

Endocrinopathies associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Irena Druce, MD, MSc, FRCPC

À propos de l'auteure



La Dre Irena Druce a suivi ses études à l'Université d'Ottawa, où elle a effectué une maîtrise en médecine cellulaire et moléculaire et sa formation médicale. Elle exerce dans la communauté en tant que collaboratrice à temps partiel à l'Hôpital d'Ottawa. Elle est professeure adjointe au département de médecine de l'Université d'Ottawa et a collaboré avec le service d'oncologie médicale à la recherche sur les effets indésirables de la thérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sur le système endocrinien. Elle s'intéresse également au diabète de type 2 et à la médecine transgenre.

Affiliations

Service d'endocrinologie, Département de médecine, Université d'Ottawa
Programme des maladies chroniques, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Introduction

Les récepteurs de points de contrôle immunitaires sont exprimés par les cellules du système immunitaire et entraînent une réduction ou une absence de fonction, ce qui limite physiologiquement l'auto-immunité. Ces récepteurs sont également exploités par les cellules malignes pour maintenir une tolérance immunitaire et échapper à la destruction. Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle immunitaires ont révolutionné l'oncologie, avec un potentiel de réponse clinique durable, même dans le cas de tumeurs solides métastatiques. Par exemple, dans le passé, le mélanome métastatique était synonyme de mort certaine; aujourd'hui, une rémission est possible.¹

Les principales cibles de la pharmacothérapie actuelle sont l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) et la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et son ligand (PD-L1). Aujourd'hui, la moitié des patients atteints d'une maladie métastatique peuvent bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI). En décembre 2021, il existait huit agents approuvés pour 17 tumeurs malignes, et plus de 1 000 essais cliniques ont été menés pour évaluer ces agents dans des contextes de traitement d'appoint et d'entretien.^{1,2}

L'activation immunitaire qui sous-tend le traitement par des ICI et la persistance de la réponse clinique au-delà de la demi-vie pharmacologique expliquent également les toxicités qui ont été observées.¹ Il a été démontré que les effets indésirables liés à l'immunité (Elim) associés au traitement par des ICI se produisent dans pratiquement tous les systèmes d'organes. Ils se manifestent à différents moments du traitement et parfois après son arrêt. Il est intéressant de noter que la présence de ces EI est liée au degré d'autotolérance du système immunitaire et permet de prédire la réponse du patient à cette modalité de traitement.³

Les endocrinopathies font partie des Elim les plus fréquents, puisqu'elles touchent 15 à 40 % des patients. Cependant, elles posent des problèmes aux cliniciens, car elles sont difficiles à diagnostiquer en raison de leurs manifestations diverses et non spécifiques.¹⁻⁴ Contrairement à d'autres Elim, les endocrinopathies ne répondent pas aux doses élevées de glucocorticoïdes et sont permanentes. Il a été démontré que le traitement aux stéroïdes n'avait aucun effet sur la gravité de la maladie ou sur la probabilité de sa résolution.^{5,6} Heureusement, lorsqu'elles sont diagnostiquées correctement, les endocrinopathies associées aux ICI sont faciles à traiter, ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et ont un excellent pronostic.⁷

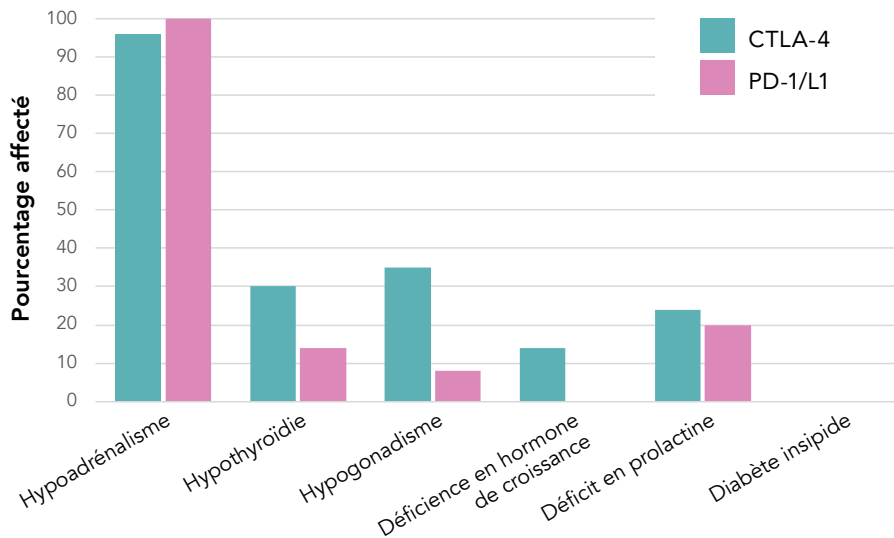


Figure 1 : Pourcentage de patients atteints d'hypophysite associée aux ICI et présentant des déficiences dans des axes cellulaires spécifiques.

Données adaptées de Faje et Druce.^{8,9}

Hypophysite associée aux ICI

L'hypophysite est l'un des élimés les plus fréquents et le plus susceptible d'engager le pronostic vital. Elle peut toucher toutes les lignées cellulaires de l'anté-hypophyse, et souvent plusieurs d'entre elles (Figure 1). Le diabète insipide (DI) associé aux ICI et résultant d'un déficit en hormone antidiurétique n'a été observé que dans des études de cas. L'hypophysite est le plus souvent observée lors du traitement ciblant le CTLA-4 (seul ou en association avec la protéine 1 de mort cellulaire programmée/ligand 1 [PD-1/L1]) et touche jusqu'à 10 % des patients traités. Elle a également été observée dans le traitement en monothérapie de PD-1/L1, bien que plus rarement, avec une incidence de 1 à 3 % (Tableau 1). Sa présentation clinique diffère selon l'agent responsable.

L'hypophysite associée à CTLA-4 survient à un stade précoce du traitement, généralement dans les 9 à 12 semaines, et provoque le plus souvent un hypoadrénalisme central et une hypothyroïdie centrale concomitants. Il a été proposé que le mécanisme

sous-jacent était une réaction d'hypersensibilité de type II avec infiltration lymphocytaire dans l'hypophyse observée en pathologie. Cette réaction est très similaire à l'hypophysite auto-immune qui était une affection connue, bien que rare, avant l'ère des ICI.

L'hypophysite due à la thérapie anti-PD-1/L1 survient plus tardivement au cours du traitement, généralement après 20 semaines, et affecte presque universellement la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant un hypoadrénalisme. Elle touche rarement d'autres lignées cellulaires.^{4,8,9} Le mécanisme de l'hypophysite associée à PD-1/L1 n'est pas encore connu.

Il n'y a pas de consensus sur le dépistage asymptomatique de l'hypophysite, et plus particulièrement du déficit en ACTH, chez les patients traités par des ICI. Cela peut être dû à la complexité d'obtenir des mesures matinales du cortisol sérique, ainsi qu'une interprétation correcte tout en tenant compte des facteurs de confusion liés à l'utilisation fréquente de glucocorticoïdes dans cette population.⁸ Certains praticiens sont favorables à un dépistage

systematique, au moins pour les schémas thérapeutiques ciblant le CTLA-4, compte tenu de l'incidence accrue; cependant, il n'existe pas de lignes directrices claires sur la façon de mesurer et d'interpréter les valeurs de cortisol. Il existe une controverse, même parmi les endocrinologues, sur les valeurs seuils à utiliser pour l'interprétation du cortisol sérique.⁹ Le dosage de l'ACTH n'est pas pratique en raison du long délai d'exécution de ce test dans la plupart des établissements.

Le déficit en ACTH est une affection aiguë pouvant engager le pronostic vital et ses manifestations, à savoir les malaises, les nausées et l'hypotension, sont malheureusement fréquentes chez les patients recevant un traitement systémique contre le cancer. Un diagnostic tardif peut tout à fait se produire et avoir un impact considérable sur la morbidité et la mortalité des patients, ce qui justifie la mise en œuvre d'un dépistage asymptomatique.^{4,9} Les cliniciens sont encouragés à faire preuve d'une grande vigilance en cas de dysfonctionnement de l'hypophyse, et doivent être conscients de la nécessité de faire évaluer et traiter cette pathologie conjointement par des oncologues et des endocrinologues.

En outre, l'imagerie de l'hypophyse dans le cas d'une hypophysite associée aux ICI n'est pas une procédure standard, car la présence d'une inflammation et d'un épaississement du pédoncule à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne permet pas de prédire la gravité ou l'évolution de la maladie. L'imagerie doit être envisagée si des métastases hypophysaires font partie du diagnostic différentiel.^{4,7}

L'hypophysite associée aux ICI est traitée en remplaçant les hormones cibles, comme pour toute autre étiologie de l'hypopituitarisme. La priorité doit être donnée au remplacement des axes surrénalien et thyroïdien. Le remplacement

Endocrinopathie	Incidence (%)			Apparition (semaines médianes)		
	CTLA-4	PD-1/L1	Association	CTLA-4	PD-1/L1	Association
Hypophysite	9 %	1 à 3 %	10,5 %	9-12	26	9-12
Thyroïde primaire						
<i>Thyroidite</i>	1 à 5 %	5 à 10 %	2 à 10 %	> 6	> 6	> 6
<i>Hypothyroïdie</i>	2 à 5 %	3 à 10 %	5 à 23 %	> 6	> 6	> 6
<i>Maladie de Graves-Basedow</i>	-	-	-	-	-	-
Diabète auto-immun	-	0,2 à 5 %	0,6 %	-	En 15	-
Surrénale primaire	0,3 à 2 %	0,3 à 4 %	1 à 3 %	-	-	-

Tableau 1: Résumé de l'incidence et du moment d'apparition des endocrinopathies associées aux ICI en fonction du schéma thérapeutique. Données adaptées de Wright et Barroso-Sousa.^{4,11}

des hormones sexuelles peut être envisagé si la maladie sous-jacente a un pronostic favorable, et qu'une thérapie de remplacement de l'hormone de croissance (GH) est contre-indiquée en présence d'une tumeur maligne active.^{4,7,10}

Maladie thyroïdienne associée aux ICI

Le dysfonctionnement thyroïdien primaire est l'endocrinopathie la plus fréquente observée lors d'un traitement par ICI et il se manifeste généralement dans les six semaines suivant le traitement. Il peut toutefois survenir à tout moment au cours du traitement et ces facteurs ont conduit à un dépistage systématique de la thyroïdite sérique (TSH).⁴ L'incidence varie en fonction du traitement; les données cliniques ont montré une incidence de 5 % en cas de monothérapie anti-CTLA-4, de 10 % en cas de monothérapie anti-PD-1/L1, et jusqu'à 20 % pour les patients traités par polythérapie.^{4,11}

La présentation la plus courante est une thyroïdite destructrice et indolore, où l'hyperthyroïdie transitoire se transforme en hypothyroïdie permanente dans près de 70 % des cas en l'espace d'environ six semaines. Cette évolution est

plus rapide que celle de la thyroïdite non associée aux ICI et n'est pas affectée par l'utilisation de glucocorticoïdes. Il est possible que l'incidence d'une thyroïdite autolimitée soit beaucoup plus élevée, car elle est en grande partie subclinique. La maladie de Graves-Basedow est rare et a été observée dans des études de cas en raison de la présence d'une orbitopathie.⁴

La mesure des anticorps anti-récepteurs de la thyroïdostimuline (TSH) n'a pas d'utilité clinique. D'autres anticorps antithyroïdiens, tels que les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline, sont souvent absents chez les patients présentant un dysfonctionnement thyroïdien associé aux ICI. Chez les patients présentant des anticorps antithyroïdiens préexistants, le risque de développer des Elim est plus élevé; cependant, il n'y a pas de corrélation avec la gravité de la maladie.^{4,12} La physiopathologie de cette endocrinopathie reste à l'étude; cependant, la voie PD-1/L1 fait partie intégrale de la fonction des lymphocytes T, qui est liée à la physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto.¹³

Les recommandations concernant la surveillance et le traitement du dysfonctionnement thyroïdien primaire associé aux ICI sont claires

et unanimes : les hormones libres doivent être mesurées lorsqu'un taux de TSH anormal est observé, et un traitement par lévothyroxine doit être instauré lorsque la TSH est > 10 mUI/ml à une posologie standard de 1,6 µg/kg (moins chez les personnes âgées et fragiles), suivi d'une réévaluation biochimique au bout de six semaines.^{4,7}

Diabète associé aux ICI

Le diabète auto-immun est la deuxième endocrinopathie associée aux ICI la plus fréquente. Son incidence est rare; il survient chez moins de 0,2 à 5 % des patients. Cependant, son évolution peut être spectaculaire, avec une destruction auto-immune rapide des cellules β et jusqu'à 70 % des patients présentant une acidocétose diabétique fulminante.⁴ En raison de son évolution rapide, le dépistage à l'aide de l'HbA1c peut se révéler inutile, et une surveillance aléatoire de la glycémie plasmatique ou capillaire doit être utilisée pour un dépistage de routine.⁷ Dans un essai clinique, la majorité des patients, soit plus de 70 %, ont présenté un diabète auto-immun dans les trois premiers mois suivant le début du traitement par ICI. Toutefois, le dernier cas a été rapporté après 15 mois.¹⁴

Moins de 50 % des patients présentaient des anticorps anti-îlots de Langerhans; cependant, les patients qui présentaient des anticorps positifs ont développé un diabète associé aux ICI à un stade plus précoce. Plus de 97 % des cas de diabète associé aux ICI ont été observés chez des patients sous thérapie anti-PD-1/L1, et on a constaté que cette voie joue un rôle important dans le développement du diabète sucré dans des modèles de souris.⁴ En outre, des facteurs génétiques sont susceptibles de contribuer au développement du diabète associé aux ICI, les haplotypes HLA classiques associés au diabète de type 1 classique (DR3-DQ2 et DR4-DQ8) étant surreprésentés dans les cas de diabète associé aux ICI, avec une forte association entre ce type de diabète et l'antigène HLA-DR4.¹⁵

L'administration de fortes doses de glucocorticoïdes ne s'est pas avérée bénéfique dans le cas du diabète associé aux ICI; Cette pathologie doit être traitée par l'injection d'insuline sous-cutanée.⁷ Il convient également de noter que la population de patients nécessitant un traitement par des ICI présente un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 préexistant et que l'utilisation fréquente de glucocorticoïdes dans cette population peut exacerber le contrôle de la glycémie. Avant l'instauration de tout traitement, les patients doivent se soumettre à un dépistage pour détecter tout diabète préexistant.

Autres endocrinopathies associées aux ICI

Les autres endocrinopathies sont rares. Une insuffisance surrénale primaire a été observée avec une incidence de 0,2 à 0,5 % et est rarement associée à la présence d'anticorps anti-surréaliens.¹¹ Des cas d'hypoparathyroïdie, de DI et de maladie de Cushing ACTH-dépendante ont été signalés. Toutefois, le lien avec le traitement par ICI est contesté.⁴ Dans ces cas, la causalité n'est pas importante, car, en fin de compte, le traitement n'est pas affecté. L'incidence


accrue de l'hypophysite et du diabète auto-immun, qui nécessitent un diagnostic et un traitement précis, est le domaine dans lequel le traitement par ICI a le plus d'impact sur les endocrinologues.

Résumé

Les ICI ont inauguré une nouvelle ère dans le traitement du cancer, mais ils n'en sont encore qu'à leurs débuts. Il est à noter que le premier ICI a été récemment approuvé par la FDA, en 2011. Des recherches approfondies sont nécessaires pour élucider les mécanismes qui sous-tendent les Elim afin que les patients puissent être correctement diagnostiqués et traités. Les recherches futures pourraient également permettre d'identifier les patients à haut risque nécessitant une surveillance plus étroite.

En ce qui concerne les endocrinopathies associées aux ICI, les cliniciens doivent pour l'instant se fier à leur jugement clinique et au dépistage de routine. Un algorithme de dépistage de base est proposé dans la **Figure 2** et peut être adapté aux besoins de chaque établissement. Le dépistage asymptomatique doit être le plus poussé possible pendant le traitement, lorsque l'incidence d'apparition de la maladie est la plus élevée. Il est important de noter que des Elim peuvent survenir après l'arrêt du traitement et que la vigilance clinique doit être maintenue. Les patients ayant déjà été exposés à un traitement par des ICI doivent être identifiés comme tels dans leur dossier médical et doivent faire l'objet d'un examen clinique semestriel avec, le cas échéant, des tests endocriniens ciblés.

Le traitement par ICI pourrait guérir les tumeurs malignes des patients. Ces derniers pourraient être réorientés vers leurs professionnels de première ligne, qui assumeraient alors la responsabilité de la surveillance continue. La diffusion des connaissances, une approche pluridisciplinaire et la collaboration entre les spécialistes seront des éléments clés pour aller de l'avant.

Avant le traitement	Glucose sérique/capillaire
	TSH
 Pendant le traitement Cycles T1-2	TSH
	Glucose sérique/capillaire
	Cortisol sérique du matin*
Après l'arrêt du traitement	Évaluation clinique tous les 6 mois, investigations selon les indications cliniques

* À envisager pour tous les patients, mais au moins pour ceux qui ont été exposés à des agents ciblant le CTLA-4.

Figure 2: Algorithme de base pour le dépistage des endocrinopathies associées aux ICI

Correspondance

Dre Irena Druce

Courriel : idruce@toh.ca

Divulgations financières

Honoraires de conférencière : Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi

Honoraires de consultant : Abbott, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi

Références

1. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr;19(4):254-67.
2. Esfahani K, Meti N, Miller WH, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ*. 2019 Jan 14;191(2):E40-6.
3. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):1-1.
4. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jul;17(7):389-99.
5. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, Cohen J, Sullivan RJ. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018 Sep 15;124(18):3706-14.
6. Ma C, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Wang X, Zhou J, Zhang A, Zhou Y, Mao F, Angell TE, Andrews CP, Hu J. The Impact of High-Dose Glucocorticoids on the Outcome of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Disorders Management of ICI-Induced Thyroiditis. *Cancer Immunol Res*. 2019 Jul 1;7(7):1214-20.
7. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE, Lupi I, Paschou SA, Toth M, van der Kooij M. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022 Dec;187(6):G1-21.
8. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, Nachtigall L, Tritos N. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep;181(3):211-9.
9. Druce I, Tawagi K, Shaw JL, Ibrahim A, Lochnan H, Ong M. Routine Screening for Central and Primary Adrenal Insufficiency during Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy: An Endocrinology Perspective for Oncologists. *Curr Oncol*. 2022 Jul 2;29(7):4665-77.
10. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, Callahan MK, Atkins MB, Sharon E, Antonia SJ, West P. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Jul;2(3):pky021..
11. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):173-82.
12. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study. *J Endocr Soc*. 2018 Mar;2(3):241-51.
13. Zhan L, Feng HF, Liu HQ, Guo LT, Chen C, Yao XL, Sun SR. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management. *Front Endocrinol*. 2021 Jun 10;12:649863.
14. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019 Sep;36(9):1075-81.
15. Tsang VH, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, Scolyer RA, Jakrot V, Guminski AD, Long GV, Menzies AM. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov;104(11):5499-506.