Les hypophysites sont survenues chez 12.79% des patients (11/86, P = 0.000) qui ont été exposés à l'Ipilimumab préalablement au diagnostic.

L'hypophysite s'est développée dans la première ligne d'immunothérapie pour la majorité des patients (7/12), dans la seconde ligne pour quatre d'entre eux et dans la troisième ligne pour le patient restant. Le nombre moyen de cures avant le diagnostic d'hypophysite était de 5 cures, ce qui correspond à une moyenne de 14.3 semaines de traitement. Le diagnostic d'hypophysite a été posé chez 9/12 patients sur la base des symptômes présentés, dont les plus fréquents sont : asthénie (12/12), céphalées (6/12) et insuffisance surrénalienne aiguë (4/12). A noter que 3/12 patients ont également développé des troubles visuels. En ce qui concerne les patients restants, deux ont été diagnostiqués sur la base de valeurs pathologiques lors d'un laboratoire systématique et le dernier patient a été diagnostiqué grâce aux examens d'imagerie réalisés dans le cadre oncologique, avec la mise en évidence fortuite d'une hypercaptation hypophysaire au PET-CT. Cinq patients présentaient une hyponatrémie au moment du diagnostic (121 - 130 mmol/L). Le délai moyen de diagnostic après l'apparition des symptômes était de 7,9 jours, avec des valeurs pouvant aller jusqu'à 4 semaines.

Une Image de Résonance Magnétique (IRM) a été effectuée chez 10/12 des patients, avec un délai moyen de 13.8 jours après le diagnostic d'hypophysite. Cette imagerie revenait normale pour 7/10 patients et montrait un élargissement ou une tuméfaction de l'hypophyse pour les 3 patients restants. Un PET-CT au fluorodésoxyglucose (FDG) a été réalisé chez 4/12 patients, qui montrait une hypercaptation hypophysaire chez deux de ces patients, dont une diagnostique, ainsi que deux images normales.

Tous les patients ont présenté un déficit de l'axe corticotrope, avec des valeurs moyennes, au moment du diagnostic, de cortisol de 65.42 nmol/L (7 - 283 nmol/L) et d'ACTH de 19.13 ng/L (< 2 - 37 ng/L). 8/12 patients avaient un déficit de l'axe thyroïdienne avec des valeurs moyennes de TSH de 3.10 mUI/L (0.01 - 8.39 mUI/L) et de thyroxine libre de 11.50 pmol/L (7 - 18 pmol/L). Enfin, 6/10 avaient un déficit de l'axe gonadotrope, 1/5 un déficit de l'axe somatotrope et 2/6 un déficit en prolactine alors que 3 autres patients présentaient une hyperprolactinémie. Aucun des patients n'a présenté de diabète insipide. Aucun des déficits corticotropes ne s'est normalisé avant la fin du suivi, d'une durée moyenne de 54.25 semaines (2 - 132 semaines). En revanche, 6/9 des déficits thyroïdiens et 8/8 des déficits gonadotropes se sont normalisés durant le suivi. Les axes somatotrope et prolactotrope n'ont été vérifiés que chez un seul patient ayant présenté un déficit initial au niveau de tous les axes antérieurs de l'hypophyse avec un taux normal de prolactine mais pas d'IGF-1.

Seuls 2/11 patients ont nécessité une hospitalisation. En revanche, 7/12 patients ont reçu une corticothérapie haute dose, avec une moyenne de 65.83 mg en équivalent Prednisone (27 - 80 mg) sur une durée moyenne de 5.5 semaines (1 - 10 semaines). En ce qui concerne la gestion de l'immunothérapie, celle-ci a été poursuivie chez deux patients, suspendue pendant la phase aiguë chez cinq patients et arrêtée chez quatre patients. Chez le dernier patient, l'immunothérapie a été stoppée en raison d'une progression oncologique sous traitement.

Cinq des patients ont développé d'autres IRAEs : un patient a en effet présenté une pneumonite auto-immune 7 semaines après le diagnostic d'hypophysite, un autre une hépatite auto-immune 85 semaines plus tard et le dernier a présenté un vitiligo auto-immun 15 semaines auparavant. Enfin, deux patients ont développé une double toxicité endocrinienne, avec, pour l'un, un diagnostic de thyroïdite avec hyperthyroïdie posé 13 semaines avant le diagnostic de l'hypophysite et, pour l'autre, une hypothyroïdie qui s'est déclarée 16,5 semaines plus tôt.

Quant à l'état oncologique à la fin du traitement d'immunothérapie, la maladie avait progressé chez 7/12 patients, restait stable chez 3/12 patients et avait régressé grâce à l'immunothérapie chez les deux patients restants, dont une patiente ayant manifesté une double toxicité endocrinienne.

4. Discussion des résultats

Dans cette étude, 17% des patients ont présenté une toxicité du système endocrinien. Les toxicités les plus fréquentes sont les hyperthyroïdies, les hypophysites et les hypothyroïdies, avec des prévalences respectives de 8%, 4.4% et 3.3% des patients. Ces résultats sont concordants avec la littérature, puisque des taux de dysthyroïdies de 5-10% ont été décrits (13). Le taux d'hypophysites, en revanche, est assez bas en comparaison avec les taux obtenus dans d'autres études, qui atteignaient parfois jusqu'à 17% des patients (9,10).

4.1. Toxicités endocriniennes et caractéristiques des patients

Les patients qui ont développé une toxicité endocrinienne étaient significativement plus jeunes que le reste de la cohorte. Les patients qui présentaient une hyperthyroïdie avaient tendance à être plus jeunes que les patients qui présentaient une hypophysite. Ils étaient composés majoritairement de femmes, avec une prévalence également plus grande chez les femmes. Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux patients avec une hypophysite, la prévalence restait toujours légèrement augmentée en faveur des femmes, mais avec un nombre de cas égal entre hommes et femmes. Ces données sont contraires à celles présentées dans plusieurs études, qui trouvaient une plus grande prévalence d'hommes ainsi qu'un âge moyen souvent plus élevé pour ces patients (5,9,10).

Dans l'ensemble de la cohorte, de nombreux patients avaient reçu une corticothérapie dans les six mois précédant la première administration d'immunothérapie, qu'elle soit topique ou systémique, mais seuls trois de ces patients ont développé une toxicité hypophysaire. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation entre l'utilisation d'une corticothérapie dans les mois précédant le début du traitement et la survenue d'une hypophysite, mais ce résultat n'était pas significatif.

Les patients qui présentent un trouble thyroïdien, qu'il s'agisse d'une pathologie diagnostiquée ou de perturbations initiales au niveau des paramètres biologiques thyroïdiens, avant de débiter une immunothérapie nécessitent une surveillance accrue par rapports aux autres patients, étant donné qu'ils semblaient prédisposés à développer une toxicité endocrinienne. En revanche, les patients qui étaient sous un traitement thyroïdien substitutif avant le début de l'immunothérapie n'ont, dans la grande majorité des cas, pas développé une telle toxicité. Le fait d'être substitué pour un hypothyroïdie préexistante ne semble donc pas être un plus grand facteur de risque pour le développement d'effets indésirables endocriniens. Cependant, aucune de ces deux valeurs n'était statistiquement significative.

4.2. Toxicités endocriniennes et cancers

Les mélanomes ont été responsables de la plus grande part de toxicité endocrinienne dans cette étude, indépendamment des molécules administrées. A l'exception d'un patient, toutes les hypophysites de cette étude se sont, effectivement, développées dans le cadre d'un traitement pour un mélanome multimétastatique, ce qui pourrait laisser suggérer que les mélanomes prédisposent les patients à des atteintes hypophysaires, mais aussi thyroïdiennes. Malgré cela, l'Ipilimumab, qui a un rôle prépondérant dans la survenue des hypophysites, est probablement plus employé dans le traitement de ce cancer, ce qui ne nous permet pas d'en tirer des conclusions hâtives. La présence ou l'absence d'une mutation BRAF chez les patients atteints d'un mélanome n'a pas d'impact sur la survenue d'une toxicité endocrinienne ; il n'y a significativement pas de différences entre les deux groupes. Il n'est donc pas nécessaire

d'avoir établi à l'avance la présence ou l'absence de cette mutation si une immunothérapie est envisagée. Les NSCLC et les carcinomes rénaux ont également provoqué un certain taux de toxicité endocrinienne, cependant plus faible que les mélanomes. La part de cette toxicité provoquée chez les patients atteints des cancers que nous avons regroupé dans une catégorie unique n'est pas négligeable. Il serait donc important d'observer plus attentivement pour ces cancers, que sont entre autres le cancer de l'ovaire, du sein ou de l'estomac, s'il semble y avoir une plus grande corrélation avec un taux augmenté d'effets indésirables endocriniens. Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou n'ont pas causé de toxicité endocrinienne, mais leur faible nombre dans notre étude ne permet pas d'en tirer des conclusions fiables.

4.3. Toxicités endocriniennes et molécules d'immunothérapie

Comme attendu d'après les résultats de la littérature, les molécules inhibitrices de PD-1, que sont le Nivolumab et le Pembrolizumab, sont responsables d'une grande toxicité thyroïdienne, puisque les différentes molécules de cette classe, seules ou en association avec l'Ipilimumab, étaient responsables de plus de 80% des dysthyroïdies de l'étude (13). Étonnamment, plusieurs patients qui ont développé une hypophysite se trouvaient également sous un traitement de Nivolumab seul. Cependant, la majorité de ces patients avaient été exposés préalablement à un traitement d'Ipilimumab, ce qui fait plutôt penser à une toxicité plus tardive liée à l'Ipilimumab. Ces données confirment donc une tendance des inhibiteurs de PD-1 dans la survenue des toxicités thyroïdiennes, mais ces valeurs n'étaient pas statistiquement significatives.

L'Ipilimumab, quant à lui, a été fortement impliqué dans le développement d'effets indésirables endocriniens, puisque plus d'un quart des patients de ce groupe avaient été exposés à cette molécule d'immunothérapie. Comme décrit à plusieurs reprises, cette molécule favorise, en effet, la survenue des hypophysites, avec une atteinte chez presque 13% des patients exposés à cette molécule dans notre étude (1,5,9). De plus, l'Ipilimumab a également été responsable de la maladie de Basedow, développée par un des patients.

En ce qui concerne les nouvelles molécules, un quart des patients traités par une combinaison contenant de l'anti-LAG3 associé à du Nivolumab ont développé une toxicité thyroïdienne. Il est difficile dans ce contexte d'évaluer si l'anti-LAG3 a une part de responsabilité dans cette toxicité étant donné qu'il était associé à un inhibiteur de PD-1. Malgré le fait que l'Atezolizumab n'ait été administré que chez un seul patient dans cette étude, cette molécule a péjoré une hypothyroïdie préexistante. Quant au Durvalumab, approuvé depuis peu, près de 17% des patients sous cette thérapie ont également développé une toxicité thyroïdienne. Malgré cela, le faible nombre de patients présents sous ces thérapies ne permet pas d'en tirer des conclusions statistiquement significatives. Il est donc nécessaire d'effectuer plus d'études sur ces différentes nouvelles molécules afin d'identifier rapidement le risque réel de toxicité endocrinienne qu'ils représentent, en particulier au niveau de la glande thyroïde.

Indépendamment des molécules utilisées, les combothérapies ont été proportionnellement responsables de la plus grande toxicité endocrinienne de cette étude, avec une atteinte statistiquement significative de plus de 30% des patients exposés préalablement à une telle thérapie. Ces données sont concordantes avec celles de plusieurs autres études qui mettent en évidence des taux plus élevés d'effets indésirables endocriniens lors de l'utilisation d'une combothérapie (13,14). Les patients sous combothérapie nécessitent une surveillance plus régulière de leurs valeurs endocriniennes que ceux traités par une monothérapie. Ces données sont relevées par le fait que chez les patients qui ont développé une toxicité endocrinienne, le nombre de molécules d'immunothérapie utilisées était plus élevé que dans le reste de la cohorte, mais malheureusement pas de manière significative. Cela semble pourtant concordant avec le fait que plus les patients ont été exposés à un nombre important de molécules d'immunothérapie, plus le taux d'effets indésirables de type endocriniens est élevé. Au-delà de la présence d'effets indésirables induits par une combothérapie, celle-ci

semble de meilleur pronostic pour la survie des patients, puisque le taux de décès était significativement plus faible chez les patients qui avaient été exposés à une association de molécules. Certaines études ont, en effet, relevé que la présence d'effets indésirables, qu'ils soient endocriniens ou issus d'un autre système, semble associée à une meilleure réponse thérapeutique (5).

4.4. Délais des toxicités endocriniennes

Le nombre de cures avant la survenue d'une toxicité endocrinienne, toutes thérapies confondues, semble cohérente avec les données de la littérature, une moyenne de 3 cures ayant été décrite dans une étude de Faje et al (5). Le nombre moyen de cures d'immunothérapie avant la survenue d'une toxicité endocrinienne était plus faible que le nombre moyen de cures avant le développement d'une toxicité d'un autre système ce qui laisse supposer que la toxicité endocrinienne survient plus rapidement que les autres types de toxicité, contrairement à certaines données qui disent que les toxicités gastro-intestinales sont plus précoces (15). De manière intéressante, les hypophysites se sont développées principalement dans la première ligne d'immunothérapie, bien que certains patients aient présenté cette toxicité dans une seconde, voire une troisième ligne de traitement. On pourrait en effet s'attendre à ce que l'augmentation des lignes de thérapie, avec l'augmentation du nombre de molécules différentes administrées, induise une plus grande toxicité hypophysaire, pourtant ce n'était pas le cas.

Les différentes toxicités endocriniennes ont un profil d'apparition significativement réparti dans le temps. Les hyperthyroïdies sur thyroïdites sont les premières à apparaître, dans les semaines qui suivent la première injection d'immunothérapie. Au contraire, les hypophysites et les hypothyroïdies ont un profil de survenue plus tardif, soit au bout d'environ 3-4 mois de traitement. Cette temporalité correspond à l'administration de la 4^{ème} ou de la 5^{ème} cure. Il est donc important de rechercher d'éventuels signes cliniques ainsi que de mesurer et d'analyser de manière attentive les paramètres biologiques thyroïdiens dans les premières semaines après le début de l'immunothérapie, mais également après quelques mois de traitement. Les deux patients qui ont développé une double toxicité permettent de confirmer ces données puisqu'ils ont tous deux présenté un trouble thyroïdien initial, puis une hypophysite, avec un intervalle de plusieurs semaines. Dans cette étude, plusieurs toxicités d'autres systèmes, entre autres digestives, cutanées et pulmonaires, sont survenues plus fréquemment chez les patients qui ont développé une toxicité endocrinienne. Malgré le fait que ces valeurs ne sont pas significatives, cela peut pourtant laisser supposer que les toxicités qui se produisent dans plusieurs systèmes sont liées à une réponse diffuse du traitement dans l'organisme.

4.5. Présentation clinique et examens complémentaires

Seul environ un tiers des patients ayant développé une dysthyroïdie manifestaient une présentation clinique symptomatique. Mais aucun n'a développé de dysthyroïdie extrêmement sévère, comme cela peut se voir dans certains cas rares, à l'exemple d'un case report décrivant une patiente ayant présenté une crise myxœdémateuse initiale (16). Le diagnostic d'hypophysite doit, lui, se baser sur la présence de symptômes peu spécifiques, tels que les céphalées ou l'asthénie (17), que plusieurs patients ont manifesté dans cette étude. Ces symptômes peuvent se confondre avec les symptômes de la maladie oncologique, qui peut également être en progression. S'ils sont présents, une hypophysite doit fortement être suspectée et des investigations complémentaires doivent être déclenchées, notamment pour différencier ce diagnostic de métastases cérébrales (5). Les troubles visuels sont un symptôme plutôt rare de l'hypophysite liée à l'immunothérapie (5,9,10,17), bien que trois patients dans cette étude aient présenté de tels symptômes. Une des raisons qui pourraient expliquer cette fréquence plus élevée semble être attribuable aux délais diagnostiques de l'hypophysite mis en évidence par notre étude. En effet, des valeurs de TSH normales étaient souvent interprétées comme un maintien de l'intégrité de l'axe thyroïdienne. Or, la valeur de la

TSH peut apparaître normale alors même que les hormones thyroïdiennes périphériques sont déjà perturbées. Ce taux de TSH normal indique, par conséquent, une inefficacité de la réponse centrale, puisqu'il devrait s'adapter à ces perturbations. Des délais diagnostiques plus courts pourraient être obtenus, par exemple, en collaborant avec les endocrinologues pour l'interprétation des valeurs endocriniennes.

Les hormones thyroïdiennes n'ont pas été dosées chez tous les patients avant de commencer l'immunothérapie. Un bilan biologique thyroïdien avant le début de l'immunothérapie est pourtant essentiel, tout comme un suivi systématique de ces valeurs tout au long du traitement, en particulier avant chaque nouvelle injection ainsi qu'au moment du diagnostic. Ce suivi régulier permettrait de mettre en évidence précocement une éventuelle perturbation indicatrice d'une toxicité thyroïdienne du traitement. Une étude récente précise que le dosage des hormones thyroïdiennes et hypophysaires avant chaque injection dans les douze premières semaines permet de détecter la plupart des toxicités endocriniennes liées à l'immunothérapie, avant notamment le développement de symptômes (14). D'après nos résultats, les valeurs thyroïdiennes obtenues avant de débiter l'immunothérapie semblent indiquer une certaine tendance correspondante aux atteintes présentées. En effet, les patients qui ont développé une hyperthyroïdie avaient tendance à avoir des valeurs de TSH légèrement inférieures que dans l'autre groupe, tandis que les patients qui ont développé une hypothyroïdie avaient des valeurs de TSH avec une tendance légèrement supérieure ainsi que des valeurs de T4 libre inférieures que dans le reste de la cohorte. Malheureusement, ces résultats ne sont pas significatifs, mais ils pourraient indiquer une sorte de prédisposition vers l'une ou l'autre de ces atteintes déjà présente avant le début du traitement.

Dans le cas d'une hypophysite, les examens de laboratoire, et parfois d'imagerie, permettent de poser le diagnostic. Il est donc essentiel qu'ils soient tous deux réalisés de manière systématique durant le suivi des patients sous immunothérapie. Cependant, les images IRM et de PET-CT au fluorodésoxyglucose réalisées pour certains patients avec une hypophysite revenaient normales dans plus de la moitié des cas, indépendamment, semble-t-il, du délai de l'IRM par rapport au diagnostic d'hypophysite. En effet, un patient avait une image pathologique deux semaines plus tard alors que d'autres patients avaient une image normale dans les jours qui suivaient le diagnostic. Une image d'IRM pathologique montre en général une augmentation marquée de la taille de l'hypophyse, régressive avec le temps (12). Mais les examens d'imagerie restent indispensables au diagnostic et devraient être effectués dans les meilleurs délais après le diagnostic. L'hyponatrémie doit également être recherchée en cas de diagnostic d'hypophysite, car elle est parfois sévère, à l'exemple d'un patient qui a présenté une hyponatrémie à 121 mmol/L.

Les anticorps antithyroïdiens devraient être mesurés chez tous les patients avant de débiter une immunothérapie, ce qui n'était pas le cas dans cette étude pour un bon nombre de patients qui ont présenté une hypophysite. En effet, comme le montre une étude de Filette et al, ces anticorps revenaient positifs chez des patients traités par Pembrolizumab, en particulier lors du diagnostic de thyrotoxicose ayant progressé en hypothyroïdie par la suite. Ils pourraient donc avoir une valeur pronostique. De plus, ces anticorps étaient déjà présents au début de l'immunothérapie chez plusieurs de ces patients (18). Selon un autre rapport, des anticorps antithyroïdiens étaient présents dans la majorité des cas de dysthyroïdies (19). Ces anticorps devraient donc être cherchés une première fois avant de commencer le traitement, puis lors du diagnostic endocrinien.

En présence d'une hypophysite, les déficits corticotropes sont les plus fréquents, apparaissant systématiquement dans notre étude. L'intégrité de l'axe corticotrope n'a malheureusement été attestée chez aucun patient avant la première injection d'immunothérapie. Les valeurs d'ACTH ou de cortisol étaient parfois encore normales au moment du diagnostic. Plusieurs études suggèrent, en effet, que les modifications radiologiques de l'hypophyse apparaissent plus précocement que les atteintes hormonales, ce qui peut expliquer des valeurs hormonales encore dans la norme lors du diagnostic d'hypophysite (5,10). L'axe corticotrope est également

le seul axe hypophysaire qu'aucun des patients n'a récupéré avant la fin du suivi, ce qui concorde avec d'autres données (10), bien que des récupérations chez certains patients aient déjà été décrites (1,5). Les déficits des axes thyroïdienne et gonadotrope sont ensuite respectivement les plus fréquents. Les premiers peuvent être gérés avec une thérapie substitutive, souvent transitoire, mais parfois nécessaire sur une plus longue durée puisque certains patients n'ont pas récupéré cet axe avant la fin du suivi. Les déficits gonadotropes, en revanche, se résolvent spontanément dans tous des cas. Les autres déficits, soit prolactotropes ou somatotropes, sont peu fréquents et ont peu d'impact sur la santé du patient ; ils n'ont donc pas besoin d'être suivis de manière régulière en routine. Une réévaluation périodique des déficits hormonaux hypophysaires est recommandée après la résolution de l'hypophysite (5). Aucun cas de diabète insipide ne s'est déclaré dans cette étude, conformément à ce qui est décrit dans d'autres études (9,10).

4.6. Evolution et traitements

A la fin du suivi, les hyperthyroïdies sur thyrotoxicoses évoluaient dans la majorité des cas vers une phase d'hypothyroïdie. Cette phase était transitoire pour un faible nombre de patients et elle persistait dans presque 60% des cas. Seule une faible partie de ces patients persistaient dans un état d'hyperthyroïdie et plus d'un quart des patients sont retournés spontanément à un stade d'euthyroïdie. Ainsi, environ 30% des patients qui présentent une dysthyroïdie, qu'il s'agisse d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie, retournent ensuite spontanément à un état d'euthyroïdie. Parmi les hypothyroïdies, la majeure partie des patients persistaient dans cet état jusqu'à la fin du suivi. Une substitution souvent à long terme est donc nécessaire chez les patients qui passent par une phase d'hypothyroïdie.

En cas d'hyperthyroïdie, l'administration d'un traitement thyrostatique n'est en général pas nécessaire comme c'est le cas dans cette étude, à l'exception du patient qui a développé la maladie de Basedow. En revanche, un traitement par bêtabloquant peut s'avérer utile chez certains patients avec une hyperthyroïdie pour soulager leurs symptômes, mais ce traitement ne doit pas être administré d'office chez ces patients. Il en est de même pour le traitement substitutif puisqu'un certain nombre de patients n'en ont pas eu besoin et ont pu récupérer spontanément leur fonction thyroïdienne. La présence de symptômes cliniques favorise, en général, l'instauration d'un traitement.

Les patients qui présentent une hypophysite doivent être placés sous une corticothérapie à dose de remplacement, même si les taux de cortisol sont encore normaux (10). Dans notre étude, une corticothérapie à haute dose a été instaurée chez la moitié des patients. Or, selon une étude récente de Min et al, une corticothérapie à haute dose n'améliore pas l'issue de l'hypophysite ni la récupération de l'axe corticotrope et semble même être à plus haut risque de mortalité (10). Une corticothérapie à haute dose en cas d'hypophysite n'est donc pas recommandée de routine pour les patients, mais elle peut être envisagée en présence de symptômes liés à un effet de masse (céphalées sévères, troubles visuels) ou d'une hyponatrémie sévère (5,9). L'hospitalisation est peu fréquemment nécessaire et doit être réservée aux patients qui présentent des tableaux d'hypophysites sévères, notamment d'insuffisance surrénalienne secondaire.

4.7. Gestion de l'immunothérapie

En ce qui concerne la gestion de l'immunothérapie, elle n'a été poursuivie que chez peu de patients diagnostiqués d'une hypophysite dans cette étude, malgré une issue identique, voire meilleure, pour ces patients. En effet, dans le contexte oncologique, ce traitement apporte plus de bénéfices que de risques pour les patients, qui devraient donc le poursuivre avec l'association de thérapies substitutives adaptées (9). La Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) conseille cependant une interruption transitoire de l'immunothérapie dès la présence d'une hypophysite de grade 2 ou plus, soit lorsqu'une intervention médicale est

indiquée (13). Par conséquent, la poursuite du traitement doit être évaluée en fonction de chaque situation.

Contrairement ce que certaines études laissent penser, dans notre cas, le développement d'une hypophysite ne semblait pas associé à une meilleure réponse oncologique puisque la maladie oncologique avait progressé chez plus de la moitié des patients qui ont présenté cette toxicité (5). Mais la maladie oncologique avait régressé chez une des patientes qui avait présenté une double toxicité endocrinienne. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données.

4.8. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est un effet secondaire rare de l'immunothérapie, pourtant développé par un des patients de cette étude, se présentant initialement sous forme d'une décompensation acidocétosique sur une pancréatite auto-immune sévère. Il est survenu deux semaines seulement après la première injection d'immunothérapie, chez un patient déjà connu pour un diabète de type 2 traité mais non insulino-réquant. Cette toxicité rare peut se produire avec chacune des molécules d'immunothérapie, indépendamment de la dose administrée ou de l'indication clinique (17), bien que d'autres sources suggèrent une prédominance lors de l'administration d'anti-PD1 ou de combothérapie (13), comme c'était le cas pour ce patient. La glycémie doit être vérifiée régulièrement chez les patients sous immunothérapie, car le risque d'acidocétose est vital. Une substitution insulinique suffit généralement et une reprise de l'immunothérapie peut être envisagée une fois la décompensation traitée (13).

4.9. Biais et limitations

Cette étude comporte des biais et des limitations qui doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats.

Malgré une cohorte d'une taille adéquate, un relativement faible nombre de patients a développé une toxicité endocrinienne, ce qui ne nous permet pas forcément de généraliser au reste de la population. De plus, de nombreux patients ont présenté des perturbations ponctuelles de leurs valeurs hormonales, en particulier thyroïdiennes, pour lesquelles aucun suivi biologique n'a été mis en place. Par conséquent, ces patients n'ont pas été diagnostiqués ni référés aux endocrinologues pour des investigations approfondies et ont été exclus de cette étude. Il en est de même pour les patients ayant refusé ou n'ayant pas signé le consentement général pour la recherche et dont les données n'ont pas pu être comparées aux données récoltées. Plusieurs patients inclus dans cette étude semblent également avoir développé des effets indésirables endocriniens après l'échéance de l'étude, un terme ayant été fixé arbitrairement. Ces différents éléments contribuent à une probable diminution de la prévalence des toxicités endocriniennes relevée dans notre étude. Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure que les patients traités au CHUV possèdent des caractéristiques qui les distinguent des patients suivis dans d'autres lieux de prise en charge, raison pour laquelle des études similaires doivent être conduites dans d'autres hôpitaux de Suisse.

De par l'aspect rétrospectif de cette étude, l'écriture des dossiers des patients n'était pas standardisée et souvent réalisée par des examinateurs différents. Certaines valeurs d'intérêt venaient alors à manquer, notamment en ce qui concerne des valeurs de laboratoire qui auraient pu être mesurées avant de débiter l'immunothérapie. La compilation des données a été vérifiée une double fois pour éviter au maximum les erreurs à ce niveau-là. Malgré cela, nous ne sommes pas à l'abri d'erreurs dans ces données ainsi que dans les analyses statistiques.

5. Conclusion

Dans notre étude, qui a inclus 276 patients avec cancers en majorité des mélanomes (32.9%) et des NSCLC (34%), les toxicités endocriniennes induites par l'immunothérapie étaient fréquentes (17%), avec principalement des atteintes thyroïdiennes à type de thyroïdite silencieuse (8.3%). Les hypophysites étaient plus rares (4.3%) et le diabète de type 1 était exceptionnel (0.3%). Ceci est concordant avec les données de la littérature.

Le délai d'apparition des toxicités thyroïdiennes et hypophysaires était relativement précoce en moyenne de 52 jours (extrêmes 7-216 jours) pour les thyroïdites silencieuses et de 182 jours pour les hypophysites (extrêmes 49-879 jours). Ceci justifie l'intérêt de l'adhésion aux recommandations actuelles pour une surveillance clinique et biologique étroite à chaque cure d'immunothérapie durant les six premiers mois du traitement. Cette surveillance peut être plus espacée durant les 6 mois suivants, puis moins fréquente par la suite en fonction de la clinique.

La majorité des patients avec une toxicité thyroïdienne étaient asymptomatiques et n'ont pas nécessité de traitement. En revanche, la majorité des patients avec une hypophysite étaient symptomatiques au diagnostic, avec un taux de cortisol plasmatique effondré (<100 nmol/l), à l'exception d'un patient. Une décompensation surrénalienne aiguë était présente dans 1/3 des cas.

Etant donné que les symptômes de l'hypophysite sont peu spécifiques et insidieux et au vu d'un engagement du pronostic vital par cette complication, nous insistons sur l'importance d'inclure systématiquement le dosage du cortisol plasmatique à 8H dans le suivi biologique systématique selon les recommandations précitées. En cas de doutes sur des valeurs endocriniennes, un contact avec l'endocrinologue est fortement recommandé et une bonne collaboration entre les différents intervenants, que ce soit les médecins généralistes, les oncologues ou d'autres spécialistes, est indispensable pour une bonne prise en charge de ces patients. L'éducation des patients par rapport aux symptômes de l'insuffisance surrénalienne aiguë permet également d'aider à un diagnostic précoce.

En fonction des molécules administrées, le type de toxicité endocrinienne est différent. Dans notre étude, l'exposition à l'ipilimumab était significativement associée à un risque accru d'hypophysite, ce qui est bien décrit dans la littérature. L'exposition aux anti-PD-1 n'était pas significativement associée à la toxicité thyroïdienne, ce qui n'est pas concordant avec la littérature, probablement en raison du faible effectif dans les sous-groupes étudiés.

Dans notre étude, la toxicité endocrinienne était significativement plus fréquente (2.5 fois) en cas d'exposition à une combothérapie, ce qui est bien décrit dans la littérature. Il est, par conséquent, essentiel d'être plus attentif aux variations des paramètres endocriniens en présence d'une association de molécules. En revanche, la combothérapie n'avait pas d'influence sur le délai d'apparition de la toxicité endocrinienne dans notre étude.

Des traitements substitutifs à dose de remplacement doivent être instaurés rapidement dès le diagnostic d'hypophysite ou d'hypothyroïdie et réévalués régulièrement au cours du suivi.

L'évolution des hypophysites observées était marquée par une insuffisance surrénalienne centrale définitive ce qui est concordant avec les données de la littérature. Les thyroïdites silencieuses avaient évolué vers une hypothyroïdie persistante dans la majorité des cas, ce qui est également concordant avec la littérature.

L'immunothérapie a été poursuivie dans la plupart des cas de toxicités endocriniennes, ce qui actuellement admis par les recommandations à disposition.

6. Références bibliographiques

1. 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 Apr;21(2):371–81.
2. 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 Apr;98(4):1361–75.
3. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, Du Z, Agar NYR, Kaiser UB, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget*. 2016 Sep 17;7(47):76565–76.
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb 1;54:139–48.
5. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4078–85.
6. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017 May 24;27(7):894–901.
7. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, 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 Apr;86(4):614–20.
8. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist*. 2016;21(7):804–16.
9. 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 Feb;172(2):195–204.
10. 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 Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Feb 15;21(4):749–55.
11. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade. *Am J Pathol*. 2016 Dec;186(12):3225–35.
12. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J, Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Oct;30(9):1751–3.
13. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
14. 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 Feb 1;178(2):173–80.
15. Moura B, Homicsko K, Berthod G. Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités. :6.
16. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2018 Nov 18];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319087/>
17. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):278–87.

18. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4431–9.
19. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of Painless Thyroiditis in Patients Receiving Programmed Death 1 Receptor Immunotherapy for Metastatic Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May 1;100(5):1738–41.
20. Yano S, Ashida K, Nagata H, Ohe K, Wada N, Takeichi Y, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction lacking antithyroid antibody is frequently evoked in Japanese patients with malignant melanoma. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2018 Nov 18];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994101/>
21. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2018 Nov 18];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697162/>
22. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 14;36(17):1714–68.
23. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(3):331–9.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m’ont aidé pour la concrétisation de ce travail.

Dans un premier temps, je souhaite grandement remercier la Dre Faiza Lamine, Cheffe de clinique adjointe du service EDM, pour son immense investissement tout au long de ce travail, ses conseils avisés et son soutien.

Je remercie également mon tuteur, le Dr. Gerasimos Sykiotis, pour ses nombreux encouragements et le chapeautement de ce travail.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide et leur soutien dans la réalisation de ce travail.

- Mon co-tuteur, Pr. Olivier Michielin
- Romain Tanzer du Service VDE pour son immense travail d’extraction des données.
- Dr. Haithem Chtioui, Médecin associé Direction Pharmacologique Clinique du CHUV, pour sa contribution.
- Mes parents, Samuel, Mélanie et Etienne pour leur encouragements et leur soutien constant au fur et à mesure de l’avancée de ce travail.

Annexe 1 : Mots-clefs et termes utilisés pour l'extraction de données

PEC ONM1 ou ION1, Consultation ambulatoire ou Note de suivi, jusqu'au 30.06.17 :

Diagnostic principal vs Note de suivi :

Mélanome	Radiothérapie	Cotellic
V600E	Chimiothérapie	Trametinib
BRAF wild-type	Ipilimumab	Mekinist
Carcinome rénal à cellules claires	Nivolumab	Auto-immune
Adénocarcinome pulmonaire	Pembrolizumab	Thyroïdite
Hodgkin	Durvalumab	Hypophysite
Carcinome urothélial	MEDI4736	Insuffisance surrénalienne
Adénocarcinome ovarien	Atezolizumab	Hypothyroïdie
Carcinome de la trompe	TECENTRIQ	Hyperthyroïdie
Carcinome hépatocellulaire	Anti-LAG3	Hépatite
Adénocarcinome gastrique	ETUDE BMS CA224-020	Colite
Merckel	ETUDE MEDIOLA	Pneumonite
Épidermoïde	ETUDE LUD2014-001	Myocardite
Mésothéliome	ETUDE SAKK 16/14	Diabète de type 1
Œsophage	Compassionnel	Solumedrol
Métastase(s)	Vemurafenib	Prednisone
Cérébrale(s)	Zelboraf	Dexaméthasone
Surrénalienne(s)	Dabrafenib	Cellcept
Surrénale(s)	Tafinlar	Infliximab
Radiochirurgie	Cobimetinib	

ATCD et comorbidités :

Diabète	Ménopause	Maladie coeliaque
Hypothyroïdie	Goitre	Biermer
Hyperthyroïdie	Coeliaque	Vitiligo
BPCO	Insuffisance antéhypophysaire	

Traitement habituel :

Amlodarone	Carbimazole	Vannair
Cordarone	Neomercazole	Diprosone
Lithium	Metformine	Pulmicort
Lithiofor	Prednisone	Seretide
Euthyrox	Dexaméthasone	Betnovate
Tirosint	Dermovate	Symbicort
Eltroxin		

Traitement oncologique :

Ipilimumab	Nivo	Anti-LAG3
Ipi	Pembrolizumab	Durvalumab
Nivolumab	Pembro	MEDI4736