



HAL
open science

Hypophysites induites par les immunothérapies anti-néoplasiques

J. A. Du Payrat, C. Cugnet-Anceau, D. Maillet, M. Levy, G. Raverot, E.
Disse, F. Borson-Chazot

► **To cite this version:**

J. A. Du Payrat, C. Cugnet-Anceau, D. Maillet, M. Levy, G. Raverot, et al.. Hypophysites induites par les immunothérapies anti-néoplasiques. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (4), pp.490–498. 10.1016/j.bulcan.2020.01.012 . hal-02901888

HAL Id: hal-02901888

<https://hal.science/hal-02901888>

Submitted on 3 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Hypophysites induites par les immunothérapies anti-néoplasiques checkpoint inhibitors induced hypophysitis

Checkpoint inhibitors induced hypophysitis

**Juliette Abeillon - du Payrat^{1,4*}, Christine Cugnet-Anceau^{2,4}, Denis Maillet^{3,4},
Manon Levy^{1,2}, Gérald Raverot^{1,4,5}, Emmanuel Disse^{2,4,5}
Françoise Borson-Chazot^{1,4,5}**

¹Hospices Civils de Lyon, Fédération d'endocrinologie, 28 avenue Doyen Lépine, 69677 Bron Cedex, France

²Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon Sud, Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

³Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon Sud, Service de cancérologie, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.

⁴ImmuCare, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon (IDCRC-HCL), Lyon, France

⁵Université de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

* **Auteur correspondant** : Juliette Abeillon du Payrat

Hospices Civils de Lyon, Fédération d'endocrinologie, 28 avenue Doyen Lépine, 69677 Bron Cedex, France

e-mail : Juliette.abeillon@chu-lyon.fr

Résumé

Les indications des Inhibiteurs de *checkpoint* (ICP) immunitaire sont maintenant très étendues et ont fait émerger des complications endocriniennes spécifiques avec lesquelles les oncologues ont dû se familiariser. L'hypophysite en est un exemple typique, devenue une complication non rare des ICPs, touchant jusqu'à 10 % des patients traités par anti-CTLA4. Elle survient classiquement deux à trois mois après l'initiation du traitement. Le tableau associe typiquement céphalées et altération de l'état général, associés à une hyponatrémie. Les atteintes hormonales les plus fréquentes touchent les secteurs thyroïdiques, gonadotrope et corticotrope. L'atteinte corticotrope fait la gravité de cette pathologie, nécessitant la mise en place urgente d'une supplémentation, sans attendre la confirmation biologique dans les cas sévères. L'IRM doit être systématiquement réalisée, essentiellement pour éliminer les diagnostics différentiels, dont les métastases hypophysaires. L'hypophysite induite par les ICPs de type anti-PD1/PDL1 est une entité à part de survenue retardée, pauci-symptomatique, mais caractérisée par une insuffisance corticotrope systématique et définitive, le plus souvent isolée au vu des premières données publiées. Le traitement repose sur la corticothérapie à forte dose uniquement en cas de céphalées résistantes ou d'insuffisance corticotrope décompensée, et sur la supplémentation hormonale systématique des déficits antéhypophysaires. Les patients nécessiteront une supplémentation hormonale à vie, et doivent être pris en charge et éduqués en endocrinologie. Une fois l'épisode aigu résolu, l'immunothérapie peut être poursuivie si le patient en a un bénéfice. Compte tenu du caractère peu symptomatique et de la gravité potentielle de ces hypophysites une surveillance biologique systématique est nécessaire pendant le traitement par ICPs.

Mots clés : Hypophysite – immunothérapie – *checkpoint* inhibiteurs – déficit corticotrope

Abstract

Checkpoint inhibitors immunotherapy is more and more prescribed in oncology, causing new immune related endocrine adverse events. Hypophysitis occurs in approximately 10 % of patients treated with anti-CTLA4. It occurs two to three months after initiation of the immunotherapy. The initial presentation is characterized, in typical forms, by the association of headache, asthenia and hyponatremia. Hormonal exploration usually shows ACTH, gonadotropic and thyrotropic deficiencies. ACTH deficiency may be life-threatening and requires urgent supplementation, without awaiting for biological results. MRI is warranted in order to exclude differential diagnoses, such as pituitary metastases. Hypophysitis induced by anti-PD1/PDL1 seems to be a different nosologic entity characterized by a later onset and a less symptomatic presentation. Biologically ACTH deficiency seems to be constant and permanent often isolated. Treatment requires high dose steroids only in case of severe tumor syndrome (resistant headache, visual disturbance) or acute decompensation of ACTH deficiency. Patients always need lifelong hormonal supplementation of pituitary deficits and must be followed and educated specifically. Immunotherapy can be delayed during the acute phase, but can be secondarily continued if there is an oncological benefit. As it is a pauci-symptomatic but potentially life threatening complication biological screening must be systematic in patients treated by checkpoint inhibitors.

Keywords: Hypophysitis – checkpoint inhibitors – ACTH deficiency

Introduction

Depuis l'avènement des « nouvelles » immunothérapies anticancéreuses, de nombreux effets secondaires auto-immuns ont été mis en évidence, mettant les cliniciens oncologues face à des pathologies jusqu'alors inédites dans leur exercice. L'hypophysite en est un exemple frappant : jusqu'alors pathologie de spécialiste, très rare même dans les services d'endocrinologie, elle est devenue un effet secondaire non exceptionnel en oncologie. Ses signes cliniques aspécifiques,

particulièrement dans un contexte de pathologie cancéreuse, nécessitent une vigilance particulière. Non diagnostiquée elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient via l'insuffisance corticotrope, alors que traitée la pathologie est simple à contrôler.

Des recommandations récentes pour le diagnostic et la prise en charge des hypophysites induites par l'immunothérapie ont été publiées par la Société Française d'Endocrinologie [1,2].

Description de l'hypophysite « classique » induite par anti CTLA4 ou combinaison d'immunothérapies

L'immunothérapie par anti CTLA4 consiste le plus souvent en un traitement unique d'induction de 4 injections, il peut être ou non associé à une autre immunothérapie, le plus souvent par anti PD1 qui pourra être prolongé après cette phase d'induction en monothérapie.

La prévalence des hypophysites survenant sous anti CTLA4 est estimée jusqu'à 17 % sous ipilimumab, et entre 0,4 à 5 % sous Tremelimumab. Les essais cliniques rapportent une prévalence des hypophysites de l'ordre de 5 % [3,4], mais les séries longitudinales s'intéressant spécifiquement à la problématique des hypophysites ont mis en évidence une prévalence supérieure, en moyenne de 12 % [5–8] laissant supposer un sous-diagnostic de cette complication.

Les traitements combinés associant des inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires (association anti-CTLA4 et anti-PD(L)1 notamment) doivent faire craindre une augmentation de l'incidence et surtout de la précocité des hypophysites. Ainsi l'équipe de Ryder rapporte, dans une revue de la littérature regroupant 13 essais oncologiques, alors qu'il n'y avait pas de *screening* systématique de cette complication, la survenue d'une hypophysite chez 9 % des patients traités par combinaison anti-CTLA4/anti-PD1 contre 8 % sous monothérapie par anti-CTLA4 [9]. L'équipe de Wolchok rapporte quant à elle une prévalence allant jusqu'à 17 % des patients [10] avec une plus grande sévérité du tableau (plus d'hypophysites de grade 3 ou 4) et des atteintes plus précoces avec un délai de survenue médian de 30 jours pour les associations anti-CTLA4 et anti-PD(L)1 contre 76 jours pour les monothérapies dans l'étude de Scott [11].

L'étiologie de l'hypophysite n'est pas totalement connue. À ce jour il a été montré, dans un modèle murin, que les cellules hypophysaires exprimaient CTLA4 essentiellement dans les cellules thyrotropes et lactotropes aussi bien au niveau de l'ARN que de la protéine [12]. Plus récemment cette expression de CTLA4 a été retrouvée par l'équipe de Faje dans des hypophysies humaines saines [8], ainsi que dans des adénomes hypophysaires. Le niveau d'expression était très variable d'une hypophyse à l'autre, ce qui pourrait expliquer le caractère inconstant de la survenue de l'hypophysite lors d'une immunothérapie par anti-CTLA4 [8]. La fonction hypophysaire de la protéine n'est actuellement pas connue.

Par ailleurs l'équipe d'Iwama a mis en évidence [12] l'apparition *de novo* d'anticorps sériques anti-hypophyse sur leur modèle murin à la suite de l'administration d'Ac anti CTLA4, de tropisme lactotrope et corticotrope. L'apparition d'anticorps anti hypophyse a été confirmée chez sept patients ayant présenté une hypophysite induite par anti CTLA4, alors qu'ils étaient absents chez tous les patients à l'inclusion et chez les 13 patients exposés mais n'ayant pas présenté d'hypophysite [12]. Ces anticorps étaient essentiellement dirigés contre les cellules thyrotropes, gonadotropes et corticotropes, expliquant le profil d'insuffisance antéhypophysaire retrouvé chez les patients. Il s'agit donc d'une réponse à médiation à la fois cellulaire et humorale.

[Facteurs de risque \[3–8\]](#)

La prévalence de l'hypophysite induite par les anti-CTLA4 semble évoluer de façon dose-dépendante touchant 1,8 à 3,3 % des patients traités à une dose d'un à trois milligrammes par kilogramme mais s'élevant entre 4,9 et 17 % pour les doses supérieures à trois milligrammes par kilogramme [8]. Cependant les données sont contradictoires et cette dose-dépendance n'a pas été systématiquement retrouvée dans d'autres études.

Il existe une nette prédominance masculine de l'atteinte avec 44 hommes pour 13 femmes en combinant les effectifs des trois grandes séries longitudinales de Faje, Min et Albarel [5–8]. L'hypophysite induite par les ICPs toucherait des sujets plus âgés : l'âge médian de survenue est de 68 ans chez les patients avec hypophysite dans l'étude de Faje contre 59 ans chez les patients indemnes $p=0,005$ [3,6].

Cette atteinte prédominante chez les hommes âgés est inhabituelle, l'hypophysite native touchant préférentiellement les femmes jeunes.

[Présentation \[3–9,11\]](#)

L'hypophysite survient habituellement vers la neuvième semaine de traitement (de cinq à 36 semaines, avec un cas décrit 19 mois après le traitement) dans le cas d'une monothérapie par anti-CTLA4. Elle survient plus précocement en cas de combinaison.

La présentation clinique de l'hypophysite est le plus souvent pauci-symptomatique et comporte des symptômes de deux ordres :

- **Symptomatologie liée au syndrome tumoral** : Il s'agit des signes en rapport avec l'augmentation transitoire du volume hypophysaire : essentiellement des **céphalées** de topographie frontale, rétro-orbitaire ou bitemporale, c'est le signe le plus précoce et le plus fréquent (84 % des patients [8]), même s'il n'est pas constamment présent.

L'atteinte visuelle par compression chiasmatique avec altération du champ visuel (hémianopsie bitemporale ou quadranopsie bitemporale) ou baisse d'acuité visuelle est exceptionnelle puisqu'aucun cas n'a été rapporté dans les trois plus grandes séries longitudinales [8].

- **Symptomatologie liée à l'insuffisance hypophysaire** : elle est peu spécifique dans le contexte carcinologique : l'asthénie est le symptôme le plus fréquent, retrouvé chez 65 % des patients, pouvant s'accompagner d'un amaigrissement, de vertiges, de nausées, de confusion, parfois de troubles mnésiques.

- En priorité il faudra rechercher les **signes d'une insuffisance corticotrope décompensée**, qui fait la gravité de l'hypophysite : hypotension, hyponatrémie (cf infra) (présente chez 54 % des patients), nausées, vomissements. Leur présence doit faire réaliser un dosage de cortisol et de l'ACTH en urgence, et mettre en place un traitement substitutif urgent).

- **Symptômes liés à l'insuffisance thyroïdienne** : prise de poids, ralentissement psychomoteur, constipation, asthénie.

- **Symptômes liés à l'insuffisance gonadotrope** : dysfonction érectile, aménorrhée, altération de la libido.

- **Symptômes liés à l'atteinte de la post-hypophyse** : de façon systématique il faut rechercher un syndrome polyuro-polydypsique en faveur d'un diabète insipide défini par une polyurie supérieure à deux et demi à trois litres par jour associé à une augmentation en parallèle des apports liquidiens.

Biologiquement l'hyponatrémie constitue un signe d'appel retrouvé sur l'ionogramme sanguin. Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'ADH secondaire à la carence en cortisol. Il n'y a en revanche pas d'hyperkaliémie compte tenu de l'absence de déficit minéralocorticoïde à la différence de l'insuffisance surrénalienne périphérique.

→ **Y penser devant la survenue de céphalées avec altération de l'état général, associés à une hyponatrémie chez un patient traité par immunothérapie.**

[Caractéristiques de l'atteinte hormonale \[5–8\]](#)

L'atteinte de l'axe corticotrope est la plus précoce, et surtout celle qui met en danger le patient en

cas de décompensation. Ce secteur est altéré chez 74 % des patients présentant une hypophysite induite par les anti CTLA4.

Les axes thyroïdote et gonadotrope sont les plus fréquemment touchés, retrouvés altérés chez respectivement 92 % et 86 % des patients. En revanche l'atteinte isolée de ces secteurs doit être interprétée avec précautions, en effet la pathologie cancéreuse avancée peut elle-même être responsable d'une altération fonctionnelle de ces axes. C'est donc l'ensemble du tableau qui doit faire poser le diagnostic.

L'axe somatotrope semble le plus souvent conservé, atteint dans 28 % des cas [8], cependant l'exploration par le seul dosage d'IGF1 sous-estime sa prévalence. Le diagnostic de certitude reposerait sur une exploration dynamique qui n'est pas indiquée dans ce contexte puisque la supplémentation en hormone de croissance est contre-indiquée en cas de néoplasie.

Concernant l'axe lactotrope on retrouve une sécrétion de prolactine altérée, (augmentée ou diminuée) chez 67 % des patients sans traduction clinique.

D'exceptionnels cas de diabète insipide par atteinte de la post-hypophyse ont été décrits dans ce contexte, avec quatre cas rapportés à notre connaissance [13,14] : deux induits par anti CTLA4 dont un réversible à l'arrêt du traitement, un sous anti PDL1 réversible à l'arrêt de l'immunothérapie, et un dans un contexte d'association ipilimumab/nivolumab.

Une nosologie nouvelle : l'hypophysite induite par anti PD1/anti PDL1

Les indications des anti-PD(L1) se sont considérablement élargies ces dernières années notamment dans les mélanomes, cancers du poumon, du rein, de la vessie ou bien dans des cancers ORL. Il s'agit, à la différence des anti CTLA4, de traitements au long cours administrés toutes les deux à trois semaines de façon prolongée. Ces traitements remontent les lignes thérapeutiques et peuvent être prescrits en situation adjuvante comme dans le mélanome ou le cancer du poumon. Ils sont par ailleurs prescrits dorénavant en combinaison avec d'autres molécules comme des chimiothérapies ou des thérapeutiques ciblées. En parallèle de cette utilisation de plus en plus large on a vu émerger une nosologie d'atteinte hypophysaire particulière.

L'hypophysite a été d'emblée décrite comme bien moins fréquente sous anti PD(L)1 que sous anti-CTLA4, survenant chez moins de 1 % des patients traités [4,15,16], incidence confirmée dans la série récente de Faje [17] qui rapporte la survenue d'une hypophysite chez 0,5 % des patients traités.

Peu de données sont disponibles concernant la physiopathologie spécifique : une expression de l'antigène PDL1 dans des adénomes hypophysaires a été décrite [18], pouvant expliquer la survenue d'hypophysites sous anti PD1/PDL1.

Il est important de souligner que les Ac anti PD1 et PDL1 sont des Immunoglobulines monoclonales de type IgG4, à la différence des anti-CTLA4 qui sont des IgG1 et 2. Les IgG4 ne sont pas capables d'activer la voie classique du complément, ni la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), ce qui pourrait être une piste explicative de la moindre fréquence des hypophysites sous anti PD1/PDL1 versus anti-CTLA4 [19].

Faje et al ont récemment publié la première série descriptive de 22 patients présentant une hypophysite induite par pembrolizumab ou nivolumab, Ac anti PD1 [17]. Dans cette série, comme dans les case-reports précédemment publiés, on observe des hypophysites plus tardives diagnostiquées après un délai de 25 semaines après le début de l'immunothérapie *versus* neuf semaines sous anti CTLA4, un syndrome tumoral moins franc avec des céphalées chez seulement 23 % des patients et un élargissement hypophysaire à l'imagerie dans 27 % des cas. Le tableau clinique est plus fruste, essentiellement marqué par une asthénie (95 % des patients) et des nausées

(68 % des patients), les céphalées n'étant présentes que chez 23 % des patients.

Biologiquement il existe une insuffisance corticotrope persistante au dernier suivi dans 100 % des cas (après une durée médiane de suivi de 21 mois, confirmée par un test au synacthène ou un cortisol plasmatique le matin indétectable). Ce déficit est le plus souvent de façon isolée, avec seulement 13 % d'insuffisance thyroïdienne et 7,6 % d'insuffisance gonadotrope associée.

Les cas cliniques d'hypophysite induite par les anti-PDL1 [20] ont une présentation qui semble similaire, bien que les données les concernant soient moins nombreuses.

Cette nosologie particulière est donc pauci-symptomatique, tardive avec des symptômes aspécifiques chez un patient traité pour une maladie néoplasique souvent métastatique, mais peut mettre en jeu le pronostic vital par le biais d'une insuffisance corticotrope constante, justifiant d'une surveillance biologique spécifique et prolongée du cortisol sous immunothérapie par anti-PD1 ou anti-PDL1.

Surveillance endocrinienne proposée sous immunothérapie, recommandations de la SFE [1,2]

Le bilan endocrinologique pré-thérapeutique devra comprendre le dosage systématique avant la première injection d'immunothérapie de :

- Cortisolémie à huit heures (en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse)
- TSH et T4L
- LH, FSH et testostérone totale chez l'homme
- LH, FSH et oestradiol chez la femme non ménopausée, sans contraception orale
- FSH seulement chez la femme ménopausée.
- D'un ionogramme sanguin

L'IRM hypophysaire n'est pas recommandée avant de débiter une immunothérapie.

La surveillance pendant le traitement devra comporter:

- **Une surveillance clinique** avec une vigilance sur l'asthénie inhabituelle, l'amaigrissement, l'hypotension, les troubles digestifs, l'aménorrhée.
- **Une surveillance biologique systématique** : cortisol huit heures en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse, TSH, T4L, testostérone totale chez l'homme à chaque cure pendant les six premiers mois.
- Si le patient est asymptomatique et que le bilan hormonal est normal, la surveillance sera espacée tous les deux mois pendant six mois puis réalisée seulement en cas de symptômes évocateurs après douze mois.
- La surveillance de l'imagerie hypophysaire systématique n'est pas recommandée

Diagnostic de l'hypophysite induite par anti CTLA4, anti PD1 ou anti PDL1 [1,2,21]

En cas de tableau clinico-biologique évocateur d'hypophysite ou d'anomalie sur le bilan de surveillance systématique le bilan biologique doit être complété à la recherche d'un tableau d'insuffisance antéhypophysaire :

- Ionogramme sanguin à la recherche d'une hyponatrémie
- Une insuffisance corticotrope (**bien s'assurer de l'absence de corticothérapie pour interpréter ce bilan**) avec Cortisolémie à huit heures effondrée sans élévation de l'ACTH.
- Un cortisol à huit heures inférieur à la valeur normale basse doit faire suspecter une insuffisance corticotrope et nécessite de reconstruire la cortisolémie à huit heures associée à un dosage de l'ACTH compte tenu de la possibilité d'insuffisance surrénalienne périphérique. Un avis endocrinologique doit être pris rapidement.
- **Devant un cortisol à huit heures inférieur à 100 nmol par litre on peut affirmer le diagnostic sans test complémentaire et un traitement substitutif par**

hydrocortisone doit être débuté sans attendre.

- Si le cortisol huit heures est supérieur à 100 nmol par litre on complétera par un test de stimulation par Synacthène 250 µg, au cours duquel on attend une élévation de la cortisolémie au-delà de 500 nmol par litre (le seuil peut être inférieur pour certaines méthodes de dosage du cortisol récentes, auquel cas le laboratoire doit spécifier le seuil à retenir). En aucun cas le critère de doublement de la valeur de cortisolémie ne peut suffire.
- Une insuffisance thyroïdienne caractérisée par une valeur de T4l abaissée malgré une TSH normale voire basse, elle peut même être modérément augmentée. Un abaissement de la T3l a peu de valeur compte tenu de la possibilité d'une atteinte fonctionnelle liée à la pathologie cancéreuse.
- Une insuffisance gonadotrope : FSH et LH normales ou basses malgré des valeurs d'hormones sexuelles périphériques (testostérone, ou œstradiol) basses, ou dosage seul de FSH abaissé chez la femme ménopausée.
- L'insuffisance somatotrope caractérisée par une IGF1 en général basse (dans 50 % des cas chez l'adulte). Le diagnostic de certitude repose sur un test de stimulation qui n'a pas d'intérêt dans ce contexte.
- élévation ou normalité de la prolactinémie

L'IRM doit être réalisée rapidement pour éliminer les diagnostics différentiels : essentiellement la survenue de métastase hypophysaire, mais aussi devant un tableau de céphalées et troubles visuels une pathologie leptoméningée, une métastase cérébrale ou une pathologie cérébrovasculaire, un tableau d'apoplexie hypophysaire.

L'IRM retrouve classiquement chez les patients présentant une hypophysite induite par l'immunothérapie un aspect d'élargissement hypophysaire modéré et diffus, de réhaussement variable, cf Figure 1, pouvant préexister aux symptômes. Cette anomalie radiologique est présente seulement chez 64 à 75 % des patients présentant une hypophysite induite par anti-CTLA4 [6–9] et 27 % des patients présentant une hypophysite induite par anti-PD1 dans la série de Faje [17].

→ La Société Française d'Endocrinologie propose de retenir le diagnostic de présomption devant:

- l'association de signes cliniques évocateurs (en rapport avec le syndrome tumoral ou les déficits hormonaux)
- et/ou une hyponatrémie et des anomalies hormonales objectivées
- et/ou des anomalies évocatrices d'hypophysite à l'imagerie hypophysaire.

La sévérité de l'hypophysite doit être évaluée selon la classification CTCAE du National Cancer Institute afin de définir l'attitude thérapeutique ultérieure, cf tableau 1. Ce système est ici surtout adapté à la décision de prise en charge initiale, bien moins à la décision de poursuite de l'immunothérapie (cf infra).

Prise en charge de l'hypophysite induite par anti CTLA4, anti PD1 ou anti PDL1 [1,2,21]

Celle – ci dépend de la sévérité du tableau initial (cf Figure 2). La consultation auprès d'un endocrinologue est indispensable, même si elle ne doit pas faire différer la prise en charge initiale en cas de signes de gravité :

- **En cas d'hypophysite de grade III ou IV** : c'est-à-dire en présence d'un syndrome tumoral sévère, de signes ophtalmologiques ou d'une insuffisance corticotrope décompensée la prise en charge repose sur :
 - **Une corticothérapie intraveineuse à forte dose** dès les prélèvements endocriniens réalisés, sans en attendre les résultats :
 - Hémissuccinate d'hydrocortisone 100 mg en intraveineux en urgence en cas de

suspicion d'insuffisance corticotrope décompensée (hypotension, déshydratation, troubles digestifs, hyponatrémie), un relais sera ensuite pris par 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone au pousse-seringue électrique sur 24 heures puis d'un relais oral une fois la phase critique passée par 60 mg d'hydrocortisone qui sera progressivement réduite [22,23]. Il n'y a pas d'indication à une supplémentation minéralo-corticoïde.

- Corticothérapie orale ou intraveineuse à débiter à un milligramme par kilogramme et par jour en cas de syndrome tumoral sévère (céphalées sévères résistantes aux antalgiques et/ou troubles visuels) avec ou sans insuffisance corticotrope, jusqu'à l'amélioration clinique suivi d'une décroissance sur quelques semaines. Un relais est indispensable à l'arrêt de la corticothérapie par hydrocortisone orale (cf. infra)
- **La suspension transitoire de l'immunothérapie : à la phase aiguë l'injection d'immunothérapie sera décalée le temps du traitement symptomatique et de la mise en place de la supplémentation hormonale (cf infra)**
- **Toujours un relais par une hormonothérapie substitutive:** hydrocortisone à réduire progressivement jusqu'à la dose substitutive de 15 à 20 mg par jour en deux prises le matin et à midi. La supplémentation thyroïdienne et gonadotrope sera introduite secondairement par l'endocrinologue selon les résultats biologiques. En cas de diabète insipide un traitement par desmopressine doit être mis en place.
- **En cas d'hypophysite de grade I ou II, c'est-à-dire en l'absence de signes visuels ou de syndrome tumoral sévère ou de critère de gravité :** Suspension de l'immunothérapie, mise en place rapide du traitement hormonal substitutif (démarrer l'hydrocortisone à 20 mg trois fois par jour, à réduire jusqu'à dix milligrammes matin et midi) puis reprise de l'immunothérapie.

Message clé :

- en cas de suspicion d'insuffisance corticotrope décompensée : Cortisol/ACTH en urgence et démarrer Hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg IV ou Methylprednisolone IV en cas de syndrome tumoral sévère sans attendre les résultats.

- en cas de corticothérapie relais indispensable et systématique à l'arrêt par hydrocortisone à dose substitutive

La mise en place du traitement substitutif doit être associée à une éducation du patient à la gestion de l'insuffisance corticotrope : triplement des doses en cas de stress ou de pathologie intercurrente (au minimum 60 mg répartis en trois prises), remise d'une carte d'insuffisant surrénalien, prescription d'une forme injectable d'hydrocortisone à réaliser en urgence en cas de vomissements [22,23].

La question de la poursuite de l'immunothérapie doit être posée une fois l'épisode aigu résolu, (cf tableau 1)

Il est à noter que si le système de cotation de la sévérité est adapté pour décider de la prise en charge immédiate de l'hypophysite, il est en revanche moins pertinent pour décider de la poursuite de l'immunothérapie puisqu'une fois substituée l'insuffisance antéhypophysaire ne pose plus de réelle difficulté [24].

Le traitement d'immunothérapie pourra la plupart du temps être repris une fois l'épisode aigu résolu après discussion multidisciplinaire et en cas de bénéfice carcinologique. L'interruption du traitement n'a pas démontré de bénéfice sur l'évolution de l'hypophysite [1,3,4,11,21].

Devenir à long terme et efficacité de la corticothérapie [5–8]

La corticothérapie à haute dose n'a montré aucun bénéfice sur la récupération hormonale ou sur la diminution du volume hypophysaire [5], et son utilisation doit être réservée aux cas de syndrome

tumoral sévère, d'autant plus qu'elle peut avoir un effet délétère sur la récupération corticotrope. La récupération thyroïdienne survient chez 37 à 87 % des patients, probablement parfois de façon retardée, ce qui expliquerait la plus grande fréquence de récupération dans la série d'Albarel et al dans laquelle le suivi médian est de 33 mois.

Il en va de même pour l'axe gonadotrope avec une récupération chez 50 à 87 % des patients. En revanche la récupération de l'axe corticotrope est exceptionnelle, rapportée chez 14 % des patients dans la série d'Albarel et al et 0 % dans la série de Min et al.

L'imagerie se normalise spontanément dans les trois mois chez tous les patients (1,3–5).

La survenue d'une hypophysite semble être associée à une meilleure réponse anti tumorale [1,2] avec dans la série de Faje une survie médiane chez les patients présentant une hypophysite de 19,4 mois vs 8,8 mois chez les patients sans hypophysite mais un effet « durée de suivi » ne peut être exclu : les effets secondaires sont très certainement liés à la durée de traitement, qui sera d'autant plus longue chez les patients répondeurs.

→ **la corticothérapie n'est indiquée qu'en cas de syndrome tumoral sévère**

Le patient doit être informé du fait que la récupération corticotrope est exceptionnelle, et de la nécessité de poursuivre une hormonothérapie substitutive à vie.

Bibliographie

1. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 1 oct 2018;
2. Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol*. oct 2018;79(5):562-8.
3. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2013;98(4):1361-75.
4. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. sept 2016;85(3):331-9.
5. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2015;21(4):749-55.
6. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014;99(11):4078-85.
7. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2 janv 2015;172(2):195-204.
8. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 1 févr 2016;19(1):82-92.
9. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events

following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. avr 2014;21(2):371-81.

10. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):122-33.
11. Scott E, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The Spectrum, Incidence, Kinetics, and Management of Endocrinopathies with Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Melanoma. *Eur J Endocrinol*. 29 nov 2017;
12. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2 avr 2014;6(230):230ra45.
13. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010;13(1):29-38.
14. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebenuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2018;103(2):365-9.
15. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. juill 2016;28(4):278-87.
16. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. juill 2017;58:70-6.
17. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen J, Sullivan R, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 1 juin 2019;
18. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, Du Z, Agar NYR, Kaiser UB, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget*. 22 nov 2016;7(47):76565-76.
19. Albarel F, Castinetti F, Brue T. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 1 sept 2019;181(3):R107-18.
20. Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Otake Y, Yoshida K, et al. Two Cases of Atezolizumab-Induced Hypophysitis. *J Endocr Soc*. 1 janv 2018;2(1):91-5.
21. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
22. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*. févr 2018;79(1):1-22.
23. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol*. déc 2017;78(6):525-34.
24. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*.

Légendes des Figures

Figure 1 : Aspect IRM d'hypophysite : Hypertrophie diffuse de l'hypophyse, se réhaussant de façon intense et homogène ici en séquence T1 après injection de gadolinium A : coupe coronale B : coupe sagittale

Figure 2 : Algorithme de prise en charge des patients présentant une suspicion d'hypophysite induite par l'immunothérapie anti-néoplasique

*Interprétation du dosage de cortisol APRÈS S'ÊTRE ASSURÉ DE L'ABSENCE DE CORTICOTHÉRAPIE:

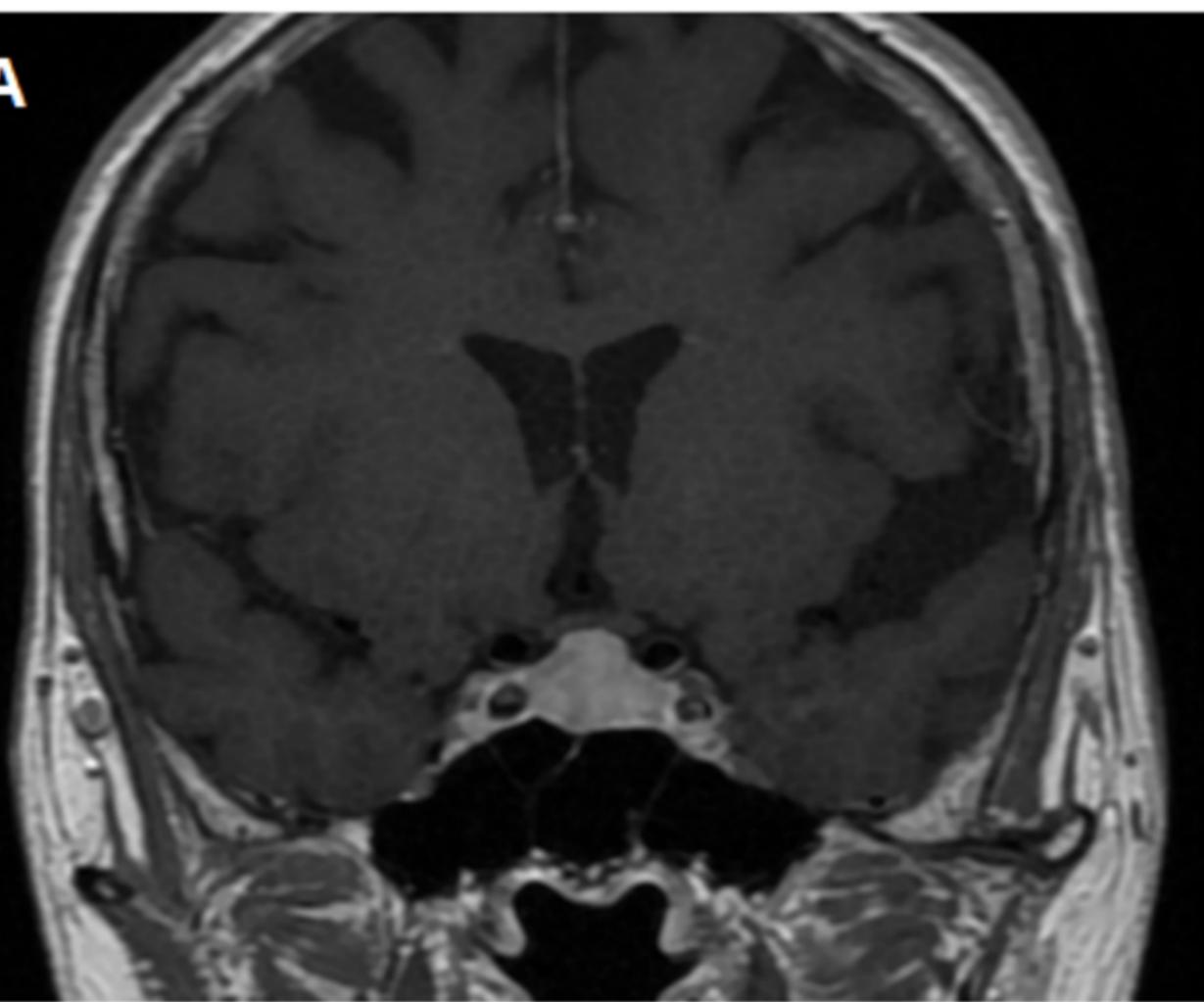
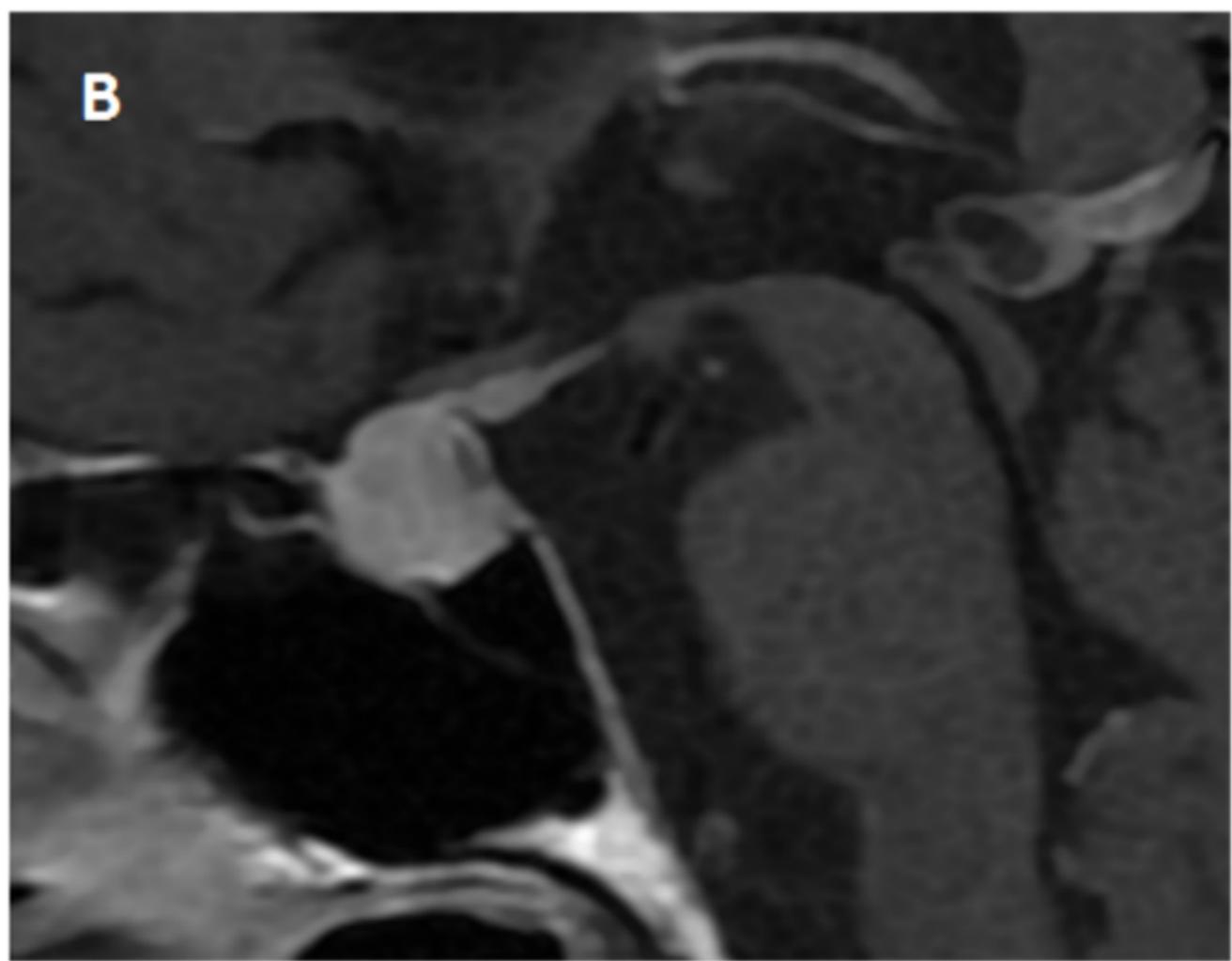
- Cortisol inférieur à la normale : contrôler sur un second prélèvement à 8 heures
- Cortisol 8 heures <100 nmol/L sans élévation de l'ACTH : déficit corticotrope avéré
- Cortisol 8 heures >100 nmol/L test de stimulation par synacthène, déficit si absence de dépassement de la valeur seuil de 500nmol/L ou seuil spécifique adapté à la méthode de dosage utilisée

** à adapter uniquement sur les valeurs de T3L et T4L, la TSH n'est pas informative. Dose à augmenter progressivement chez les patients âgés ou coronariens

*** envisager une substitution gonadotrope si l'insuffisance est maintenue à la réévaluation à 3 mois et en l'absence de contre-indication en rapport avec la pathologie néoplasique sous-jacente

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet

A**B**

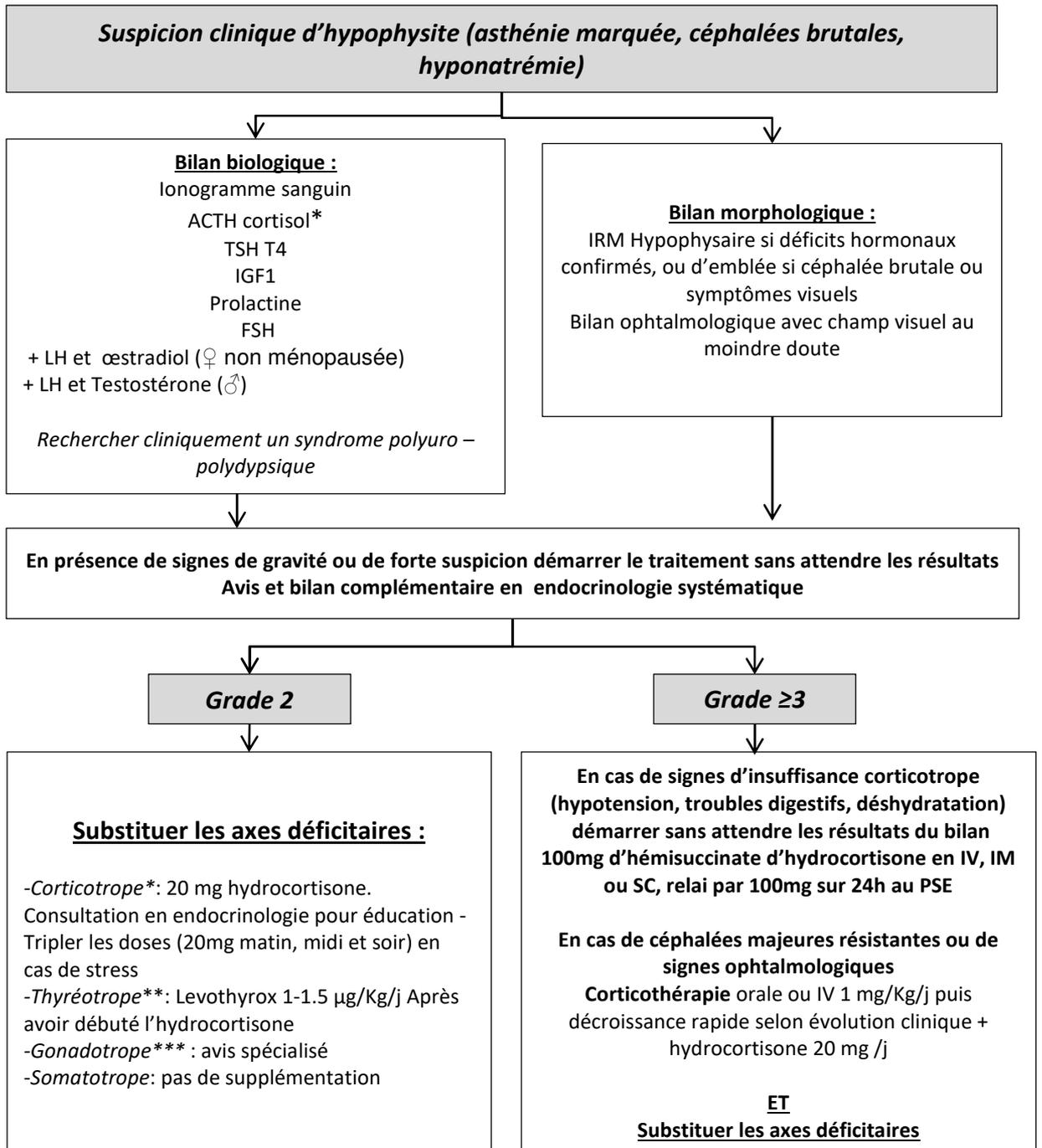


Tableau 1 : Définition des grades de la toxicité selon la classification CTCAE du National Cancer Institute et attitude concernant l'immunothérapie anti-cancéreuse

Grade	Définition de la toxicité	Attitude concernant l'immunothérapie
Grade 1	Asymptomatique ; anomalie clinique ou paraclinique uniquement ; pas d'intervention requise.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 2	Symptôme modérés, indication de traitement.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique et traitement substitutif/correctif
Grade 3	Symptômes sévères (insuffisance corticotrope et/ou céphalées majeures et/ou troubles visuels), hospitalisation indiquée	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution sous corticoïdes ET traitement substitutif/correctif ; reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice.
Grade 4	Etat de choc (insuffisance surrénalienne aigue), mise en jeu du pronostic vital, intervention urgente.	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution sous corticoïdes ET traitement substitutif/correctif ; reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice.
Grade 5	Décès	