



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évolution des hypophysites sous anti-Cytotoxique T Lymphocyte-associated Antigen 4 (CTLA-4) et anti-Programmed Death 1 (PD-1):
une cohorte Lilloise de 29 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2018 à 18h
au Pôle Formation
Par Tiphaine PINOCHE

JURY

Président :

Madame le Professeur VANTYGHEM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SCHERPEREEL

Monsieur le Professeur MORTIER

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur MERLEN

Avertissement

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ACTH	Hormone Adrénocorticotrophine
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BMI	Body mass index
BRAF	gène humain ou B-Raf proto-oncogène
CHRU	Centre hospitalier régional de Lille
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CTLA-4	<i>anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
FDA	<i>Food and Drug administration</i>
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FT4	Thyroxine libre
GCFD	Glucocorticoïdes fortes doses
GH	<i>Growth hormon</i>
GHRH	<i>Growth hormon releasing hormone</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IGF1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
irAE	<i>Immune related Adverse Events</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH	Hormone lutéinisante
PD-1	<i>anti-Programmed death 1</i>
TCR	<i>T cell receptor</i>

TSH	<i>Thyroid-stimulating hormon</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
ADCC	<i>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>

Table des matières

RESUME	7
INTRODUCTION	9
I. GENERALITES	9
II. LE MELANOME	9
A/ Généralités	9
B/ Épidémiologie	11
C/ Stratégie thérapeutique des stades avancés et place des immunothérapies	12
III. IMMUNOLOGIE	14
A/ Cycle immunitaire anti-tumoral	14
B/ Mécanisme anti-CTLA-4	15
C/ Mécanisme anti-PD-1.....	16
IV. EFFETS INDESIRABLES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE	17
A/ Généralités	17
B/ Hypophysites liées aux immunothérapies	19
1) Fréquences et délais de survenue	19
2) Diagnostic	20
3) Déficits hormonaux et évolution.....	22
4) Prise en charge de l'hypophysite	23
5) Implication dans la pratique courante.....	24
V. OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL	24
MATERIEL ET METHODE	26
I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION INITIALE	26
II. METHODOLOGIE ET RECUEIL DES INFORMATIONS	26
III. STATISTIQUES	30
RESULTATS	31
I. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE INITIALE	31
II. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE « HYPOPHYSITE »	35
III. ÉVALUATION INITIALE	37
A. Symptômes et déficits.....	37
B. Glucocorticoïdes	40
C. Imagerie.....	41
IV. ÉVALUATION FINALE	44
A. Toxicités et devenir des patients.....	44
B. Axe Corticotrope	46
C. Axe Thyrotrope	47
D. Axe somatotrope	47
E. Axe gonadotrope	48
F. Axe lactotrope	49
G. Facteurs de récupération hormonale	50
1) Caractéristiques initiales	50
2) Schéma thérapeutique	50
3) Radiothérapie	52
4) Glucocorticoïdes.....	53
5) Métastases cérébrales	54
DISCUSSION	55
CONCLUSION	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

Résumé

Contexte : Le développement de l'immuno-oncologie a constitué un tournant dans la prise en charge de différents cancers. La stimulation du système immunitaire via les anti-CTLA-4 et anti-PD-1 améliore la survie globale mais induit également des toxicités immuno-médiées comme les hypophysites.

Méthodologie : Nous avons rétrospectivement répertorié les données de 633 patients ayant bénéficié d'Ipilimumab, Pembrolizumab et Nivolumab jusqu'au 17 mai 2017 au CHRU de Lille.

Résultats : Notre étude a montré 4,7% hypophysites (n=29). L'évaluation initiale montrait un déficit corticotrope chez 28 des 29 patients (96,5%). 12 patients sur 25 testés présentaient un déficit thyroïdienne (48%), 4 patients sur 21 un déficit gonadotrope (19%), 6 patients sur 19 un déficit somatotrope (31%), 2 patients sur 19 avaient une prolactine basse (10,5%), 4 patients avaient une prolactine haute (21%). Le délai de suivi médian était de 64 semaines [39 ;142]. 48,2% des patients ont présenté des effets indésirables liés à l'immunothérapie. A l'évaluation finale, 10,7% des patients déficitaires ont récupéré leur fonction corticotrope avec un délai médian de 38,5 semaines [25,50 ;76,80], 58,3% ont récupéré leur fonction thyroïdienne avec un délai médian de 55 semaines [23,7 ;76,8], 1 patient sur 6 a récupéré son déficit somatotrope avec un délai de 21 semaines, 75% des patients ont récupéré leur fonction gonadotrope avec un délai médian de 14 semaines [2,8 ;15,4]. Un déficit gonadotrope était présent chez un des patients non dépistés initialement et 2 patients avec fonction somatotrope normale initialement présentaient un déficit. Un patient avec déficit lactotrope initial avait normalisé ses taux en 36 semaines. Il semblait y avoir un lien significatif entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et la prise de corticoïdes fortes doses (p=0,031). En effet, le taux de récupération est

plus important chez les patients qui ont bénéficié de corticoïdes fortes doses (66.6%) que chez ceux sans corticoïdes (20%).

Conclusion : La survenue de déficits hormonaux lors des hypophysites peut mettre en jeu le pronostic vital des patients notamment lors d'insuffisances corticotropes aiguës. Ces déficits en particulier corticotrope semblent dans la majorité des cas persister au long cours.

Introduction

I. Généralités

Le développement de l'immuno-oncologie a constitué un tournant dans la prise en charge de différents cancers. En effet, des molécules agissant au niveau des points de contrôles du système immunitaire ont émergé : les inhibiteurs de CTLA-4 et inhibiteurs de PD-1.

L'Ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, est le premier à avoir été validé en 2011, approuvé par la FDA (Food and Drug administration) aux États Unis, face à son effet bénéfique sur la survie des patients atteints de mélanome multi métastatique ou non résectable.

Depuis, le Pembrolizumab et le Nivolumab, inhibiteurs du point de contrôle de la mort cellulaire programmée, ont été également validés pour le traitement du mélanome multi métastatique non résectable, améliorant également la survie des patients. L'association Ipilimumab + Nivolumab a été validée en 2016.

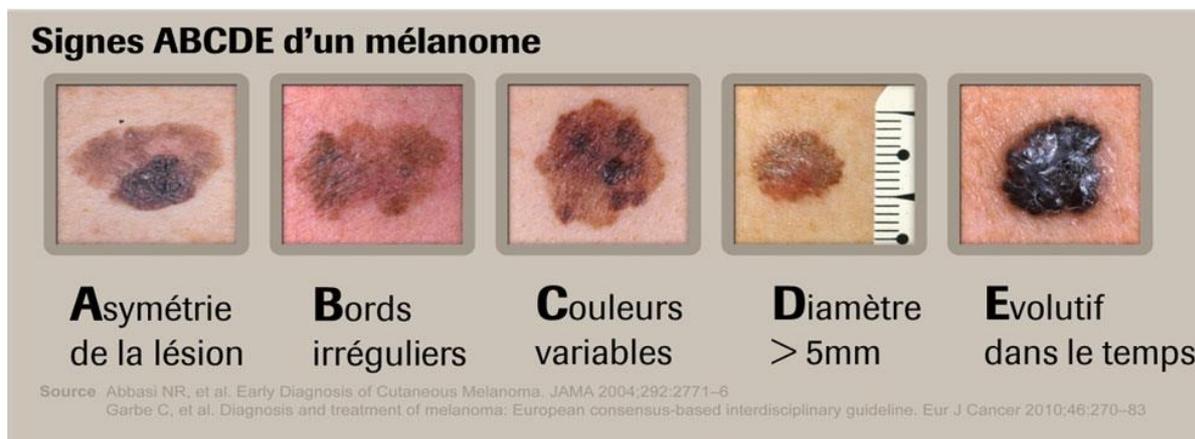
II. Le mélanome

A/ Généralités

Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes. Les principaux facteurs de risque sont le phototype et les caractéristiques physiques (peau claire, cheveux roux ou blonds, nombreuses éphélides, sensibilité particulière au soleil, nombre élevé de nævi, la présence de nævi atypiques ou de nævus géant congénital), les facteurs environnementaux et/ou

comportementaux liés à l'exposition solaire (antécédents de « coups de soleil » surtout pendant l'enfance) et aux ultraviolets artificiels, les antécédents personnels de cancers cutanés ou familiaux de mélanome (parents au 1^{er} degré) et l'immunodépression [1].

Il existe différentes formes anatomo-cliniques : le mélanome à extension superficielle (SSM), le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh observé sur les zones photo-exposées, le mélanome acral-lentigineux, le mélanome unguéal et le mélanome muqueux [2]. Le mélanome à extension superficielle est le plus fréquemment observé en France (entre 60 et 70% des mélanomes identifiés). Il se caractérise par une phase de croissance horizontale intra-épidermique (mélanome *in situ*) qui précède de plusieurs mois à plusieurs années une phase de croissance verticale où les cellules malignes franchissent la jonction dermo-épidermique [2]. Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'une lésion pigmentée asymétrique irrégulière, de couleurs inhomogène et évolutive (critères « ABCDE »).



Le mélanome peut apparaître de novo (70 à 80% des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus.[1] Le diagnostic clinique doit toujours être confirmé par l'examen anatomopathologique sur une pièce d'exérèse complète.[1]

B/ Épidémiologie

Le mélanome a été le premier cancer traité par immunothérapie. Il représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers. Le mélanome cutané se situe au 11^e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et 9^e rang chez la femme [1]. Il touche un peu plus de femmes (53%) que d'hommes (47%) et l'âge moyen au diagnostic est de 56 ans.

En 2015, on estimait 14325 nouveaux cas [3]. Le taux d'incidence (standardisé monde) est estimé en 2015 à 13,6/100 000 hommes et 13,5/100 000 femmes. En 2015, on comptait 1773 décès par mélanome en France métropolitaine. Le taux de mortalité en 2015 (standardisé monde) est estimé à 1,7/100 000 hommes et 0,9/100 000 femmes [3].

Chez les deux sexes, l'incidence du mélanome est en forte augmentation depuis 1980 avec un petit ralentissement de cette croissance après 2005. En effet, chez l'homme, le taux d'incidence standardisé augmente de 4,7 % par an entre 1980 et 2012 (2,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 10,8 cas en 2012) et, chez la femme, de 3,2 % par an (4,0 en 1980 contre 11,0 en 2012). Cette augmentation est moins importante entre 2005 et 2012 (2,9 % et 1,7 % par an, respectivement, chez l'homme et chez la femme) [4]. C'est le premier des cancers en terme d'augmentation de fréquence [1].

La mortalité tend à augmenter également, avec un ralentissement de l'augmentation entre 2005 et 2012 : diminution du taux de mortalité chez la femme -1,8%/an en moyenne, contre une stabilisation chez l'homme : +0,1% [3]. La mortalité augmente cependant moins que l'incidence, ce qui peut être attribué à un diagnostic plus précoce et au développement de nouvelles thérapeutiques telles que l'immunothérapie. Le taux de survie à 5 ans en 2015 tout stade confondu était estimé à 91% [3].

C/ Stratégie thérapeutique des stades avancés et place des immunothérapies

Le choix du traitement du mélanome va dépendre de ses caractéristiques : le type histologique, la localisation et le stade. La rapidité d'évolution est également prise en compte. La classification utilisée est pTNM avec stades de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* présentée en annexe 1. Les stades I et II représentent les mélanomes localisés, le stade III les mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires et le stade IV les mélanomes avec métastases à distance [1].

Un diagnostic au stade I et II permet une prise en charge chirurgicale et un bon pronostic, tandis que les formes évoluées nécessitent des traitements systémiques et ont un pronostic redoutable : le taux de survie relative à 5 ans est de 88 % pour les stades localisés et de 18 % dans les situations métastatiques.

annexe 1

CLASSIFICATION		8 ^E ÉDITION	
T	ÉPAISSEUR (MM)	ULCÉRATION	
Tx	ÉPAISSEUR TUMORALE NE POUVANT ÊTRE DÉTERMINÉE		
T0	PRIMITIF INCONNU		
Tis	MÉLANOME IN SITU		
T1	≤ 1,0 < 0,8 < 0,8 0,8 - 1,0	T1 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE T1A : SANS ULCÉRATION T1B : AVEC ULCÉRATION T1B : AVEC OU SANS ULCÉRATION	CHANGEMENTS DANS LA CLASSIFICATION T1 • NOUVEAU SEUIL DE 0,8 MM • DISPARITION DU CRITÈRE INDEX INITIATIF • ÉPAISSEUR ARRONDIE À 0,1 MM PRÈS
T2	> 1,0 - 2,0	T2 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE T2A : SANS ULCÉRATION T2B : AVEC ULCÉRATION	
T3	> 2,0 - 4	T3 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE T3A : SANS ULCÉRATION T3B : AVEC ULCÉRATION	
T4	> 4,0	T4 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE T4A : SANS ULCÉRATION T4B : AVEC ULCÉRATION	
N	N ^o . DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	PRÉSENCE DE MÉTASTASES EN TRANSIT, SATELLITES OU MICROSATELLITES	
Nx	PAS D'ÉVALUATION DES GANGLIONS RÉGIONAUX	NON	
N0	0	NON	
N1	1 GANGLION INFRACLINIQUE (EX. 1 GANGLION SENTINELLE POSITIF) 1 GANGLION CLINIQUE PAS DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	N1A : NON N1B : NON N1C : OUI	CHANGEMENTS DANS LA CLASSIFICATION N • "MICROMÉTASTASE" REMPLACÉ PAR "NON DÉTECTABLE CLINIQUEMENT", "MACROMÉTASTASE" PAR "DÉTECTABLE CLINIQUEMENT" • LA PRÉSENCE DE MÉTASTASES EN TRANSIT SANS GANGLION MÉTASTATIQUE RÉGIONAL, EST CLASSÉ EN N1 • APPARITION DE SOUS-CATÉGORIES DE N3 EN FONCTION DU NOMBRE TOTAL DE GANGLIONS, OU NOMBRE DE GANGLIONS CLINIQUEMENT OU INFRACLINIQUEMENT ET DE LA PRÉSENCE DE MÉTASTASES EN TRANSIT.
N2	2 OU 3 GANGLIONS INFRACLINIQUE(S) 2 OU 3 GANGLIONS DONT AU MOINS 1 CLINIQUE 1 GANGLION INFRACLINIQUE OU CLINIQUE	N2A : NON N2B : NON N2C : OUI	
N3	≥ 4 GANGLIONS INFRACLINIQUE(S) ≥ 4 GANGLIONS DONT AU MOINS 1 CLINIQUE OU CONGLOMÉRAT D'ADÉNOPATHIES ≥ 2 GANGLIONS INFRACLINIQUE(S) OU CLINIQUE(S) ET/OU CONGLOMÉRAT D'ADÉNOPATHIES	N3A : NON N3B : NON N3C : OUI	
M	SITE MÉTASTATIQUE	TAUX DE LNH SÉRIÉES	
M0	PAS DE MÉTASTASE À DISTANCE	NON APPLICABLE	
M1A	MÉTASTASE(S) CUTANÉE(S), DES TISSUS MOUS DONT LE MUSCLE, OU GANGLIONNAIRE(S) À DISTANCE	M1A : NON CONNU M1A(0) : NORMAL M1A(1) : ÉLEVÉ	CHANGEMENTS DANS LA CLASSIFICATION M • APPARITION DE SOUS-CATÉGORIES EN FONCTION DU TAUX DE LNH, UN TAUX ÉLEVÉ DE LNH NE CLASSE PLUS LE PATIENT D'ENLÈVE EN M1C. • DISTINCTION ENTRE MÉTASTASES VISCÉRALES HORS SNC ET MÉTASTASES AU SNC
M1B	MÉTASTASE(S) PULMONAIRE(S) AVEC OU SANS SITES M1A	M1B : NON CONNU M1B(0) : NORMAL M1B(1) : ÉLEVÉ	
M1C	MÉTASTASE(S) VISCÉRALE(S) HORS SNC AVEC OU SANS SITES M1A OU M1B	M1C : NON CONNU M1C(0) : NORMAL M1C(1) : ÉLEVÉ	
M1D	MÉTASTASE(S) AU SNC AVEC OU SANS SITES M1A, M1B OU M1C	M1D : NON CONNU M1D(0) : NORMAL M1D(1) : ÉLEVÉ	

annexe 2

8 ^E ÉDITION			
T	N	M	DONC LE STADE EST :
Tis	N0	M0	0
T1A	N0	M0	IA
T1B	N0	M0	IB
T2A	N0	M0	IB
T2B	N0	M0	IIA
T3A	N0	M0	IIA
T3B	N0	M0	IIIB
T4A	N0	M0	IIIB
T4B	N0	M0	IIIC
TOUT T	≥ N1	M0	III
TOUT T	TOUT N	M1	IV
Tis	N0	M0	0
T1A	N0	M0	IA
T1B	N0	M0	IB
T2A	N0	M0	IB
T2B	N0	M0	IIA
T3A	N0	M0	IIA
T3B	N0	M0	IIIB
T4A	N0	M0	IIIB
T4B	N0	M0	IIIC
T1A/B	N1A	M0	IIIA
- T2A	- N2B		
T1A/B	N1B/C,	M0	IIIB
- T2A	- N2B		
T0	N1B, N1C	M0	IIIB
T2B - T3A	N1A	M0	IIIB
	- N2B		
T0	N2B,	M0	IIIC
	N2C,		
	N3B, N3C		
T1A - T3A	N2C,	M0	IIIC
	N3A/B/C		
T3B - T4A	TOUT N	M0	IIIC
	≥ N1		
T4B	N1A	M0	IIIC
	- N2C		
T4B	N3A/B/C	M0	IIID
TOUT T	TOUT N	M1	IV

STADIFICATION CLINIQUE

STADIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE

CHANGEMENTS DANS LA STADIFICATION

- IL Y A 4 GROUPES III AU LIEU DE 3
- LE RESTE DE LA STADIFICATION N'A PAS CHANGÉ

Actuellement, il existe un arsenal thérapeutique large pour le traitement du mélanome non résectable ou métastatique (stade IIIc et IV). Chaque dossier est discuté en réunion pluri disciplinaire pour harmoniser la prise en charge.

En cas de mutation activatrice BRAF en position V600, une association anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib) et anti-MEK (cobimetinib, trametinib) ou une immunothérapie par anti-PD-1 est proposée en 1^{ère} ligne. En 2^e ligne l'association anti-BRAF et anti-MEK ou le traitement par anti-PD1 peuvent être proposés. L'utilisation de l'Ipilimumab (anti-CTLA-4) ou de la chimiothérapie peuvent être discutés en 3^e ligne.

En cas d'absence de mutation BRAF : Le traitement par anti-PD-1 (Nivolumab ou Pembrolizumab) est utilisé en 1^e ligne, selon l'AMM. Une association Nivolumab + Ipilimumab peut être proposée en cas de bon état général et d'absence de comorbidité (efficacité démontrée mais au prix d'une toxicité plus importante). L'Ipilimumab est utilisé en 2^e ligne. La chimiothérapie apparaît en 3^e ligne [5].

Les indications de ces immunothérapies ne cessent de s'étendre et sont maintenant validées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les carcinomes à cellules rénales, les lymphomes de Hodgkin, les cancers épidermoïdes de la tête et du cou et les carcinomes urothéliaux [6] [7].

III. Immunologie

A/ Cycle immunitaire anti-tumoral

Le système immunitaire est le mécanisme de défense naturel de l'organisme. Il joue un rôle primordial dans la gestion des maladies cancéreuses.

Le cycle immunitaire se compose de 7 étapes clefs [8]:

- les néo antigènes produits par les cellules tumorales sont libérés et captés par les cellules dendritiques.
- Les cellules dendritiques présentent les antigènes captés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T (via le TCR: *T cell receptor*).
- En réponse aux antigènes tumoraux reconnus comme étrangers, les lymphocytes T cytotoxiques sont activés.
- Les lymphocytes T cytotoxiques activés migrent vers la périphérie de la tumeur.
- Ces lymphocytes pénètrent le microenvironnement tumoral, notamment sous la dépendance de VEGF.
- Via une interaction récepteurs lymphocytaires (TCR)-antigènes, les lymphocytes T activés reconnaissent et se lient aux cellules tumorales.
- Les cellules tumorales cibles sont détruites par apoptose.

Ainsi, chaque étape est cruciale pour que le système immunitaire puisse lutter contre les cellules cancéreuses.

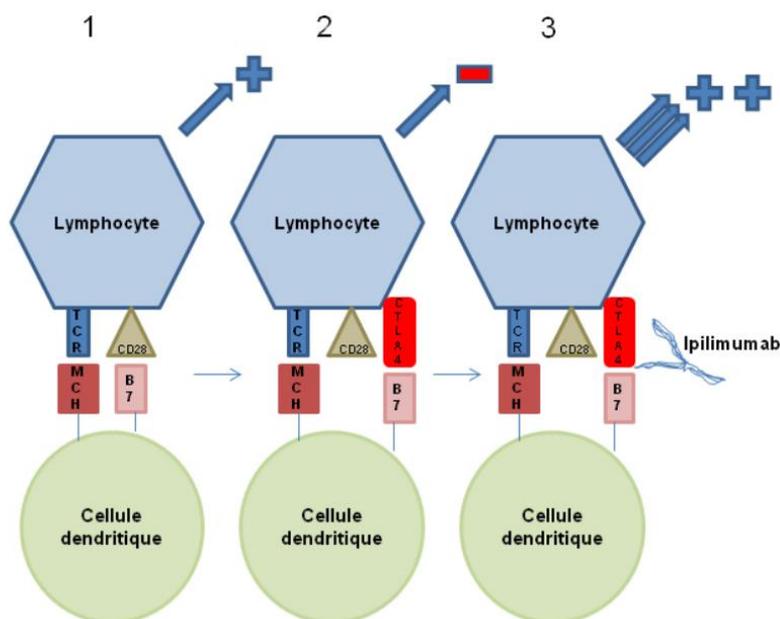
B/ Mécanisme anti-CTLA-4

Lorsque la cellule dendritique (via le CMH) présente les antigènes aux lymphocytes T (via TCR), cela provoque l'expression de la molécule B7 par la cellule dendritique qui va stimuler les lymphocytes T via son interaction avec le récepteur CD28 présent à la surface de ces lymphocytes (figure 1). Ceci provoque un feedback positif qui stimule la prolifération lymphocytaire.

La molécule B7 de la cellule dendritique se fixe également au récepteur CTLA-4, exprimé sur les lymphocytes T, mais les régulent négativement. L'affinité entre la molécule B7 et le récepteur CTLA-4 étant plus forte qu'avec le récepteur CD28, on observe alors une diminution de l'activation lymphocytaire par la cellule dendritique. Ces systèmes de communication modulant l'activation lymphocytaire sont appelés checkpoints immunologiques [9].

L'anticorps anti-CTLA-4, l'ipilimumab, empêche l'interaction entre la molécule B7 et le récepteur CTLA-4, bloquant le frein de la réponse immunitaire.

Figure 1



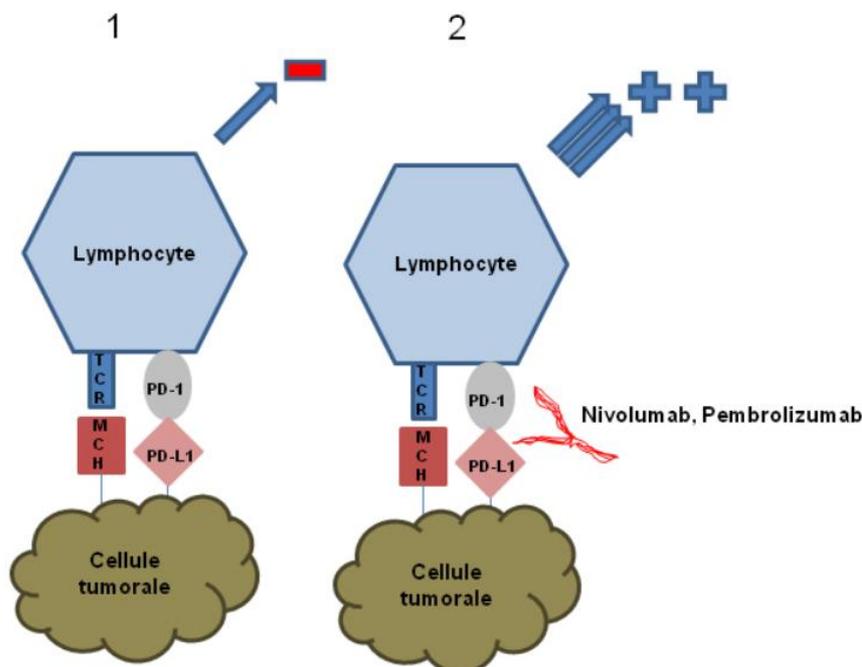
A. Orcurto, *Bases moléculaires de la réponse immunitaire cellulaire contre les tumeurs.*

C/ Mécanisme anti-PD-1

La fixation des lymphocytes T cytotoxiques aux cellules tumorales est l'une des principales étapes contournées par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire, via notamment la liaison PD-1/PD-L1 (figure 2). Elle représente un autre checkpoint immunitaire. En effet, l'interaction entre PD-L1, surexprimé au niveau des cellules tumorales et le récepteur PD-1 de la cellule T, inhibe l'activation cytotoxique de la cellule T.

Les immunothérapies anti-PD-1 telles que le Pembrolizumab et le Nivolumab bloquent l'interaction entre le ligand PD-L1 et son récepteur PD-1, inactivent ce mécanisme d'inhibition et permettent aux lymphocytes T de retrouver la capacité à identifier et détruire les cellules tumorales.

Figure 2



A. Orcurto, *Bases moléculaires de la réponse immunitaire cellulaire contre les tumeurs.*

IV.Effets indésirables liés à l'immunothérapie

A/ Généralités

La stimulation du système immunitaire via ces immunothérapies améliore la survie globale de ces patients, mais peut aussi induire une toxicité immuno-médiée.

La fréquence de ces toxicités diffère selon la molécule anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 et selon la dose administrée. L'activité anti-PD-1 étant principalement dans l'environnement proche de la tumeur, la toxicité liée à l'inhibition de PD-1 est moins fréquente et moins sévère.

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'immunité peuvent être dermatologiques (rash, vitiligo, syndrome de Stevens-Johnson), gastro-intestinaux (diarrhée, colite, pancréatite, hépatite), néphrologiques (néphrites et dysfonction rénale), neurologiques (neuropathie sensitive ou motrice), pulmonaires (pneumopathies inflammatoires), cardiaques (myocardite), ophtalmologiques (uvéites) et endocriniens (hypothyroïdies, hyperthyroïdies, hypophysites, voire insuffisances surrénales [10], et diabète fulminant insulino-prive [11]. Chaque organe peut être affecté. Ces effets indésirables sont classés en grades, de 1 à 5 (du moins au plus sévère, pouvant imposer la suspension voir l'arrêt définitif du traitement).

L'Ipilimumab est souvent associé à l'hypophysite (hypophysite 10 fois plus fréquente sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1) alors que les anti-PD-1 sont plus souvent associés aux dysthyroïdies [12].

Les mécanismes précis de ces toxicités ne sont pas clairement élucidés. La présence d'anticorps anti cellule thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope a été découverte dans le sérum de patients atteints d'hypophysites [13]. Dans un modèle murin, les anticorps anti CTLA4 semblaient déclencher la production d'anticorps anti hypophyse. Une infiltration de cellules mononucléaires a été retrouvée dans la glande pituitaire, mais pas dans les autres organes,

suggérant un mécanisme spécifique. La présence du récepteur CTLA-4 chez la souris et dans les cellules hypophysaires humaines ainsi que le dépôt de C3, C3D et C4D sur les cellules hypophysaires de souris après exposition aux anticorps anti-CTLA-4 suggèrent un rôle pathogène par la voie classique du complément. Un autre mécanisme semblant impliqué correspond à l'activation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par la liaison directe aux cellules hypophysaires [14], [15]. En effet, l'Ipilimumab est une IgG1 tandis que le Pembrolizumab et le Nivolumab sont des IgG4. Les IgG1 sont capables d'activer la voie classique du complément et l'ADCC, alors que la sous classe IgG4 ne le peut pas, et est moins efficace dans l'ADCC. Le rôle de l'expression sur les cellules hypophysaires d'antigènes cibles des anticorps anti-PD-1 reste à évaluer [16].

Deux études ont identifié des personnes atteintes de mutations de la lignée germinale CTLA-4. La majorité de ces patients souffrait de maladies auto-immunes graves, dont beaucoup ressemblaient à des effets indésirables liés aux immunothérapies qui peuvent survenir après un traitement par Ipilimumab (y compris la colite et la thyroïdite auto-immune). Notamment, aucun cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme n'a été signalé chez les 25 individus présentant des mutations CTLA-4. L'absence d'anomalies hypophysaires chez ces personnes confirme l'hypothèse selon laquelle l'expression hypophysaire CTLA-4 est un facteur important qui intervient dans l'hypophysite liée aux immunothérapies [17].

Des facteurs de prédisposition génétique aux hypophysites ont été également suggérés [17]. Un polymorphisme 49A/G de l'exon 1 du gène codant CTLA-4 a été détecté chez deux patients sous Ipilimumab : l'un avait développé une hypophysite auto-immune et l'autre une maladie de Basedow. Le polymorphisme de CTLA4 pourrait être un facteur prédictif de l'hypophysite

secondaire à l'Ipilimumab [16], [18]. Aucune évaluation n'a encore été réalisée sous anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

La prédisposition HLA aux hypophysites auto-immunes semblerait jouer également un rôle dans la survenue des hypophysites liées aux immunothérapies [19].

Une corrélation semble exister entre la survie totale des patients, l'incidence et la sévérité des effets indésirables liés à l'immunité [20].

B/ Hypophysites liées aux immunothérapies

1) Fréquences et délais de survenue

La prévalence des hypophysites induites par immunothérapie varie selon la molécule et la dose administrée (l'hypophysite représente 0,2 à 0,8% des pathologies hypophysaires hors immunothérapie) [17]. Elles semblent également plus fréquentes chez les hommes (77% des cas), de plus de 60 ans [20], [21]. L'hypophysite survient chez 15,6 à 16,1% des hommes contre 3,6 à 8,7% des femmes [20], [22].

Sous Ipilimumab seul, 8% des patients présentent une hypophysite tout grade confondu contre 0,6% sous Nivolumab (dont 0,3% de grades 3 à 5) et 0,7% sous Pembrolizumab tout grade confondu (dont 0,4% de grades 3 à 5) [23].

Il existe aussi une dose-dépendance pour l'Ipilimumab [23]: l'incidence est de 17% à la dose de 10mg/kg vs 13% à la posologie de 5mg/kg et 8% sous 3mg/kg. Par contre il n'a pas été mis en évidence d'effet de dose cumulative de l'Ipilimumab [20].

En cas d'association Ipilimumab / Nivolumab, le taux d'hypophysite s'élève à 7,7% tout grade confondu (dont 1,6% de grades 3 à 5). La sévérité semble plus importante en cas d'association [21], [24] . Enfin lorsque l'Ipilimumab 3 mg/kg est associé à une vaccination (modified HLA-A*0201- restricted peptides), l'incidence s'élève à 9% [23].

Le délai moyen de survenue sous Ipilimumab se situe entre 9 et 10 semaines (4 semaines -19 mois) après le début de l'immunothérapie [25]–[28].

Sous Nivolumab, l'hypophysite survient dans un délai médian de 4,9 mois (4 ;18 semaines) [29].

Sous Pembrolizumab, celle-ci survient entre 1 jour (mais traitement antérieur par Ipilimumab) et 7,2 mois avec une médiane à 3,3 mois [23]. Le début de l'hypophysite est donc plus précoce en cas de combinaison thérapeutique : 30 jours vs 76 jours [30].

2) Diagnostic

Le diagnostic d'hypophysite liée à l'immunothérapie repose sur un ensemble de symptômes, et doit être confirmé par des dosages hormonaux et une IRM. La présentation clinique, biologique et IRM est variable.

La symptomatologie est peu spécifique dans le contexte néoplasique (asthénie). Les symptômes peuvent être plus spécifiques mais rares telles que les céphalées frontales ou rétro-orbitaires [17]. Ils peuvent s'accompagner dans de rares cas de confusion, hallucination, perte de mémoire, irritabilité, insomnie, anorexie, des troubles de la thermorégulation, des troubles érectiles et une baisse de la libido [21].

Les patients peuvent présenter également des hyponatrémies [17]. Dans le travail de Faje [20], 47 à 50% des patients avaient une natrémie comprise entre 113 à 134 mEq/l, plus volontiers chez les patients présentant des métastases cérébrales.

Le diabète insipide et les troubles visuels sont rares. Un seul cas de diabète insipide sous Ipilimumab a été décrit [31].

L'aspect morphologique à l'IRM diffère des hypophysites lymphocytaires, qui se présentent habituellement sous la forme d'une masse souvent triangulaire, à développement intra et extra-sellaire, symétrique dans 66 % des cas, et qui se rehausse de façon homogène après injection de gadolinium. La post-hypophyse garde habituellement son hypersignal physiologique en séquence pondérée en T1. La tige pituitaire est épaissie et déviée dans 56 % des cas [32]. En cas d'hypophysite liée aux immunothérapies, l'IRM peut montrer une augmentation du volume global de l'hypophyse, avec une prise de contraste homogène ou hétérogène dans 60% des cas [22], permettant d'écarter le diagnostic de métastase hypophysaire ; mais peut aussi être normale, n'écarter pas le diagnostic. La tige peut être épaissie. Les anomalies IRM peuvent précéder l'apparition des déficits hormonaux. Ces anomalies peuvent être identifiées à posteriori du diagnostic, après relecture des différents clichés. L'hypertrophie hypophysaire régresse dans 73% des cas [22]. Parfois, une atrophie hypophysaire peut être décrite à distance de l'épisode. En cas d'hypophysite, on propose un contrôle IRM à 3 mois pour ne pas méconnaître l'apparition d'une métastase hypophysaire.

3) Déficits hormonaux et évolution

La fréquence des déficits hormonaux a été étudiée principalement sous Ipilimumab, du fait de la plus faible prévalence de l'hypophysite sous anti-PD-1. Les axes les plus touchés sont les axes thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope. A la phase aiguë, les prévalences des déficits sont de 50 à 73% pour l'axe corticotrope, 86 à 100% des cas pour l'axe thyroïdienne, 85 à 100% des cas pour l'axe gonadotrope, 25% des patients évalués pour l'axe somatotrope [20], [25]. En effet, l'axe somatotrope semble peu touché mais est moins exploré du fait de la contre-indication au traitement par hormone de croissance dans un contexte de néoplasme. Les hyperprolactinémies, modérées, peuvent refléter l'inflammation de la tige (11% des cas selon *Albarell* [25]). On peut observer aussi une diminution de la concentration de prolactine [17], [21]. Un déficit gonadotrope isolé est rare mais peut être observé (1 cas décrit) [25].

Concernant l'évolution des déficits, la récupération des déficits thyroïdienne et gonadotrope est fréquente (dans les mois suivant l'hypophysite), contrairement à la récupération corticotrope qui est exceptionnelle. Au terme du suivi (moyenne 33 mois, [7-53 mois]) il persiste un déficit corticotrope dans 86 à 100% des cas, alors que seuls 13 à 36% des patients conservent un déficit thyroïdienne et 13 à 53% un déficit gonadotrope. 9% des patients conservent une hyperprolactinémie (Dans l'étude *Albarell* [25], 11 patients sur 15 avaient bénéficié de GCFD et 15/25 dans l'étude de *Le Min* [22]). La récupération des déficits corticotrope et gonadotrope survient entre 10 et 15 semaines [22]. Selon *Faje* [20], le pourcentage de patients qui avaient récupéré de leurs déficits était nettement plus faible mais le recul était moins long puisqu'il était en moyenne de 11,5 mois (2,9-35,7). 15 patients sur 17 avaient bénéficié de GCFD après le diagnostic d'hypophysite. En cas d'hyponatrémie, on observe une normalisation dans 92% des cas [22].

4) **Prise en charge de l'hypophysite**

L'apparition d'une insuffisance corticotrope pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, une supplémentation par HYDROCORTISONE doit être instaurée dès le diagnostic. La dose habituellement prescrite est 20 mg/jour répartie en 2 ou 3 prises : lever, midi et 16h ou lever et midi. Le patient doit tripler ses doses en cas de stress ou d'infection. Concernant le déficit thyroïdote, on peut laisser un délai d'observation avant d'instaurer un traitement dans la mesure où la récupération spontanée est possible. Cela reste à discuter si le patient est symptomatique. Le traitement de l'insuffisance gonadotrope peut être discuté ultérieurement si celle-ci persiste en l'absence de contre-indication. Le traitement par hormone de croissance est contre-indiqué dans le contexte de néoplasie.

La récupération des différents axes est imprévisible, nécessitant une surveillance endocrinologique au long court.

Le traitement par glucocorticoïdes hautes doses systématique n'est plus recommandé depuis l'étude de *Le Min* de 2015, face à l'absence de gain sur la fréquence ou le délai de récupération [22]. Il est toutefois à discuter en cas de céphalées intenses, de troubles visuels ou d'hyponatrémie sévère. La survenue d'une hypophysite peut éventuellement induire une suspension de l'immunothérapie (en cas de céphalées intenses ou troubles visuels) mais en aucun cas ne la contre-indique.

5) **Implication dans la pratique courante**

La connaissance des hypophysites induites par immunothérapie est essentielle pour le diagnostic des déficits hormonaux et la mise en place précoce du traitement.

Un bilan hormonal par ACTH, cortisol de 8h, TSH et T4L est généralement réalisé avant chaque administration (ou tous les 2 cycles d'immunothérapie). En cas de signes d'appel, le bilan est réalisé plus précocement. Cependant, les recommandations sur la fréquence des dosages sont en cours d'écriture par la Société Française d'Endocrinologie. En cas de suspicion d'hypophysite, un bilan antehypophysaire doit être réalisé. L'évaluation somatotrope n'est pas recommandée du fait de l'absence d'indication à substituer en hormone de croissance.

La survenue d'une hypophysite peut faire discuter exceptionnellement la suspension de l'immunothérapie (céphalées sévères, troubles visuels) mais ne contre indique pas la poursuite du traitement.

V. Objectif de notre travail

Le rythme de surveillance initial et de suivi en cas d'apparition de déficits hormonaux diffère selon les équipes. Il faut garder à l'esprit le risque d'insuffisance corticotrope qui peut se révéler selon un mode aigu : plusieurs patients ont été hospitalisés en réanimation sur une décompensation corticotrope aiguë inaugurale. L'éducation des patients et le dépistage systématique programmé doivent permettre d'éviter ces hospitalisations en urgence.. L'évolution des déficits hormonaux ainsi que les facteurs de récupération ont été peu étudiés, dans un contexte d'utilisation accrue des immunothérapies.

Les études principales concernant l'Ipilimumab étaient composées de 17 patients avec un suivi médian de 11,5 mois [2,9 ;35,7] pour *Faje* [20], 25 patients avec un suivi de 14,2 mois [9,7 ;18,2] pour *Le Min* [22]; et 15 patients avec un suivi de 33,6 mois [7 ;53,5] pour *Albarel* [25]. Le Nivolumab et le Pembrolizumab n'ont été que peu étudiés avec des délais de suivi médian de 5,5 mois [1,6 ;11] pour le premier et entre 3,3 et 3,7 mois pour le deuxième [21].

A la lumière de ces données, l'objectif principal de notre travail était, en premier lieu, d'identifier les déficits hypophysaires lors de la survenue d'une hypophysite chez les patients traités par Ipilimumab, Pembrolizumab et Nivolumab au CHRU de Lille et d'observer leur évolution au cours du temps. Dans un second temps, nous voulions identifier les éventuels facteurs pouvant favoriser la récupération hormonale.

Matériel et méthode

I. Type d'étude et population initiale

Notre étude a été réalisée rétrospectivement à partir des données issues de la pharmacie centrale du CHRU de Lille, répertoriant les patients ayant bénéficié de l'Ipilimumab, Pembrolizumab et Nivolumab depuis leurs introductions au CHRU de Lille en ATU puis AMM (Ipilimumab depuis juin 2010, Nivolumab depuis octobre 2014 et Pembrolizumab depuis juillet 2014) jusqu'au 17 mai 2017, quelle que soit la raison d'utilisation. La liste répertoriant les patients de dermatologie traités pour des mélanomes inclus dans les protocoles d'essais cliniques étudiant ces 3 molécules a été récupérée le 16 août 2017, permettant de prendre connaissance des différents schémas thérapeutiques.

II. Méthodologie et recueil des informations

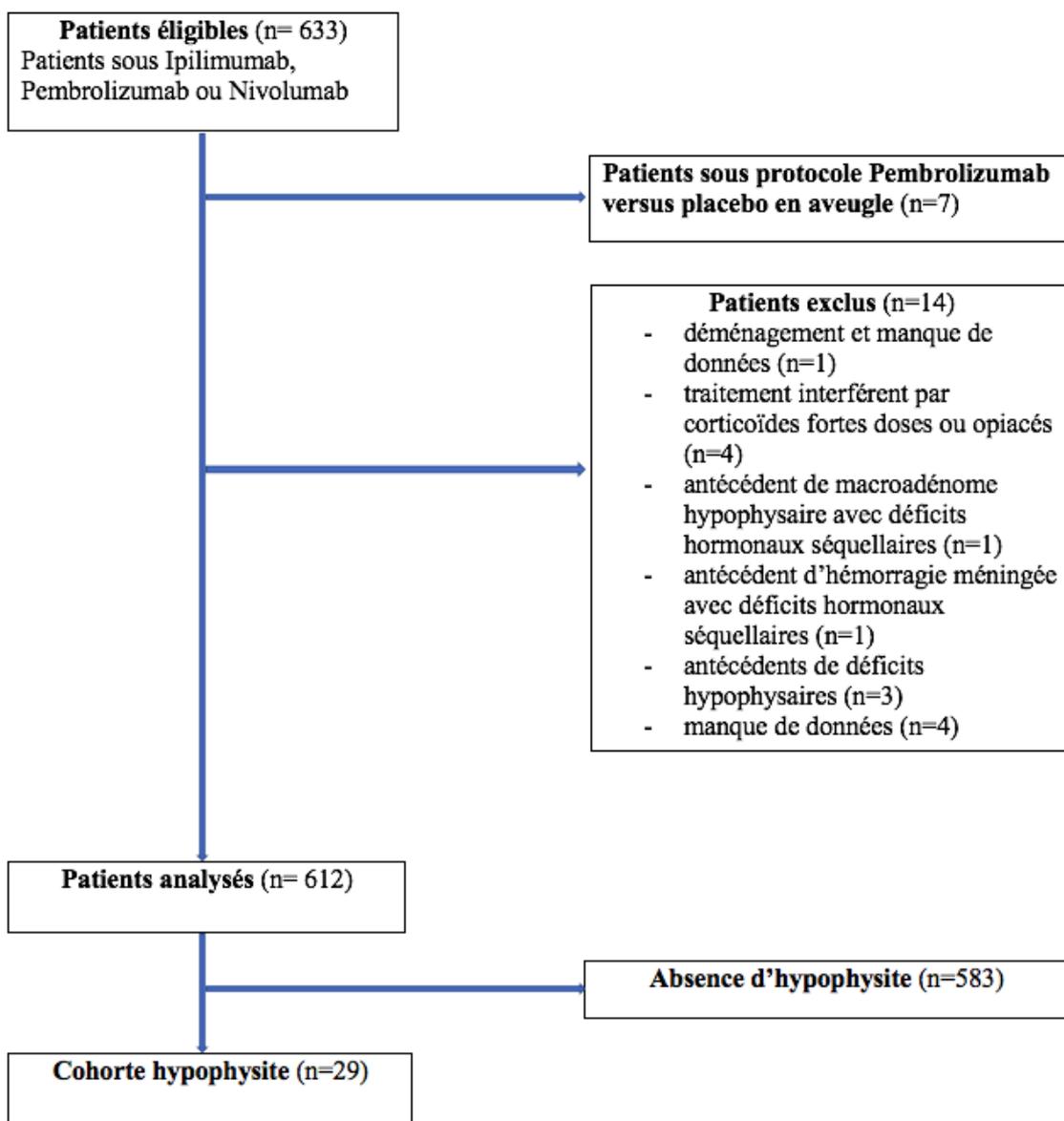
L'accord de la CNIL a été obtenu le 13 novembre 2017.

Les 633 dossiers informatiques des patients ont été étudiés via le logiciel « SILLAGE ». Les bilans biologiques effectués au CHRU de Lille ont été récupérés via le logiciel « MOLIS ».

Parmi ces 633 dossiers, 7 patients avaient été inclus dans un protocole Pembrolizumab versus placebo, dont la levée d'aveugle n'était pas autorisée et ont donc été exclus. 14 dossiers ont également été exclus : 1 dossier était exclu pour manque de données en raison d'un déménagement ; 4 patients présentaient trop de paramètres influençant l'hypophysiogramme :

corticoïdes à fortes doses et/ou opiacés à fortes doses ; 1 patient présentait un antécédent de macro adénome hypophysaire ; 1 autre présentait des séquelles d'hémorragie méningée avec multiples déficits hypophysaires associés. 3 patients présentaient des déficits antérieurs à l'introduction du traitement par immunothérapie, et 4 patients présentaient un dossier avec très peu de données biologiques, ne permettant pas d'être étudié (Figure 3).

Figure 3. Diagramme de flux



On définissait une hypophysite par la survenue d'un ou plusieurs déficits hormonaux après l'introduction de l'immunothérapie. Le diagnostic pouvait être confirmé ou non par une IRM hypophysaire. 29 patients ont présenté une hypophysite.

Le déficit corticotrope était défini par un cortisol de 8h bas en regard d'une ACTH basse ou inadaptée ou une réponse insuffisante à un test de stimulation (préférentiellement l'hypoglycémie insulinique, sinon un test au synacthène low dose). Dans la plupart des cas de notre étude, le diagnostic était posé face à un cortisol et une ACTH effondrés.

Le déficit thyroïdote était défini par une FT4 basse en regard d'une TSH basse ou inadaptée. Le déficit somatotrope était défini par un pic de GH insuffisant au test à l'arginine/GHRH (à interpréter en fonction du BMI) ou d'un pic de GH $<3,3$ ng/mL au test d'hypoglycémie insulinique. Concernant le dosage de l'IGF1 seule : une IGF1 basse était évocateur d'un déficit somatotrope s'il était associé à d'autres déficits hypophysaires, une IGF1 basse isolée en faveur d'une insuffisance somatotrope possible et une IGF1 normale ne permettait aucune conclusion. En effet et de manière générale, une IGF1 normale est retrouvée chez 70% des patients présentant un déficit somatotrope. Le taux d'IGF1 est difficile d'interprétation car il est influencé par divers paramètres, y compris l'état nutritionnel du patient. Ainsi, une baisse de l'IGF1 est un diagnostic de présomption.

Le déficit gonadotrope était défini par une testostérone ou un œstradiol bas, en regard de FSH et LH basses ou inadaptées. La prolactine était mesurée directement.

Les symptômes présentés par les patients en fonction des différents axes atteints étaient répertoriés.

Les données recueillies chez ces patients étaient l'âge, le sexe, le BMI, la présence de tabagisme actif, la notion d'antécédents auto-immun, d'hypothyroïdie, de radiothérapie cérébrale.

Sur le plan oncologique, le type de cancer, la localisation, le stade métastatique selon la classification TNM (M1a : métastases à distances cutanées ou ganglionnaire, M1b : métastases pulmonaires, M1c : autres métastases viscérales pour les mélanomes), (pour le poumon : M1a : nodule(s) tumoral distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux, épanchement pleural (ou péricardique) malin ; M1b : métastase à distance), la présence ou non de métastases cérébrales étaient précisés.

Concernant la thérapeutique, la molécule d'immunothérapie, la dose, le nombre de cures administrées avant la survenue de l'hypophysite et la dose cumulée au diagnostic étaient précisés, ainsi que la présence de traitement antérieur à l'immunothérapie de type interféron, anti-BRAF, anti-MEK ou chimiothérapie.

La survenue de toxicité (classée en grade 1 à 5, du moins au plus sévère) liée à l'immunothérapie autre que l'hypophysite était précisée, ainsi que le délai de survenue depuis la première cure de la molécule. Cette classification semble néanmoins inadaptée pour les effets endocrinologiques liés à l'immunothérapie. En effet, les recommandations d'utilisation de ces molécules préconisent, en cas d'hypophysite grade 2 ou 3, une suspension du traitement, ainsi qu'un arrêt définitif en cas d'hypophysite de grade 4. Une corticothérapie de 1 à 2 mg/kg/j est proposée.

On signalait le résultat d'IRM hypophysaire si celle-ci avait été réalisée.

L'utilisation de corticothérapie forte dose (= dose > à 30 mg d'HYDROCORTISONE ou équivalent) IV ou per os pendant plus d'une semaine après l'apparition d'un déficit hormonal était précisée, de même que la raison de son utilisation, la durée totale d'utilisation et le délai entre l'arrêt des corticoïdes et l'évaluation finale. Le nombre de déficits initiaux et le délai entre l'apparition du premier déficit et l'évaluation finale étaient répertoriés.

La date d'évaluation finale correspondait au bilan hormonal le plus récent. Pour les patients dont nous ne disposions pas de bilans récents, une hospitalisation de jour était programmée pour réévaluation de l'hypophysiogramme. En cas de refus ou d'impossibilité, une ordonnance était envoyée au patient avec son accord pour réaliser les prélèvements en ville. Les différents axes hypophysaires étaient alors réévalués et interprétés selon les mêmes modalités sus citées.

III. Statistiques

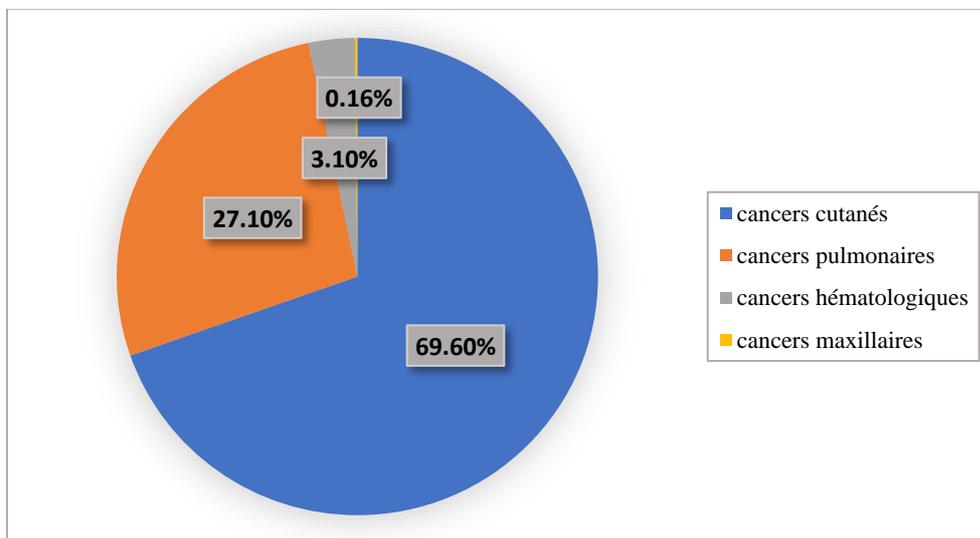
Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartile ainsi qu'en moyenne. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test de Fisher pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

I. Caractéristiques de la cohorte initiale

Notre cohorte initiale était composée de 612 patients ayant reçu une immunothérapie : 356 hommes et 256 femmes. Dans cette cohorte, 69,6% (n=426) présentaient un cancer cutané (mélanome), 27,1% (n=166) un cancer pulmonaire, 3,1% (n=19) une néoplasie hématologique et 1 patient un cancer épidermoïde maxillaire (Figure 4). En effet, le service de dermatologie a été le premier prescripteur d'immunothérapie, expliquant la prépondérance des patients suivis pour mélanome.

Figure 4. Cohorte initiale



Les 612 patients avaient tous reçu au moins une immunothérapie, 99 patients en avaient reçu une deuxième et 11 une troisième.

Au total, 204 patients avaient reçu un traitement par Ipilimumab, 297 patients par Nivolumab, 188 patients par Pembrolizumab, 27 patients par Ipilimumab + Nivolumab en simultané et 6 patients avaient reçu le Nivolumab ou l'Ipilimumab (étude en aveugle).

Les patients ont pu recevoir : Ipilimumab avec dose en aveugle, 3 mg/kg, 10 mg/kg, Nivolumab 3 mg/kg, 1,5 mg/kg, 240mg, 480 mg, Pembrolizumab 2 mg/kg, 10m/kg, 200mg/kg, 200mg, Ipilimumab + Nivolumab (dose en aveugle : 1mg+3mg ou 3mg+1mg), Ipilimumab 3mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg, Nivolumab ou Ipilimumab. (tableau 1)

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte initiale.

Traitement-dose	Nombre de patients	Pourcentage
Ipilimumab 3mg/kg	178	24,65
Ipilimumab 10mg/kg	17	2,35
Nivolumab 3mg/kg	289	40,03
Nivolumab 1,5 mg/kg	1	0,14
Nivolumab 240 mg	2	0,28
Nivolumab 480 mg	5	0,69
Pembrolizumab 2mg/kg	158	21,88
Pembrolizumab 10mg/kg	17	2,35
Pembrolizumab 200 mg	4	0,55
Pembrolizumab 200 mg/kg	9	1,25
Ipilimumab (dose en aveugle: 10mg/kg ou 3 mg/kg)	9	1,25
Ipilimumab 3mg/kg + Nivolumab 1mg/kg	7	0,97
Ipilimumab + Nivolumab (aveugle : 1mg+3mg ou 3mg+1mg)	20	2,77
Nivolumab 3mg/kg ou Ipilimumab 10mg (aveugle)	6	0,83

Le traitement le plus administré était le Nivolumab à dose de 3mg/kg (289 patients), puis l'Ipilimumab à dose de 3mg/kg (178 patients) et le Pembrolizumab à dose de 2 mg/kg (158 patients).

La fréquence de survenue d'une hypophysite était la plus élevée chez les patients ayant reçu l'Ipilimumab + le Nivolumab : 18,1% (2 patients sur 11), puis chez les patients ayant reçu le

Nivolumab précédé d'un traitement par Ipilimumab: 4 patients sur 30 (soit 13,3%). La fréquence de survenue était d'ailleurs plus élevée que chez les patients ayant reçu uniquement le Nivolumab (1,6%). 4,4% des patients (6/136) avaient présenté une hypophysite sous Pembrolizumab seul, contre 5% (1/20) lorsqu'ils avaient bénéficié antérieurement d'Ipilimumab. En cas de traitement par Ipilimumab seul, la fréquence de survenue était de 8,1% (10/122) (l'immunothérapie avait été initiée avant 2015 chez tous les patients traités par Ipilimumab seul, 6 d'entre eux avant 2011). Enfin, lors d'un traitement par Nivolumab précédé d'un traitement par Ipilimumab + Nivolumab, la fréquence de survenue était de 8,3% (1/12). Les détails étaient précisés dans le tableau 2.

Au total, on observe une augmentation du risque d'hypophysite en cas de double immunothérapie, synchrone ou successive (Ipilimumab suivi de Nivolumab > Ipilimumab suivi de Pembrolizumab).

Tableau 2. Fréquence de l'hypophysite selon la molécule.

Traitement	N patients total	N hypophysites
Ipilimumab seul	122	10 (8,1%)
Nivolumab seul	238	4 (1,6%)
Pembrolizumab seul	136	6 (4,4%)
Ipilimumab ou Nivolumab seul	5	1 (20%)
Ipilimumab + Nivolumab seul	11	2 (18,1%)
Ipilimumab puis Nivolumab	30	4 (13,3%)
Ipilimumab puis Pembrolizumab	20	1 (5%)
Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab	12	1 (8,3%)

(Le traitement en gras correspondant au traitement en cours au diagnostic de l'hypophysite)

Concernant la survenue des hypophysites en fonction des doses d'immunothérapie, la fréquence était la plus élevée chez les patients ayant reçu Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab 480 mg (33,3%). La fréquence était plus importante sous 10 mg/kg d'ipilimumab (30,7%) que sous 3mg/kg (6%), comme rapporté dans la littérature. Concernant le Pembrolizumab, l'hypophysite survenait plus souvent à dose de 10 mg/kg (9%) que sous 2mg/kg, précédé ou non d'un

traitement par Ipilimumab à 3 mg/kg (4% et 4,3% respectivement). La dose-dépendance sous Pembrolizumab n'est, elle, pas décrite. Enfin, concernant le traitement par Nivolumab, l'hypophysite était plus fréquente en cas d'association avec l'Ipilimumab (doses en aveugle) (20%) qu'en cas de monothérapie à 3mg/kg (12,1% d'hypophysite en cas de traitement antérieur par Ipilimumab et 1,6% en cas de première ligne d'immunothérapie). Les détails étaient précisés tableau 3.

Tableau 3. Fréquence de l'hypophysite selon le schéma thérapeutique

Traitement	doses	N patients total	N hypophysites
Ipilimumab seul	3 mg/kg	100	6 (6%)
	10 mg/kg	13	4 (30,7%)
Nivolumab seul	3 mg/kg	236	4 (1,6%)
Pembrolizumab seul	2 mg/kg	114	5 (4,3%)
	10 mg/kg	11	1 (9%)
Ipilimumab ou Nivolumab seul	3 mg/kg ou 10 mg	6	1 (16,6%)
Ipilimumab + Nivolumab seul	dose en aveugle	10	2 (20%)
Ipilimumab puis Nivolumab	3 mg/kg puis 3 mg/kg	33	4 (12,1%)
Ipilimumab puis Pembrolizumab	3 mg/kg puis 2 mg/kg	25	1 (4%)
Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab	Dose en aveugle puis 480 mg	3	1 (33,3%)

L'hypophysite est survenue chez 27/426 patients atteints de mélanome (6,3%), et chez 2/166 patients atteints de cancer pulmonaire (1,2%). Il n'y a eu aucune hypophysite pour les autres cancers de notre cohorte. L'hypophysite est survenue chez 4,7% des hommes et 4,6% des femmes. A noter que depuis la fin de l'inclusion de notre étude, un patient suivi pour un Carcinome hépatocellulaire a présenté une hypophysite.

II. Caractéristiques de la cohorte « hypophysite »

Le diagnostic d'hypophysite a donc été posé chez 29 des 612 patients (4,7%). 17 des patients présentant une hypophysite étaient des hommes (58,6%), et 12 étaient des femmes (41,3%), soit un sex ratio de 1,4.

L'âge médian était de 57 ans [47 ;67]. 9 des 29 patients présentaient un tabagisme actif.

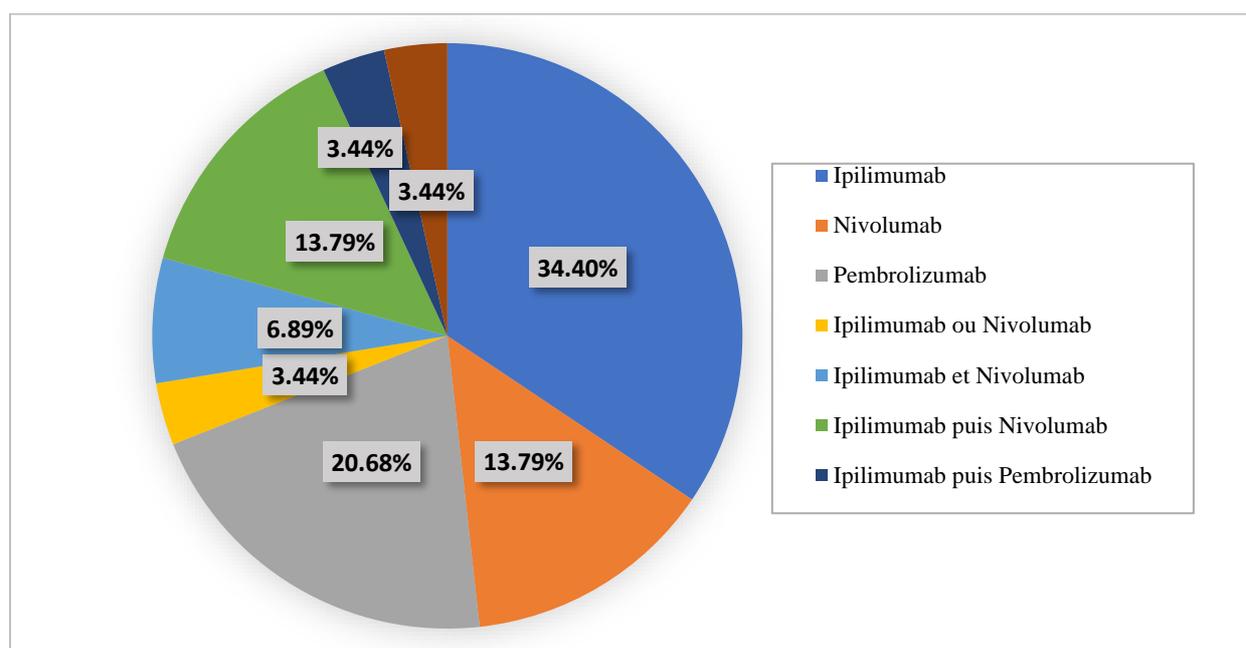
27 patients étaient traités pour un mélanome, 1 pour un carcinome épidermoïde pulmonaire et 1 pour un adénocarcinome pulmonaire. La localisation du cancer primitif chez les patients présentant un mélanome était la tête (cuir chevelu (n=1), la région temporale (n=2), la région jugale (n=1)), le dos (n=6), la région pectorale (n=1), deltoïdienne (n=1), axillaire (n=1), le bras (n=5), la jambe (n=7), le pied (espace inter orteil (n=1), le talon (n=1)).

Concernant les stades, 6 patients étaient classés M0, 5 patients M1a, 4 patients M1b et 14 patients M1c.

Le délai médian de suivi était de 64 semaines [39 ;142], soit 16 mois [9,7 ;35,5]. Le recul maximal était de 432 semaines (soit 108 mois). 7 patients étaient décédés lors du recueil de données (Tableau 5).

10 patients ont présenté une hypophysite sous Ipilimumab, 4 sous Nivolumab seul, 6 sous Pembrolizumab seul, 1 sous Ipilimumab ou Nivolumab seul, 2 sous Ipilimumab + Nivolumab, 4 sous Nivolumab avec un traitement antérieur par Ipilimumab, 1 sous Pembrolizumab avec un traitement antérieur par Ipilimumab, et 1 sous Nivolumab avec un traitement antérieur par Ipilimumab + Nivolumab (figure 5). 3 patients avaient reçu de l'ENDOXAN de manière concomitante à l'immunothérapie : le patient n°9 et n°11 dès la première cure d'immunothérapie, et le patient n°16 dès la 3^e cure.

Figure 5. Schéma thérapeutique de la cohorte « Hypophysite ».



7 patients avaient bénéficié de radiothérapie cérébrale (6 par gamma-knife et 1 par radiothérapie toto-cérébrale pour métastases cérébrales) avant le diagnostic d'hypophysite et 11 présentaient des métastases cérébrales au diagnostic (tableau 4).

L'ensemble des caractéristiques de ces patients sont représentés dans le tableau 5.

Tableau 4. Fréquence des métastases cérébrales selon le schéma thérapeutique.

Traitement	Patients avec métastases cérébrales
Ipilimumab seul	3/10 (30%)
Nivolumab seul	2/4 (50%)
Pembrolizumab seul	3/6 (50%)
Ipilimumab ou Nivolumab seul	0/1 (0%)
Ipilimumab + Nivolumab seul	1/2 (50%)
Ipilimumab puis Nivolumab	2/4 (50%)
Ipilimumab puis Pembrolizumab	0/1 (0%)
Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab	0/1 (0%)

Tableau 5. Caractéristiques des patients présentant une hypophysite.

Patients	Age (années)	sexe	Tabagisme actif	Cancer	Stade	Traitement	Traitement antérieur	Métastases cérébrales	Radiothérapie cérébrale
1	35	H	Oui	M	M1c	Pemb 2mg/kg x48	BRAF	N	N
2	73	F		M	M1c	Ipi 3mg/kg x4	ITF	Oui	Oui (G-K)
3	59	F	N	M	M1a	Ipi 10mg/kg x16		N	N
4	64	H	N	M	M0	Ipi 10mg/kg x4		N	N
5	47	F		M	M1c	Nivo 3mg/kg x69	BRAF Ipili (3mg/kg) ITF	Oui	N
6	60	F	Oui	C.E	M0	Nivo 3mg/kg x7	CHIMIO	N	N
7	65	H	N	M	M1c	Nivo 3mg/kg x71	IPILI (3mg/kg)	N	N
8	47	H	Oui	M	M1c	Pemb 2mg/kg x42		Oui	Oui (G-K)
9	31	H	Oui	M	M1c	Nivo 3mg/kg x82	CHIMIO BRAF Ipili (3mg/kg)	Oui	Oui (G-K)
10	53	F	N	M	M1a	Pemb 2mg/kg x12	BRAF MEK	N	N
11	43	F		M	M1c	Ipi 3mg/kg x3	CHIMIO	Oui	N
12	58	F	Oui	M	M0	Nivo 3mg/kg x25	MEK BRAF Ipili (3 mg/kg)	N	N
13	57	F	N	M	M1c	Pemb 10mg/kg x27	ITF	N	N
14	68	H	N	M	M1c	Nivo 3mg/kg x37		Oui	Oui (G-K)
15	76	H	N	M	M0	Ipi 3mg/kg x4		N	N
16	56	H	N	M	M1a	Ipi 3mg/kg x4	ITF CHIMIO	N	N
17	37	F	Oui	M	M1c	Ipi+Nivo X4		Oui	N
18	70	F		M	M1b	Nivo 480mg x1	Ipili+Nivo (dose en aveugle)	N	N
19	54	H	Oui	M	M1c	Ipi 3mg/kg x3		N	N
20	58	H	Oui	A.P	M1c	Nivo 3mg/kg x15	CHIMIO	Oui	Oui (T-C)
21	48	H	Oui	M	M0	Ipi 10mg/kg x3		N	N
22	48	F	N	M	M1b	Ipi+Nivo x4	ITF	N	N
23	38	H	N	M	M1c	Ipi 3mg/kg x4	CHIMIO	Oui	N
24	70	H	N	M	M1b	Pemb 2mg/kg x41	BRAF	Oui	Oui (G-K)
25	68	H	N	M	M1a	Ipi 10mg/kg x3		N	N
26	85	H		M	M1b	Nivo 3mg/kg x30	BRAF CHIMIO BRAF MEK	N	N
27	37	F	N	M	M1c	Pemb 2mg/kg x8	ITF BRAF MEK	Oui	Oui (G-K)
28	67	H	N	M	M1a	Pemb 2mg/kg x36	ITF Ipili(3mg/kg)	N	N
29	29	H		M	M0	Ipi ou Nivo		N	N

Abréviations : M :mélanome ; C.E : carcinome épidermoïde pulmonaire ; A.P : adénocarcinome pulmonaire ; ITF : interféron ; G-K= gamma-knife ; T-C= radiothérapie toto-cérébral.

III. Évaluation initiale

A. Symptômes et déficits

Au diagnostic, les symptômes les plus fréquents étaient l’asthénie (n=16), les céphalées (n=6) et les nausées/vomissements (n=6). Une patiente avait présenté un choc hypovolémique au diagnostic sur insuffisance corticotrope aiguë. Cette patiente bénéficiait d’un suivi étroit puisqu’elle participait à un protocole de recherche en aveugle. Elle présentait depuis 10 jours des vomissements, diarrhées ainsi qu’un anorexie dans un contexte d’altération de l’état général

à domicile mais n'a été hospitalisée qu'après un malaise. Aucun patient ne rapportait de syndrome polyuro-polydipsique. Les différents symptômes sont détaillés dans le tableau 6.

L'évaluation initiale a montré un déficit corticotrope chez 28 des 29 patients (96,5%). A noter qu'on ne pouvait pas conclure pour le dernier patient car un traitement par corticoïdes fortes doses avait été instauré juste avant le diagnostic et la réalisation des dosages hormonaux. 12 patients présentaient un déficit thyroïdote sur 25 patients évalués (48%), 4 patients sur 21 un déficit gonadotrope (19%), 6 patients sur 19 un déficit somatotrope (8 tests dynamiques et 11 IGF1 seul) soit 31%, 2 patients sur 19 testés avaient une prolactine basse (10,5%), 4 patients une prolactine haute (21%). Aucun patient n'a présenté de diabète insipide (tableau 6).

Tableau 6. Symptômes et déficits initiaux

Patients	Symptômes	Déficit initiaux	Délai : 1ere cure immunothérapie - diagnostic Hypophysite (semaines/n° de cure)
1	Asthénie	C S	82,4/27
2	asymptomatique	C T	6/2
3	Asthénie, Céphalées, Perte de poids	C T	6/2
4	Asthénie, AEG	C T G	12/4
5	asymptomatique	C S	3,4/1
6	Asthénie, AEG, Arthromyalgies, Hypoglycémie	C T S	21/7
7	Asthénie, Perte de poids, N/V, Troubles de concentration et mémoire, Frilosité	C T	3,8/2
8	Asthénie, Arthromyalgies	C	17,8/6
9	asymptomatique	C	11,2/5
10	asymptomatique	C	24,2/8
11	asymptomatique	C	6,14/2
12	asymptomatique	C	8,4/4
13	asymptomatique	C T	13,2/4
14	asymptomatique	C S	30,1/15
15	Asthénie, Frilosité, Constipation, Baisse de libido	C T S G L	6,5/2
16	Asthénie, Céphalées, Flou visuel, Frilosité, Constipation	C T	12/3
17	Asthénie, N/V	C	11,8/4
18	AEG, Choc hypovolémique, N/V, Diarrhées	C	4/1
19	asymptomatique	C	3/1
20	AEG, Asthénie	C	4/2
21	Asthénie, Céphalées, Troubles érectiles	C T G	6,4/2
22	Asthénie, Constipation, Photo-phonophobie, N/V	C	12/4
23	asymptomatique	C	17/4
24	Céphalées, N/V, Photo-phonophobie	C	25,5/9
25	Céphalées, Flou visuel	T G L	9,8/3
26	asymptomatique	C	22,2/11
27	Asthénie	C T	3/1
28	Asthénie, AEG	C T	9/3
29	Asthénie, Céphalées, Flou visuel, N/V	C S	50/.

Abréviations : N/V : nausées/vomissements

Le délai de survenue d'hypophysite variait selon le schéma thérapeutique (tableau 7).

Le délai médian était de 6,3 semaines [6,0 ;10,6] sous Ipilimumab 3 mg/kg et 8,1 semaines [6,3 ;10,3] sous 10 mg/kg. Pour les patients dont l'hypophysite survenait sous Pembrolizumab seul, le délai médian était plus long que sous Ipilimumab (24,2 semaines [17,8 ;25,5] sous 2 mg/kg et 13,2 semaines sous 10 mg/kg). Sous Nivolumab, le délai médian était de 21,6 semaines [16,7 ;24,1]. La survenue de l'hypophysite était plus précoce chez les patients qui avait bénéficié d'une immunothérapie antérieure (6,1 semaines [3,7 ;9,1] pour Ipilimumab puis Nivolumab, 9 semaines pour Ipilimumab puis Pembrolizumab, 4 semaines pour Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab).

Tableau 7. Caractéristiques de survenue des hypophysites selon le schéma thérapeutique.

Traitement	doses	N hypophysites	Nombre médian de cures avant hypophysite [IQR]	Délai médian de survenue d'hypophysite (en semaines) [IQR]
Ipilimumab seul	3 mg/kg	6	2 [2 ;2,7]	6,3 [6,0 ;10,6]
	10 mg/kg	4	2,5 [2 ;3,2]	8,1 [6,3 ;10,3]
Nivolumab seul	3 mg/kg	4	9 [5,7 ;12]	21,6 [16,7 ;24,1]
Pembrolizumab seul	2 mg/kg	5	8 [6 ;9]	24,2 [17,8 ;25,5]
	10 mg/kg	1	4	13,2
Ipilimumab ou Nivolumab seul	3 mg/kg ou 10 mg	1	-	50
Ipilimumab + Nivolumab seul	dose en aveugle	2	4	11,9 [11,8 ;11,9]
Ipilimumab puis Nivolumab	3 mg/kg puis 3 mg/kg	4	3 [1,7 ;4,2]	6,1 [3,7 ;9,1]
Ipilimumab puis Pembrolizumab	3 mg/kg puis 2 mg/kg	1	3	9
Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab	Dose en aveugle puis 480 mg	1	1	4

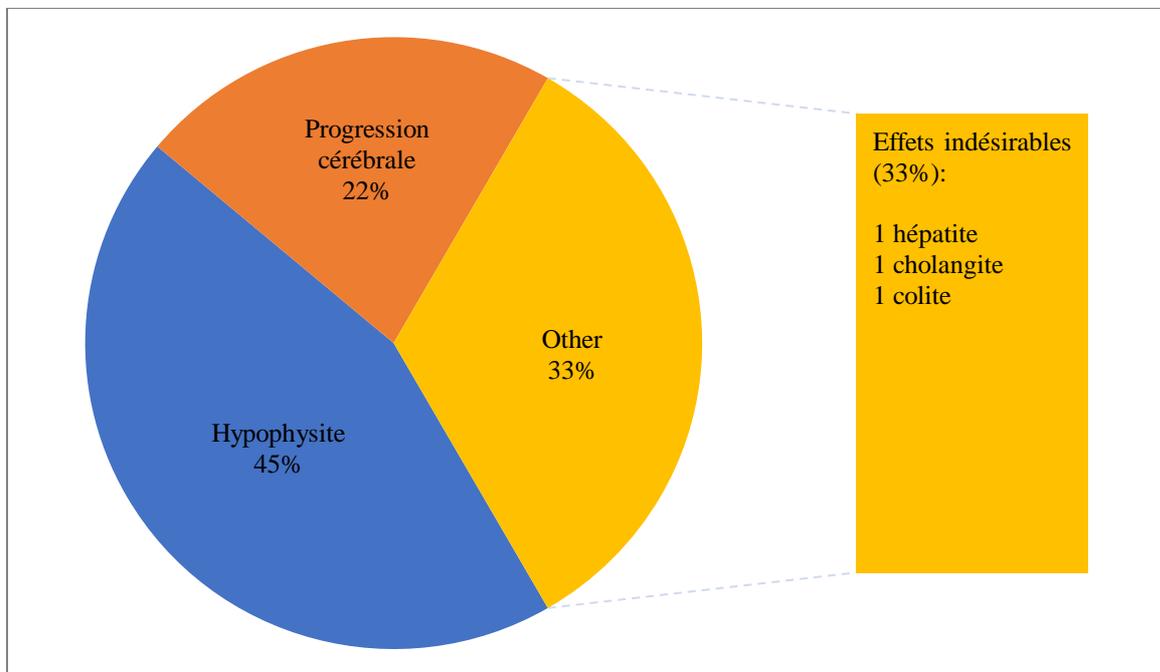
(Le traitement en gras correspond à celui en cours lors de la survenue de l'hypophysite)

B. Glucocorticoïdes

9 des 29 patients ont bénéficié d'un traitement par glucocorticoïde forte dose (GCFD) entre le diagnostic et l'évaluation finale (dont 8/8 patients testés présentaient un déficit corticotrope, 8/9 un déficit thyroïdote, 1/1 un déficit somatotrope, 3/4 un déficit gonadotrope, et 1/5 une prolactine basse).

Les causes de traitement par corticoïdes étaient : la survenue d'hypophysite pour 4 des patients (patients n° 3, 16, 21 et 23, traités entre 2009 et 2011) (l'utilisation des GCFD n'était plus recommandée de manière systématique depuis le travail de *Le Min* en 2015), la progression de métastases cérébrales pour 2 patients (patients n° 2 et 27, traités en 2012 et 2016), la survenue d'effets indésirables liés à l'immunothérapie pour 3 patients : une hépatite aiguë (patient n° 4), une cholangite (patient n° 6) et une colite (patient n° 25). (Figure 6)

Figure 6. Utilisation des glucocorticoïdes fortes doses



La durée moyenne du traitement par GCFD était 23,3 semaines (5,7-43,8). 4 des patients étaient encore sous GCFD le jour de l'évaluation finale et 5 l'avaient interrompu (avec un délai compris entre 32,8 et 394 semaines). (tableau 8)

Tableau 8. Glucocorticoïdes

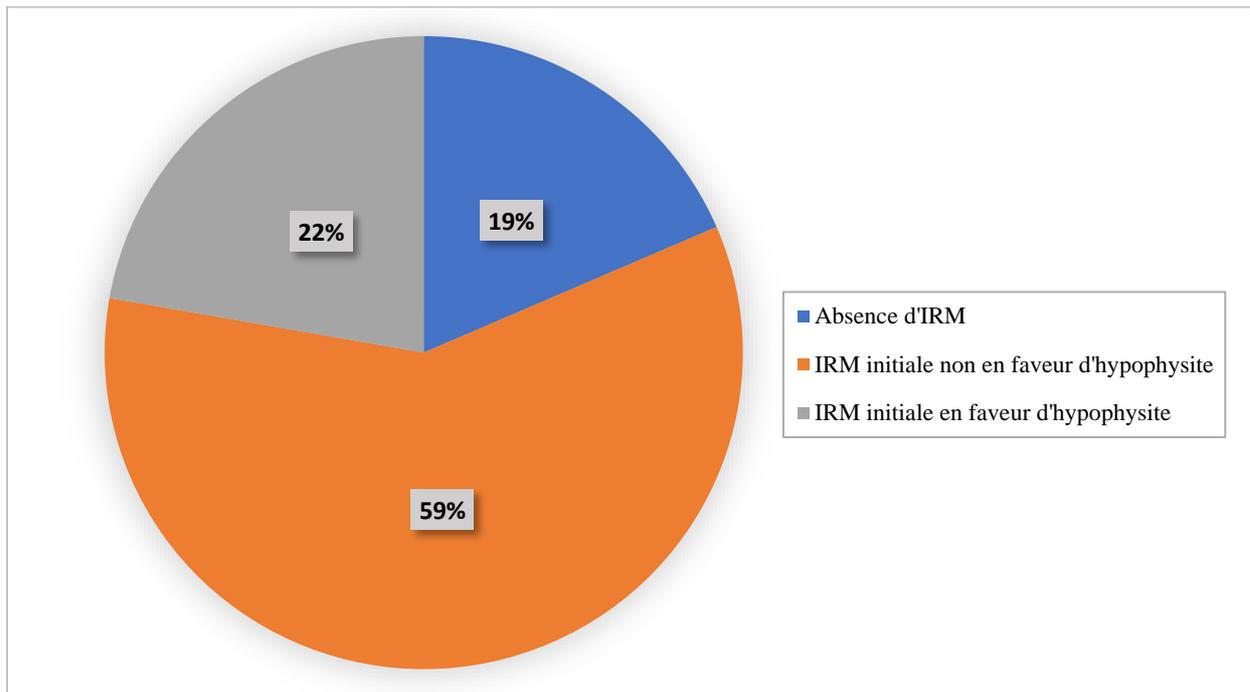
Patients	Durée GCFD (en semaines)	Délai : arrêt GCFD - évaluation finale (en semaines)
2	43,8	Pas d'arrêt
3	5,7	271,4
4	33,7	394
6	29,5	32,8
16	7	Pas d'arrêt
21	14	57,1
23	10,7	Pas d'arrêt
25	26	53
27	39	Pas d'arrêt

C. Imagerie

Concernant l'imagerie, le délai moyen de réalisation d'une IRM cérébrale ou hypophysaire était de 26,1 jours (avec un minimum de 1 jours et un maximum de 189 jours). Le délai moyen entre la réalisation de la 1^{ère} et de la 2^e IRM était de 17 semaines (8jours-37semaines). Un seul patient avait bénéficié d'une 3^e IRM à 29 semaines de la précédente.

Parmi les 29 patients, 5 n'avaient pas bénéficié d'imagerie cérébrale, 16 patients avaient une IRM initiale qui ne mettait pas en évidence d'hypophysite et 6 patients avaient une IRM en faveur d'une hypophysite (figure 7).

Figure 7. IRM initiale



Parmi les patients avec IRM initiale normale (n=16), 2 d'entre eux avaient eu une 2^e IRM (à 15 semaines de la précédente) qui montraient une régression du volume de la glande, soit en faveur d'une hypophysite en régression.

3 des 6 patients avec IRM initiale en faveur d'hypophysite avaient eu une 2^e IRM : une IRM s'était normalisée, et 2 IRM retrouvaient une diminution de l'hypertrophie hypophysaire. Les caractéristiques de nos patients sont détaillés dans la tableau 8.

Un patient avait une IRM initiale ne réunissant pas tous les arguments pour une hypophysite. La 2^e IRM de ce patient était stable.

Un patient présentait un épaississement de la tige compatible avec une infiltration secondaire ou une hypophysite à l'IRM initiale, la 2^e IRM réalisée était en faveur d'une régression d'hypophysite. Une 3^e IRM réalisée retrouvait une hypophyse normale.

Parmi les 3 patients qui présentaient un flou visuel au diagnostic, 1 patient avait une IRM non en faveur d'une hypophysite, et 2 patients présentaient une hypophysite morphologique sans

atteinte du chiasma optique pour l'un d'eux (absence de compte rendu détaillé de l'IRM pour l'autre patient).

Le suivi IRM est détaillé pour chaque patient dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques IRM

Patients	Première IRM/ délai de réalisation depuis le diagnostic d'hypophysite	2^e IRM/ délai entre 1^{ere} et 2^e IRM	3^e IRM/ délai entre 2^e et 3^e IRM
1	Non		
2	morphologie hypophysaire normale/ 4 j		
3	Non		
4	morphologie hypophysaire normale/ 13 j	Diminution volume hypophyse/ 15 sem	
5	Hypophysite/ 9 jours		
6	morphologie hypophysaire normale/ 4 j		
7	Bord sup concave vers le haut avec discret épaissement de la tige (tous arguments non réunis)/ 56 j	Persistance aspect concave, tige stable/ 30 sem	
8	morphologie hypophysaire normale/ 2 j	morphologie hypophysaire normale/ 15 sem	
9	morphologie hypophysaire normale/ 1 j		
10	morphologie hypophysaire normale/ 30 j		
11	Non		
12	morphologie hypophysaire normale/ 21 j		
13	morphologie hypophysaire normale/ 77 j		
14	morphologie hypophysaire normale/ 26 j		
15	Hypophysite/ 52 j	Normalisation de l'IRM/ 19,6 sem	
16	Hypophysite (intégrité chiasma)/ 7 j	Diminution hypertrophie hypophysaire/ 8 j	
17	Épaississement tige (infiltration 2 ^r ? hypophysite ?)/ 1 j	Régression épaissement tige et du bombement hypophysaire/ 28 j	morphologie hypophysaire normale/ 29 sem
18	morphologie hypophysaire normale/ 37 j		
19	Non		
20	morphologie hypophysaire normale/ 35 j		
21	Hypophysite/ 4 j		
22	Hypophysite/ 1 j	Diminution taille hypophyse/ 37 sem	
23	morphologie hypophysaire normale/ 7 j		
24	morphologie hypophysaire normale/ 1 j	morphologie hypophysaire normale/ 17 sem	
25	Hypophysite/ dans le mois		
26	Non		
27	morphologie hypophysaire normale/ 189 j		
28	morphologie hypophysaire normale/ 2 j	Régression volume hypophyse/ 15,1 sem	
29	morphologie hypophysaire normale/ 21 j		

IV. Évaluation finale

A. Toxicités et devenir des patients

Le délai de suivi médian était de 64 semaines [39 ;142] (soit 16 mois [9,7 ;35,5]), mais variait selon le schéma thérapeutique, avec un minimum de 3 semaines et un maximal de 432 semaines. (tableau 9)

Tableau 9. Délai de suivi selon le schéma thérapeutique.

Traitement	n	Délai de suivi minimal	Délai de suivi maximal
Ipilimumab seul	10	3	432
Nivolumab seul	4	32,1	63,5
Pembrolizumab seul	6	39	186
Ipilimumab ou Nivolumab seul	1	65	
Ipilimumab + Nivolumab seul	2	33,1	62,8
Ipilimumab puis Nivolumab	4	139,1	155,8
Ipilimumab puis Pembrolizumab	1	122,1	
Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab	1	32,4	

7 patients sont décédés de l'évolution de la maladie, dont 2 avaient présenté des toxicités (autre qu'une hypophysite) grade III-IV. 14 ont présenté des effets indésirables liés à l'immunothérapie : 5 de grade III-IV (2 colites aiguës, 1 hépatite aiguë, 1 cholangite, 1 pancréatite aiguë Balthazar C) avec un délai médian de survenue de 12 semaines [9,8 ;12], et 9 de grade I-II (5 dysthyroïdies, 1 insuffisance rénale aiguë, 1 pneumopathie interstitielle diffuse, 1 augmentation de la bilirubine et 1 exacerbation de psoriasis) avec un délai médian de 14 semaines [8,4 ;39,2]. Les effets indésirables de grade III-IV survenaient principalement sous Ipilimumab (1 patient sous Ipilimumab 3 mg/kg, 2 patients sous Ipilimumab 10 mg/kg, 1 patient sous Ipilimumab + Nivolumab et 1 patient sous Nivolumab 3 mg/kg).

A l'évaluation finale, 10 patients poursuivaient l'immunothérapie en lien avec l'hypophysite, et 19 patients l'avaient arrêtée (1 arrêt en lien avec l'hypophysite): 12 pour progression de la maladie, 3 pour rémission, 3 pour effets secondaires liés à l'immunothérapie et rémission (dont 1 présentant un choc hypovolémique en lien avec une insuffisance corticotrope suivi d'un choc hémorragique sur hématome du psoas), et 1 pour effets secondaires liés à l'immunothérapie.(tableau 10)

Tableau 10. Évolution des patients présentant une hypophysite

Patients	GCFD	Délai suivi (en semaines)	Toxicité / délai depuis intro immunothérapie (semaines)	Immunothérapie poursuivie / délai d'arrêt (en semaines) / cause arrêt
1	N	64	Non	Oui
2	Oui	+ 43,8	Non	Non/ 41/ progression
3	Oui	346,8	Non	Non/ 194,4/ rémission
4	Oui	432	Hépatite/12	Non/ 435/ E.I (hépatite) + rémission
5	N	139,1	Exacerbation de psoriasis/10	Oui
6	Oui	62,4	Cholangite/12	Non/ 69,2/ E.I (cholangite)
7	N	154	Pancréatite/6,5	Oui
8	N	142	Non	Oui
9	N	155,8	Non	Oui
10	N	60,7	Non	Non/ progression
11	N	+ 3	Non	Oui
12	N	140,8	Dysthyroïdie/8,4	Non/ 98,2/ progression
13	N	186	Dysthyroïdie/3,5	Oui
14	N	63,5	Insuffisance rénale/78,2	Non/ 17,5/ E.I (insuffisance rénale) + rémission
15	N	145	Pneumopathie Interstitielle Diffuse/90	Non/ 142,2/ progression
16	Oui	+ 7	Colite/19	Non/ 7/ progression
17	N	33,1	Dysthyroïdie/6	Non/ 35/ progression
18	N	32,4	Dysthyroïdie/14	Non/ 36,7/ E.I (choc hypovolémique)+ rémission
19	N	164,8	Dysthyroïdie/23	Non/ 159,7/ progression
20	N	32,1	Non	Oui
21	Oui	+ 72,8	Non	Non/ 72,8/ progression
22	N	66	Non	Non/ 58,7/ progression
23	Oui	+ 10,7	Non	Non/ 18,7/ progression
24	N	100,3	Non	Oui
25	Oui	+ 55	Colite/9,8	Non/ 58,7/ E.I (colite) + progression
26	N	38,5	Non	Oui
27	Oui	+ 39	Non	Non/ 8,5/ progression
28	N	122,1	Augmentation de bilirubine/39,2	Non/ 15/ rémission
29	N	65	Non	Non/ 65/ rémission

Abréviations : Délai suivi : Délai entre la survenue du premier déficit et l'évaluation finale ; + : décès ; E.I : Effets Indésirables.

B. Axe Corticotrope

Concernant l'axe corticotrope (tableau 10) : parmi les 28 patients présentant un déficit corticotrope initial, 3 ont récupéré leur fonction corticotrope (soit 10,7%), 21 n'ont pas récupéré (75%). 8 des 28 patients avaient reçu des corticoïdes fortes doses; 4 patients étaient toujours sous GCFD à l'évaluation finale, la fonction corticotrope ne pouvait donc pas être testée, ne permettant pas de conclure sur l'axe corticotrope. Parmi les 3 patients ayant récupéré leur fonction corticotrope, 1 avait bénéficié de GCFD.

Tableau 10. Évolution de l'axe corticotrope

Patients	GCFD	Déficit corticotrope initial	Évaluation corticotrope finale
1	N	Oui	Récupération - 25,5 semaines
2	Oui	Oui	Sous GCFD
3	Oui	Oui	Récupération – 76,8 semaines
4	Oui	Oui	déficit
5	N	Oui	déficit
6	Oui	Oui	déficit
7	N	Oui	déficit
8	N	Oui	déficit
9	N	Oui	déficit
10	N	Oui	déficit
11	N	Oui	déficit
12	N	Oui	déficit
13	N	Oui	déficit
14	N	Oui	déficit
15	N	Oui	déficit
16	Oui	Oui	Sous GCFD
17	N	Oui	déficit
18	N	Oui	déficit
19	N	Oui	déficit
20	N	Oui	déficit
21	Oui	Oui	déficit
22	N	Oui	déficit
23	Oui	Oui	Sous GCFD
24	N	Oui	déficit
25	Oui	Non évaluable	
26	N	Oui	Récupération – 38,5 semaines
27	Oui	Oui	Sous GCFD
28	N	Oui	déficit
29	N	Oui	déficit

C. Axe Thyroïdote

Concernant l'axe thyroïdote, 12 patients présentaient un déficit initial sur 25 patients testés. Parmi les 12 patients avec déficit thyroïdote initial, 7 patients ont récupéré leur fonction thyroïdote (58,3%), 2 n'ont pas récupéré leur fonction (patient n° 7 et 27), et on ne pouvait pas conclure pour 3 patients car il n'y avait pas eu de tentative d'arrêt du LEVOTHYROX. Le délai médian de récupération était de 55 semaines [23,7 ;76,8].

Tableau 11. Évolution de l'axe thyroïdote

Patients	GCFD	Déficit thyroïdote initial	Évaluation thyroïdote finale
2	Oui	Oui	Récupération – 43,8 semaines
3	Oui	Oui	Récupération - 76,8 semaines
4	Oui	Oui	Récupération – 23,7 semaines
6	Oui	Oui	Pas de conclusion
7	Non	Oui	Déficit
13	Non	Oui	Pas de conclusion
15	Non	Oui	Pas de conclusion
16	Oui	Oui	Récupération – 7 semaines
21	Oui	Oui	Récupération – 72,8 semaines
25	Oui	Oui	Récupération – 55 semaines
27	Oui	Oui	Déficit
28	Non	Oui	Récupération – 91,1 semaines

D. Axe somatotrope

Concernant l'axe somatotrope, 6 patients présentaient un déficit initial sur 19 patients testés. Parmi les 6 patients avec déficit initial, 1 patient a récupéré dans un délai de 21 semaines, 4 présentaient un déficit somatotrope persistant, et on ne pouvait pas conclure chez un patient car seul l'IGF1 avait été dosée et était normale. Deux patients, qui présentaient une fonction

somatotrope normale au diagnostic d'hypophysite, présentaient un déficit à l'évaluation finale (tableau 12).

Tableau 12. Évolution de l'axe somatotrope

Patients	GCFD	Déficit somatotrope initial	Évaluation somatotrope finale
1	Non	Oui	Pas de conclusion
5	Non	Oui	Déficit
6	Oui	Oui	Déficit
14	Non	Oui	Déficit
15	Non	Oui	Déficit
17	Non	Non	Déficit
24	Non	Non	Déficit
29	Non	Oui	Récupération – 21,2 semaines

E. Axe gonadotrope

Concernant l'axe gonadotrope, 4 patients présentaient un déficit gonadotrope initial sur 21 patients testés. Parmi les 4 patients avec déficit initial, 3 ont récupéré leur fonction gonadotrope (75%). Le délai médian de récupération gonadotrope était de 14 semaines [2,8 ;15,4]. Nous avons observé un déficit gonadotrope lors de l'évaluation finale chez un des patients non dépistés initialement (tableau 13).

Tableau 13. Évolution de l'axe gonadotrope

Patients	GCFD	Déficit gonadotrope initial	Évaluation gonadotrope finale
4	Oui	Oui	Récupération – 15,4 semaines
15	Non	Oui	déficit
19	Non		déficit
21	Oui	Oui	Récupération – 2,8 semaines
25	Oui	Oui	Récupération – 14 semaines

F. Axe lactotrope

Concernant l'axe lactotrope, 2 patients présentaient un déficit lactotrope initial sur 19 patients testés. Parmi les 2 patients avec prolactine basse au diagnostic, 1 patient l'avait normalisée à l'évaluation finale dans un délai de 36 semaines, 1 patient gardait une prolactine basse. 3 des 4 patients avec prolactine initialement haute avaient normalisé ses taux, 1 patient n'avait pas été réévalué. Un des patients, qui avait une prolactine normale initialement, avait une prolactine haute à l'évaluation finale. Un des patients non testés initialement avait une prolactine basse à l'évaluation finale.

L'ensemble des différents bilans hormonaux est présenté dans le tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14. Evaluation globale des déficits

Patients	GCFD	Évaluation initiale		Évaluation finale	
		Axes déficitaires	Axes non déficitaires	Axes déficitaires	Axes non déficitaires / délais si récupération (en semaines)
1	N	C S	T G L		C/25,5 T G L
2	Oui	C T			T/43,8 P
3	Oui	C T			C/76,8 T/76,8 L
4	Oui	C T G		C	T/23,7 G/15,4 L
5	N	C S		C S L	
6	Oui	C T S	G L	C S	G L
7	N	C T	G L	C T	G
8	N	C	T G L	C	T G L
9	N	C	T G	C	T S G
10	N	C	G L	C	G P
11	N	C		C	
12	N	C	T G	C	T G L
13	N	C T	G L	C	S G L
14	N	C S	T G L	C S	T G L
15	N	C T S G L		C S G L	
16	Oui	C T	L		T/7 L
17	N	C	T S G L	C S	T L
18	N	C	G L	C	G L
19	N	C		C G	L
20	N	C	T G L	C	T
21	Oui	C T G	L	C	T/72,8 G/2,8
22	N	C	S G L	C	S G L
23	Oui	C	T L		T L
24	N	C	T S G L	C S	T G L
25	Oui	T G L			T/55 G/14 L/36
26	N	C	T G		C/38,5 T
27	Oui	C T		T	S L
28	N	C T	S G L	C	S G L T/91,1
29	N	C S	T G L	C	T S/21,2 G L

G. Facteurs de récupération hormonale

Concernant l'analyse statistique des facteurs de récupération hormonale, nous avons considéré que la récupération d'un seul axe déficitaire chez un patient donné était considérée comme une récupération de l'hypophysite, même si cette récupération était partielle puisque les autres axes pouvaient rester déficitaires.

1) Caractéristiques initiales

Il n'y avait pas de différences significatives entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et l'âge ($p=0,42$), le BMI ($p=0,61$), le sexe ($p=0,12$), le nombre de cure ($p=0,86$) ou la dose cumulée ($p=0,06$). Concernant les antécédents d'auto-immunité, 2 patients présentaient des antécédents d'hypothyroïdie périphérique et n'avaient pas récupéré leurs déficits. Il n'y avait pas d'autre maladie auto-immune rapportée pour ces patients. L'analyse statistique ne pouvait être réalisée compte tenu du faible effectif.

2) Schéma thérapeutique

Tous les patients ayant récupéré de leur fonction corticotrope, somatotrope et gonadotrope n'avaient reçu qu'une seule ligne d'immunothérapie. 1 des 7 patients qui avait récupéré sa fonction thyroïdienne avait reçu 2 lignes d'immunothérapies, les 6 autres 1 ligne (tableau 15).

Tableau 15. Récupération et schéma thérapeutique

Axes hormonaux	Axes hormonaux ayant récupérés	Nombre de lignes d'immunothérapie
Axe corticotrope	3/3	1
Axe thyroïdienne	6/7	1
	1/7	2
Axe somatotrope	1/1	1
Axe gonadotrope	3/3	1
Axe lactotrope	1/1	1

Pour les patients avec déficit persistant, on observait qu'il y avait plus de patients ayant reçu 2 lignes d'immunothérapie que chez les patients ayant récupéré (6 patients sur 21 avec déficit corticotrope persistant, 1 patient sur 2 avec déficit thyroïdotepe persistant et 1 patient sur 4 avec déficit somatotrope persistant avaient reçu 2 lignes d'immunothérapie). L'analyse statistique était cependant non réalisable compte tenu du faible effectif. Les détails sont précisés tableau 16.

Tableau 16. Déficit persistant et schéma thérapeutique.

Axes hormonaux	Axes hormonaux n'ayant pas récupérés	Nombre de lignes d'immunothérapie
Axe corticotrope	15/21	1
	6/21	2
Axe thyroïdotepe	1/2	1
	1/2	2
Axe somatotrope	3/4	1
	1/4	2
Axe gonadotrope	1/1	1
Axe lactotrope	1/1	1

Parmi les patients ayant récupéré leur fonction corticotrope, 2 /3 étaient toujours sous immunothérapie. Pour les patients ayant récupéré leur fonction thyroïdotepe (n=7), gonadotrope (n=3), somatotrope (n=1) et lactotrope (n=1), l'immunothérapie avait été arrêtée. (tableau 10) L'immunothérapie avait été arrêtée dans 61,9% des cas, 50% des cas et 75% des cas chez les patients dont les déficits corticotrope, thyroïdotepe et somatotrope respectivement étaient persistants. Elle avait été également arrêtée chez le patient avec déficits gonadotrope et lactotrope persistants.

Il n'y avait cependant pas de différences significatives entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et la notion de poursuite de l'immunothérapie au moment de l'évaluation finale (p=0,41), ni entre la récupération d'un axe et la notion de traitement antérieur (tout traitement

confondu) ($p=0,49$). La poursuite de l'immunothérapie n'entravait pas la récupération des axes hypophysaires.

3) Radiothérapie

Parmi les patients ayant récupéré leurs fonctions corticotrope, somatotrope et gonadotrope, aucun n'avait bénéficié de radiothérapie cérébrale. Parmi les patients ayant récupéré leur fonction thyroïdienne, seulement 1 patient sur 7 avait reçu une radiothérapie cérébrale.

Chez les patients qui n'avaient pas récupéré leur fonction corticotrope, 23,9% avait bénéficié de radiothérapie cérébrale. 1 patient sur 2 avec déficit thyroïdienne persistant et 1/4 des patients avec déficit somatotrope persistant avaient bénéficié de radiothérapie cérébrale. Le patient avec déficits gonadotrope et lactotrope persistant n'avait pas bénéficié de radiothérapie cérébrale (tableau 17).

Tableau 17. Déficiences et radiothérapie

Axes hypophysaires	Antécédent de radiothérapie cérébrale	
	En cas de récupération hormonale	En cas de persistance du déficit hormonal
Corticotrope	0%	23,9%
Thyroïdienne	14,2%	50%
Somatotrope	0%	25%
Gonadotrope	0%	0%
Lactotrope	0%	0%

Il n'y avait statistiquement pas de différences significatives entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et les antécédents de radiothérapie cérébrale ($p=0,20$). Cependant, on semble observer que les patients qui récupèrent de leur déficit n'ont pas reçu de radiothérapie cérébrale.

4) Glucocorticoïdes

Concernant l'axe corticotrope, parmi les 28 patients présentant un déficit initial, 8 avaient été traités par GCFD. A l'évaluation finale, 3 patients avaient récupéré leur fonction corticotrope, dont un seul dans le groupe GCFD. Concernant l'axe thyroïdote, parmi les 12 patients déficitaires initialement, 8 avaient reçu des GCFD. A l'évaluation finale, 7 patients avaient récupéré leur fonction thyroïdote, dont 6 dans le groupe GCFD. Concernant l'axe somatotrope, le patient qui avait récupéré sa fonction n'avait pas été traité par GCFD. Les 3 patients qui avaient récupéré leur fonction gonadotrope avaient bénéficié de GCFD. Enfin, le patient ayant récupéré son déficit lactotrope avait bénéficié de GCFD (tableau 18).

Tableau 18 : Déficiences hypophysaires et GCFD

GCFD	Récupération (N récupérations / N déficitaires)	
	<u>NON</u>	<u>OUI</u>
Insuffisance corticotrope	2/20	1/8
Insuffisance thyroïdote	1/4	6/8
Insuffisance somatotrope	1/5	0/1
Insuffisance gonadotrope	0/1	3/3
Insuffisance lactotrope	0/1	1/1

Après regroupement des récupérations des différents axes en une seule variable, il semblait y avoir un lien significatif entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et la prise de corticoïdes fortes doses ($p=0,031$). En effet, le taux de récupération d'un axe déficitaire était plus important chez les patients qui ont bénéficié de corticoïdes fortes doses (66.6%) que chez ceux sans corticoïdes (20%). Il semblait y avoir une tendance de la prise de corticoïdes sur la récupération des axes thyroïdote et gonadotrope, l'analyse statistique n'est cependant pas

réalisable car l'effectif est trop réduit pour l'analyse de chaque axe en sous-groupe. Concernant l'axe corticotrope, la récupération ne semblait pas être influencée.

5) Métastases cérébrales

Il semblait y avoir un lien significatif entre l'absence de récupération hormonale et la présence de métastases cérébrales ($p=0,043$): le taux de récupération était plus important en cas d'absence de métastases cérébrales (50%) qu'en présence de celles-ci (9%) (tableau 19).

Tableau 19 : Déficits hypophysaires et métastases cérébrales.

	<u>Récupération</u> (N récupérations / N déficitaires)	
	<u>NON</u>	<u>OUI</u>
Métastases cérébrales		
Insuffisance corticotrope	3/17	0/11
Insuffisance thyroïdienne	6/10	1/2
Insuffisance somatotrope	1/4	0/2
Insuffisance gonadotrope	3/4	0/0
Insuffisance lactotrope	1/2	0/0

Discussion

Dans notre étude, la survenue de l'hypophysite était observée chez les sujets de plus de 50 ans (âge médian 57 ans [47 ;67]). Concernant le sexe, l'hypophysite est survenue chez 4,7% des hommes et 4,6% des femmes, avec un sex ratio à 1,4 conformément aux données de la littérature où la prépondérance masculine est marquée. Dans la littérature, 15,6% d'hypophysite surviennent chez les hommes et 3,6% chez les femmes selon *Faje*, 16,1% chez les hommes et 8,7% chez les femmes selon *Le Min*, à la différence des hypophysites lymphocytaires où on observe plutôt une prépondérance féminine.

La prévalence de l'hypophysite variait entre 1,6% et 18,1%. Elle était plus élevée en cas d'association Ipilimumab / Nivolumab, et plus élevée sous Ipilimumab seul. La survenue sous Pembrolizumab était plus élevée que sous Nivolumab, ce qui est concordant avec les données de la littérature [17], [20], [21]. Nous observons non seulement une dose dépendance pour l'Ipilimumab [23], mais aussi pour le Pembrolizumab. A noter que concernant la cohorte initiale, nous avons exclu les patients de l'étude « Pembrolizumab versus placebo » car la levée d'aveugle n'était pas possible et aucune hypophysite n'avait été observée.

Le délai médian de survenue de l'hypophysite était plus précoce sous Ipilimumab (6,3 semaines [6,0 ;10,6] sous 3 mg/kg et 8,1 semaines [6,3 ;10,3] sous 10 mg/kg) que sous Pembrolizumab seul (24,2 semaines [17,8 ;25,5] sous 2 mg/kg et 13,2 semaines sous 10 mg/kg) ou sous Nivolumab (21,6 semaines [16,7 ;24,1]). La survenue de l'hypophysite était plus précoce chez les patients qui avaient bénéficié d'une immunothérapie antérieure : 6,1 semaines [3,7 ;9,1] pour Ipilimumab puis Nivolumab, 9 semaines pour Ipilimumab puis Pembrolizumab, 4 semaines pour Ipilimumab + Nivolumab puis Nivolumab. Ces délais corroborent avec la littérature [21], [25]–[30]), ce qui justifie qu'un suivi plus étroit est nécessaire à cette période

jusqu'à un an. Le suivi pouvant être allégé entre 6 mois et un an après le début de l'immunothérapie, puis sur point d'appel au-delà d'un an.

L'évaluation initiale a montré un déficit corticotrope chez 96,5% des patients, un déficit thyroïdoteur chez 48% des patients, un déficit gonadotrope chez 19% des patients, un déficit somatotrope chez 31% des patients, et 31,5% d'anomalie du taux de prolactine (10,5% de baisse et 21% d'augmentation). Ces chiffres restent concordants mais bien inférieurs pour les déficits thyroïdoteur et gonadotrope que ceux rapportés dans la littérature [17], [20], [21], [25]. Le délai de suivi médian était de 64 semaines [39 ;142] soit 16 mois [9,7 ;35,5], avec un délai maximal de 432 semaines soit 108 mois.

Concernant l'axe corticotrope, 28 patients sur 29 avaient été testés initialement. Un patient avait bénéficié de glucocorticoïdes fortes doses avant le prélèvement du bilan hormonal, rendant le résultat ininterprétable. Cet axe, vital, est exploré de manière systématique dans le cadre du suivi de l'immunothérapie. Une attention particulière doit être prêté aux normes des laboratoires pour le cortisol de 8h en ville sont parfois trop larges, entre 6 et 30 microg/dL, le cortisol étant considéré comme normal ou douteux. Le contrôle ultérieur du bilan, s'il est effondré, entraîne alors un retard diagnostique. La Société Française d'Endocrinologie publiait un consensus en 2013 concernant le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne: en cas de cortisol de 8h <5 microg/dL, le diagnostic d'insuffisance surrénale était certain, en cas de cortisol de 8h >13microg/dL, le diagnostic était peu probable. Entre ces deux valeurs, des explorations complémentaires sont nécessaires. Le test de référence reste l'hypoglycémie insulinique. Le test au Synacthène classique n'est pas recommandé (40% de faux négatifs). Le test au Synacthène Low-dose peut être réalisé en cas de contre-indication à l'hypoglycémie insulinique mais présente 10% de faux-négatifs.

A l'évaluation finale, 10,7% des patients avec déficit initial ont récupéré leur fonction corticotrope avec un délai médian de 38.5 semaines [25,50 ;76,80]. Ce délai de récupération semble plus long que dans la littérature. Cela pourrait s'expliquer pour l'un des patients par l'utilisation de glucocorticoïdes fortes doses qui pourrait retarder la récupération de l'axe. En effet, la récupération de déficit corticotrope après une corticothérapie est variable d'un patient à l'autre, avec parfois une absence de récupération hormonale. Ainsi au bilan final, on ne peut pas différencier les déficits corticotropes persistants liés à l'hypophysite ou ceux liés au traitement par glucocorticoïdes, en particulier si ce traitement a été maintenu sur une longue durée ou interrompu peu avant l'évaluation de l'axe corticotrope. Le suivi dans le temps du patient devrait permettre de répondre.

Concernant l'axe thyroïdienne, 12 patients sur 25 testés présentaient un déficit thyroïdienne. 4 patients présentaient des antécédents thyroïdiens: une néoplasie traitée par chirurgie et iode, une hypothyroïdie sur goitre multi nodulaire et deux hypothyroïdies périphériques auto-immunes. Cependant, on peut observer une diminution de TSH en cas d'installation de déficit thyroïdienne, mais les fluctuations des taux de TSH rendent l'analyse délicate.

Les deux patientes de notre étude qui présentaient une hypothyroïdie périphérique ont donc été exclues de l'analyse concernant l'axe thyroïdienne. Pour la 1^{ère} patiente avec déficit périphérique connu, on observait après introduction de l'immunothérapie une baisse modérée de la TSH en regard d'une T4L normale, puis une hausse de la TSH avec des hormones libres normales. Secondairement, la T4L s'est modérément abaissée avec toujours une TSH élevée, justifiant une majoration du LEVOTHYROX. Pour la 2^{ème} patiente, on observait initialement une baisse de la TSH en regard d'une hausse de la T4L, puis une hausse de la TSH avec une baisse de la T4L. La TSH s'est ensuite normalisée avec une T4L basse entraînant une majoration du LEVOTHYROX. La TSH est restée normale en regard d'une T4L haute, puis normale, puis

basse, entraînant à deux reprises une majoration du traitement. Pour ces deux patientes, il était difficile de préciser s'il s'agissait d'un profil d'hyperthyroïdie ou de baisse de TSH par déficit thyroïdienne après l'introduction de l'immunothérapie.

L'interprétation du bilan thyroïdien est également difficile car la baisse de la T4L peut s'accompagner d'une TSH normale ou modérément élevée, qui peut être un piège diagnostique. Ainsi l'interprétation pouvait être erronée, puisque les bilans n'étaient pas systématiquement réinterprétés par un endocrinologue référent. Cela pourrait expliquer la prévalence plus faible de certains déficits dans notre étude que dans la littérature. Cependant, face à une collaboration progressivement croissante entre spécialistes comme en dermatologie ou pneumologie, le diagnostic d'hypophysite est de moins en moins sous-évalué et certains oncologues qui n'ont pas accès direct à ces avis spécialisés dans leurs structures se forment de plus en plus, comme via les Diplômes Interuniversitaires spécialisés.

Concernant l'évaluation finale, 58,3% ont récupéré leur fonction thyroïdienne avec un délai médian de 55 semaines [23,7 ;76,8]. Il n'y avait pas eu de tentative d'arrêt du traitement substitutif chez tous les patients, ne permettant pas de conclure à une récupération ou non de l'axe chez 3 d'entre eux et pouvant expliquer la fréquence de récupération plus faible dans notre étude que dans la littérature. L'attitude actuelle est de laisser un temps d'observation puisqu'une récupération spontanée peut survenir, sauf si le patient est symptomatique. En effet, une fois le traitement substitutif mis en place, il est plus délicat de l'arrêter pour évaluer la récupération de l'axe.

Concernant l'axe gonadotrope, 4 patients sur 21 testés présentaient un déficit initial. L'absence de répétition dans le temps du bilan, le caractère transitoire du déficit ainsi que l'absence d'interrogatoire à la recherche de signes cliniques évocateurs peut faire méconnaître le diagnostic. L'absence de caractère vital du déficit n'a pas fait rechercher le déficit gonadotrope

sur le même rythme de surveillance que les axes corticotrope et thyroïdote. La mise en route d'un traitement substitutif n'étant pas une urgence, l'attitude est également de suivre l'évolution spontanée. Un traitement à distance de l'épisode d'hypophysite peut être discuté en cas de symptômes cliniques et en l'absence de contre-indications. A l'évaluation finale, 75% des patients ont récupéré leur fonction gonadotrope avec un délai médian de 14 semaines [2,8 ;15,4]. Nous avons observé un déficit gonadotrope lors de l'évaluation finale chez un des patients non dépistés initialement.

Concernant l'axe somatotrope, 6 patients sur 19 présentaient un déficit somatotrope. En effet, sur 29 patients ayant présenté une hypophysite, 8 tests dynamiques pour l'étude de l'axe et 11 IGF1 seules avaient été réalisés. La prévalence pour l'axe somatotrope était plus élevée que dans la littérature, pouvant s'expliquer par la tendance dans les études à ne pas évaluer l'axe en routine du fait de la contre-indication au traitement par hormone de croissance dans un contexte de néoplasme et de l'absence de caractère vital du déficit. Les bilans somatotropes étaient réalisés surtout au début de l'utilisation des immunothérapies afin de mieux connaître l'atteinte des différents axes hypophysaires. Dans la littérature, le parti pris semble avoir été de ne pas explorer cet axe face aux contre-indications de traitement. Néanmoins, la connaissance de l'existence d'un tel déficit peut expliquer dans certains cas l'asthénie, la diminution de la masse et force musculaire ainsi que la diminution de la qualité de vie, surtout si le patient est stable sur le plan général et oncologique.

A l'évaluation finale, 1 patient sur 6 a récupéré son déficit somatotrope avec un délai de 21 semaines. 2 patients qui présentaient une fonction somatotrope normale au diagnostic d'hypophysite présentaient un déficit à l'évaluation finale (12 tests dynamiques et 9 dosages d'IGF1 seule ont été réalisés à l'évaluation finale).

Concernant l'axe lactotrope, 2 patients sur 19 testés présentaient une prolactine basse et 4 patients une prolactine haute. A l'évaluation finale, parmi les 2 patients présentant une prolactine basse au diagnostic, 1 patient l'avait normalisée à l'évaluation finale dans un délai de 36 semaines.

Dans notre étude, tous les patients n'avaient pas été explorés pour chaque axe hypophysaire, pouvant entraîner un sous-diagnostic des déficits. Face à l'absence de recommandations initiales concernant la surveillance biologique au début de l'utilisation des immunothérapies, on observait une absence de dosages biologiques pour certains axes hypophysaires ou des dosages hormonaux partiels comme l'ACTH seul ne permettant pas de conclure sur l'axe corticotrope. Ceci était également lié au caractère rétrospectif de l'étude et explique les valeurs manquantes dans notre analyse.

Sur le plan clinique, les symptômes présentés par les patients étaient souvent non spécifiques [17], [25], ceux en lien avec un effet de masse étaient modérés : 3 patients présentaient un flou visuel sans indication chirurgicale. On rappelle qu'en cas de compression des voies optiques, un traitement par corticothérapie forte dose est recommandé sans prise en charge chirurgicale. Deux des patients avec flou visuel ont reçu des glucocorticoïdes forte dose après le diagnostic d'hypophysite. Cependant, aucun des patients n'avait bénéficié d'un examen ophtalmologique. Aucun patient ne présentait de diabète insipide, confirmant la rareté de l'implication de la posthypophyse avec un seul cas décrit dans la littérature [31]. Après la fin d'inclusion de notre étude, un cas de diabète insipide a été mis en évidence au CHU de Lille, d'où l'importance de l'interrogatoire minutieux du patient.

Les symptômes étant la plupart du temps non spécifiques dans un contexte de néoplasme, l'éducation des patients est indispensable : informer les patients des signes cliniques et leur

demander d'alerter leur médecin en cas d'apparition. Le moindre symptôme doit conduire à la réalisation d'un bilan hormonal notamment corticotrope. En cas de diagnostic de déficit hormonal, un traitement substitutif par Hydrocortisone doit être rapidement introduit, à 20 mg/jour réparti en 2 ou 3 prises (lever, 12h, 16h ou lever, 12h). Une perfusion intraveineuse d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone de 100 mg/24h est indiquée en cas de déficit corticotrope aiguë ou en cas d'infection concomitante. Le traitement est ensuite relayé per os avec une décroissance progressive. Le traitement par glucocorticoïdes fortes doses est discuté en cas de céphalées sévères ou de troubles visuels [16].

Parmi les patients qui avaient bénéficié d'un suivi par imagerie (n=9), on observait 4 patients dont le volume de la glande avait diminué et 2 IRM normalisées à distance de la phase aiguë. Le délai moyen entre la réalisation de la 1ère et de la 2^e IRM était de 17 semaines (8jours-37semaines). Ces données sont concordantes avec celles de la littérature. A priori, il n'y a pas de différence de l'aspect IRM selon les molécules utilisées. Aucun patient n'a bénéficié d'IRM systématique pour le dépistage de l'hypophysite après instauration de l'immunothérapie. Bien que les anomalies IRM puissent précéder l'apparition de déficits hormonaux (constatées chez les patients bénéficiant d'un suivi par imagerie régulière dans le cadre de métastases cérébrales) [22], cet examen n'est pas recommandé en routine. Une IRM précoce et à 3 mois est recommandée afin de ne pas méconnaître l'apparition de métastase cérébrale pouvant être la cause des déficits hormonaux.

Concernant le suivi, la surveillance des bilans hormonaux était allégée lors de l'arrêt des immunothérapies, ne permettant pas une étude précise de l'évolution du déficit dans le temps et la chronologie exacte de récupération des déficits. L'immunothérapie est en effet, depuis plusieurs années, une nouvelle étiologie des hypophysites. Initialement, l'évolution et la

récupération des déficits hormonaux étaient méconnues. Les bilans ont été plus exhaustifs, puis orientés après expertise des sociétés savantes comme pour la recherche de déficit somatotrope qui n'est pas recommandée. L'analyse de l'axe lactotrope permet également d'argumenter sur le diagnostic d'hypophysite. L'augmentation de la prolactine est probablement expliquée par l'inflammation de la tige et la diminution de la prolactine par un probable déficit lactotrope, mais les anomalies du taux de prolactine ont peu de conséquences cliniques.

Concernant les axes somatotrope, gonadotrope et lactotrope, les tests dynamiques ou dosages standard n'étaient pas toujours répétés dans le temps et de manière comparative, rendant difficile l'analyse précise de l'évolution de la fonction hypophysaire.

Dans notre travail, nous n'avons pas différencié les déficits partiels des déficits complets. Un des patients ayant récupéré sa fonction corticotrope présentait un déficit initial partiel.

Dans notre étude, les antécédents de radiothérapie cérébrale, l'utilisation de 2 ou plusieurs lignes d'immunothérapie ainsi que la présence de métastases cérébrales semblent être des facteurs défavorables concernant la récupération hormonale. De plus, il semble y avoir un lien significatif entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et la prise de corticoïdes fortes doses ($p=0,031$) (taux de récupération d'un axe déficitaire plus important chez les patients qui ont bénéficié de corticoïdes fortes doses (66.6%) que chez ceux sans corticoïdes (20%)). Cet effet semble prédominer pour les axes thyrotrope et gonadotrope. La récupération spontanée semblait moins fréquente pour ces deux axes qu'en cas de traitement par corticoïdes fortes doses, contrairement à l'axe corticotrope qui ne semblait pas affecté. L'effectif était trop faible pour pouvoir étudier cet effet pour l'axe somatotrope. Différentes études n'ont pas montré d'effets délétères des glucocorticoïdes fortes doses dans le traitement des irAE sous l'Ipilimumab, et la durée de la réponse tumorale ne semblait pas être affectée. Depuis l'étude de *Le Min* [22] selon laquelle il n'y avait pas de différence sur la fréquence ou le délai de

récupération d'un axe déficitaire lors de traitement par glucocorticoïdes fortes doses, la simple substitution des axes corticotrope et thyroïdienne avait été préconisée, sauf en cas de troubles visuels ou de céphalées intenses pour lesquels les glucocorticoïdes fortes doses gardaient leur indication. Ce traitement était toutefois recommandé dans la fiche médicament de l'Ipilimumab ainsi que dans le traitement de l'hypophysite auto-immune afin de diminuer l'inflammation. Cette étude comportait néanmoins différents biais de par la taille des effectifs et le caractère rétrospectif. Les patients étaient traités uniquement par Ipilimumab, qui était la première ligne d'immunothérapie. L'étude parue en 2017 de *Wolchok* [33] confirmait que la survie globale était supérieure en cas d'utilisation concomitante de Nivolumab + Ipilimumab qu'en cas de Nivolumab seul, elle-même supérieure à celle avec Ipilimumab seul. Il y avait également plus d'hypophysites (7%) dans ce groupe utilisant le traitement combiné. Au vu de l'utilisation accrue de schémas thérapeutiques complexes utilisant différentes immunothérapies concomitantes ou consécutives, on pourrait envisager l'étude de l'impact des glucocorticoïdes fortes doses dans des schémas thérapeutiques impliquant également les anti-PD-1, avec des effectifs et un recul suffisants pour permettre d'étudier également chaque axe hypophysaire de manière indépendante. Concernant la pratique clinique, les nouvelles recommandations concernant la surveillance sous immunothérapie seront présentées courant septembre 2018 par la Société Française d'Endocrinologie.

Le principal frein dans notre étude était le caractère rétrospectif, la variabilité de réalisation biologique et morphologique, et le manque d'effectif, ne permettant pas la réalisation de tests statistiques pour chaque axe hypophysaire, molécules ou doses, ni d'analyser tous les paramètres étudiés tels que le lien entre la récupération des axes hypophysaires et le tabac (l'influence du tabac dans la survenue et l'évolution de certaines maladies auto-immunes comme la maladie de Basedow est décrite), la survenue d'autres toxicités liées aux

immunothérapies, les antécédents auto-immuns ou les traitements antérieurs type chimiothérapie, immunothérapie, anti MEK ou anti BRAF.

Conclusion

Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de nouvelles thérapies : les immunothérapies. Ces modulateurs du système immunitaire sont maintenant utilisés dans le traitement de nombreux cancers tels que le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome à cellules rénales, le lymphome de Hodgkin, le cancer épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome urothélial, le carcinome hépatocellulaire et probablement à l'avenir dans d'autres cancers. La stimulation du système immunitaire via ces molécules améliore la survie globale de ces patients, mais peut aussi induire une toxicité immuno-médiée. De nombreux organes peuvent être atteints. Ainsi sur le plan endocrinologique, on peut également voir apparaître un diabète fulminant insulino-prive, qui semble irréversible, ou des dysthyroïdies qui peuvent être réversibles. Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus et diffèrent selon les molécules, mais pourraient être liés aux antécédents d'auto-immunités. En effet, une des hypothèses est que l'immunothérapie mettrait en éveil une auto-immunité latente [34]. Dans le cas de l'hypophysite immuno-médiée, la présentation biologique ainsi que son traitement ne sont finalement pas très différents des autres types d'hypophysites déjà connues. Les traitements substitutifs sont introduits en fonction des déficits hormonaux, et les corticoïdes fortes doses ne sont en général pas recommandés.

La question concernant l'évolution des déficits hormonaux a suscité l'intérêt de différents auteurs, cependant les facteurs pouvant influencer la survenue et la récupération de ces déficits ne sont pas clairement identifiés. L'utilisation croissante des immunothérapies engendre de nouvelles maladies immuno-médiées qu'il est nécessaire de comprendre, connaître et traiter pour une prise en charge optimale du patient. L'hypophysite reste un effet secondaire relativement fréquent face à l'utilisation accrue de schémas thérapeutiques associant les immunothérapies. Il est indispensable de diagnostiquer les déficits thyroïdienne et corticotrope

pour permettre un suivi et l'éducation au long cours de ces patients car même en cas de suivi plus prolongé, le déficit corticotrope semble persister au long cours tandis que les déficits thyroïdote et gonadotrope semblent plus fréquemment réversibles.

Références bibliographiques

- [1] Haute Autorité de Santé, “Mélanome cutané,” pp. 1–44, 2012.
- [2] HAS, “Stratégie de diagnostic précoce du mélanome : recommandation en santé publique (rapport d’évaluation),” *Has*, p. 108, 2006.
- [3] INCa, “Les Cancers en France,” *Les Données*, 2015.
- [4] F. Binder-Foucard, A. Belot, and P. Delafosse, “Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012,” *Inst. Veill. Sanit.*, p. 122, 2013.
- [5] S. française de Dermatologie, “Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV.”
- [6] M. A. Postow, M. K. Callahan, and J. D. Wolchok, “Immune checkpoint blockade in cancer therapy,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 17, pp. 1974–1982, 2015.
- [7] J. E. Rosenberg *et al.*, “Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial,” *Lancet*, vol. 387, no. 10031, pp. 1909–1920, 2016.
- [8] D. Chen, “Oncology meets immunology,” *Immunity*, 2013.
- [9] A. Orcurto, *Bases moléculaires de la réponse immunitaire cellulaire contre les tumeurs.* .
- [10] O. Abdel-Rahman, H. ElHalawani, and M. Fouad, “Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis,” *Futur. Oncol.*, vol. 12, no. 3, pp. 413–425, 2016.
- [11] C. Gaudy *et al.*, “Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 11, pp. e182–e183, 2015.
- [12] Y. hong Shang, Y. Zhang, J. hua Li, P. Li, and X. Zhang, “Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis,” *Immunotherapy*, vol. 9, no. 3, pp. 261–272, 2017.
- [13] S. Iwama, A. De Remigis, M. K. Callahan, S. F. Slovin, J. D. Wolchok, and P. Caturegli, “Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, no. 230, 2014.
- [14] S. Laurent *et al.*, “The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF- α production,” *J. Transl. Med.*, vol. 11, no. 1, p. 108, 2013.
- [15] E. Romano *et al.*, “Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 112, no. 19, pp. 6140–6145, 2015.
- [16] A. Jannin, E. Merlen, C. Do Cao, and N. Penel, “L’hypophysite auto-immune, complication des nouvelles immunothérapies anticancéreuses,” *Bull. Cancer*, vol. 105, no. 3, pp. 275–280, 2018.
- [17] A. Faje, “Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights,” *Pituitary*, vol. 19, no. 1, pp. 82–92, 2016.
- [18] D. R. Coppin M, Arnault JP, De Lameth I, “Polymorphisme de CTLA4 : un facteur prédictif de l’auto-immunité endocrinienne sous ipilimumab ?,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, p. 75(5-6):343, 2014.
- [19] K. Kitajima *et al.*, “Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–4, 2017.
- [20] A. T. Faje *et al.*, “Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis

- in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 11, pp. 4078–4085, 2014.
- [21] F. Torino, S. M. Corsello, and R. Salvatori, “Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 28, no. 4, pp. 278–287, 2016.
- [22] Le Min *et al.*, “Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: A retrospective cohort study,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 21, no. 4, pp. 749–755, 2015.
- [23] S. M. Corsello, A. Barnabei, P. Marchetti, L. De Vecchis, R. Salvatori, and F. Torino, “Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 4, pp. 1361–1375, 2013.
- [24] R. Barroso-Sousa *et al.*, “Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis,” *JAMA Oncol.*, vol. 4, no. 2, pp. 173–182, 2018.
- [25] J.-J. G. and F. Albarel, C. Gaudy, F. Castinetti, T. Carre, I. Morange, B. Conte-Devolx and T. Brue1, “Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis , a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma” 2015.
- [26] J. S. Weber, K. C. Kähler, and A. Hauschild, “Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 21, pp. 2691–2697, 2012.
- [27] M. N. Joshi, B. C. Whitelaw, M. T. P. Palomar, Y. Wu, and P. V. Carroll, “Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 85, no. 3, pp. 331–339, 2016.
- [28] T. Dillard, C. G. Yedinak, J. Alumkal, and M. Fleseriu, “Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes,” *Pituitary*, vol. 13, no. 1, pp. 29–38, 2010.
- [29] T. K. Eigentler *et al.*, “Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 45, pp. 7–18, 2016.
- [30] R. J. C.-B. Emma Scott, Georgina V Long, Alexander Guminski, “The Spectrum, Incidence, Kinetics, and Management of Endocrinopathies with Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Melanoma,” no. February, pp. 1–20, 2017.
- [31] N. N. Nallapaneni, R. Mourya, and V. R. Bhatt, “Ipilimumab-Induced Hypophysitis and Uveitis in a Patient With Metastatic Melanoma and a History of Ipilimumab-Induced Skin Rash,” vol. 12, no. 8, pp. 1077–1081, 2014.
- [32] K. Chelaïfa *et al.*, “Hypophysite lymphocytaire,” *Neuroradiology*, no. 1, pp. 57–60, 2018.
- [33] J. D. Wolchok *et al.*, “Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma,” *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa1709684, 2017.
- [34] J. C. Osorio *et al.*, “Antibody-Mediated Thyroid Dysfunction During T-cell Checkpoint Blockade in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer,” *Ann. Oncol.*, p. mdw640, 2016.

AUTEUR : Nom : PINOCHE

Prénom : Tiphaine

Date de Soutenance : Jeudi 20 septembre 2018

Titre de la Thèse : Évolution des hypophysites sous anti-CTLA-4 et anti-PD-1: une cohorte Lilloise de 29 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie et Maladie du métabolisme

Mots-clés : Hypophysite, immunothérapie, déficit hormonal, mélanome.

Résumé :

Contexte : Le développement de l'immuno-oncologie a constitué un tournant dans la prise en charge de différents cancers. La stimulation du système immunitaire via les anti-CTLA-4 et anti-PD-1 améliore la survie globale mais induit également des toxicités immuno-médiées comme les hypophysites.

Méthodologie : Nous avons rétrospectivement répertorié les données de 633 patients ayant bénéficié d'Ipilimumab, Pembrolizumab et Nivolumab jusqu'au 17 mai 2017 au CHRU de Lille.

Résultats : Notre étude a montré 4,7% hypophysites (n=29). L'évaluation initiale montrait un déficit corticotrope chez 28 des 29 patients (96,5%). 12 patients sur 25 testés présentaient un déficit thyroïdote (48%), 4 patients sur 21 un déficit gonadotrope (19%), 6 patients sur 19 un déficit somatotrope (31%), 2 patients sur 19 avaient une prolactine basse (10,5%), 4 patients avaient une prolactine haute (21%). Le délai de suivi médian était de 64 semaines [39 ;142]. 48,2% des patients ont présenté des effets indésirables liés à l'immunothérapie. A l'évaluation finale, 10,7% des patients déficitaires ont récupéré leur fonction corticotrope avec un délai médian de 38.5 semaines [25,50 ;76,80], 58,3% ont récupéré leur fonction thyroïdote avec un délai médian de 55 semaines [23,7 ;76,8], 1 patient sur 6 a récupéré son déficit somatotrope avec un délai de 21 semaines, 75% des patients ont récupéré leur fonction gonadotrope avec un délai médian de 14 semaines [2,8 ;15,4]. Un déficit gonadotrope était présent chez un des patients non dépistés initialement et 2 patients avec fonction somatotrope normale initialement présentaient un déficit. Un patient avec déficit lactotrope initial avait normalisé ses taux en 36 semaines. Il semblait y avoir un lien significatif entre la récupération d'au moins un axe déficitaire et la prise de corticoïdes fortes doses ($p=0,031$). En effet, le taux de récupération est plus important chez les patients qui ont bénéficié de corticoïdes forte dose (66.6%) que chez ceux sans corticoïdes (20%).

Conclusion : La survenue de déficits hormonaux lors des hypophysites peut mettre en jeu le pronostic vital des patients notamment lors d'insuffisances corticotropes aiguës. Ces déficits en particulier corticotrope semblent dans la majorité des cas persister au long cours.

Composition du Jury :

Président : Professeur Vantghem

Assesseurs : Professeur Scherpereel, Professeur Mortier, Docteur Merlen