Hypophysite et hépatite secondaires à une immunothérapie par inhibiteur des points de contrôle

Hypophysitis and Hepatitis Due to Immune Checkpoint Blockade

O. Peyrony · Y. Tieghem · J.-P. Fontaine

Reçu le 2 avril 2019 ; accepté le 29 avril 2019
© SFMU et Lavoisier SAS 2019

Introduction

Les inhibiteurs des points de contrôle (IPC), en anglais *immune checkpoint blockade* (ou *inhibitor*), plus communément appelés immunothérapies, font partie des avancées récentes dans le traitement des cancers. Ils ont initialement montré leur efficacité sur le mélanome métastatique et, plus récemment, sur le cancer du poumon non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin ou dans les cancers urothéliaux [1]. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux qui restaurent l'activité antitumorale des lymphocytes T en se fixant sur des points de contrôle tels que le *lymphocyte-associated protein 4* (CTLA4) ou le *programmed cell death1/ligand1* (PD1/PDL1) [2]. Les IPC peuvent, par le biais de la réactivation immunitaire qu'ils provoquent, générer des effets indésirables auto-immuns qui touchent tous les organes avec une grande variété de symptômes et de niveaux de gravité [3]. Compte tenu de l'utilisation de plus en plus fréquente de ces traitements en oncologie avec des indications de plus en plus larges, et les effets indésirables qu'ils génèrent, il nous semble important d'informer les médecins urgentistes qui se trouvent en première ligne lorsque ceux-ci surviennent. Nous rapportons ici le cas d'un patient présentant une toxicité endocrinienne et hépatique liée aux IPC, puis discutons les différents aspects de ces toxicités ainsi que leurs implications pour l'urgentiste.

Observation

Un patient de 38 ans se présente aux urgences pour des céphalées intenses d'apparition non brutale, des vomissements et une asthénie depuis trois jours. Il est suivi pour

une rechute métastatique ganglionnaire et leptoméningée d'un mélanome. Il est traité par nivolumab (anti-PD1) depuis plus d'un an et, devant la progression ganglionnaire, par une association de nivolumab et d'ipilimumab (anti-CTLA4), dont il a reçu trois cycles. Il a également reçu une radiothérapie stéréotaxique il y a un an sur sa métastase cérébrale unique. Aux urgences, les paramètres vitaux sont normaux, et la température est à 37,1 °C. L'interrogatoire révèle une céphalée en casque, et l'examen neurologique ne montre ni syndrome méningé ni signe en faveur d'une hypertension intracrânienne ou d'une encéphalopathie. L'abdomen est sensible en hypocondre droit, et il existe un ictère conjonctival. La biologie objective une cytolysé à 32 N sur les ALAT et 8 N sur les ASAT ainsi qu'une cholestase avec des gamma-glutamyl transférase à 5 N, des phosphatases alcalines à 138 (norme < 129 UI/l) et une hyperbilirubinémie à 50 µmol/l (3 N). Le taux de prothrombine est à 82 %. L'éogramme sanguin et la glycémie sont normaux. L'échographie abdominale ne montre ni métastase hépatique ni thrombose veineuse, ni dilatation des voies biliaires. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est demandée à la recherche de lésions secondaires. Elle objective une majoration du volume de l'hypophyse (14 vs 10 mm en hauteur) avec rehaussement homogène (Fig. 1). Devant l'absence d'argument pour une étiologie infectieuse et après discussion avec l'oncologue référent, une corticothérapie à 1 mg/kg est débutée devant la forte suspicion d'hypophysite auto-immune secondaire aux IPC. Les sérologies (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus Herpès simplex, virus varicelle-zona, virus de l'immunodéficience humaine et virus des hépatites A, B, C et E) sont prélevées afin d'éliminer une hépatite virale ainsi que les dosages hormonaux (cortisol, TSH, T3 libre, T4 libre, FSH, LH, prolactine, testostérone) à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire. Les sérologies virales sont négatives, et les dosages hormonaux sont normaux hormis une cortisolémie basse (66 nmol/l, norme : 145–475). L'évolution clinique et biologique est rapidement favorable avec une disparition des céphalées, des nausées et

O. Peyrony (✉) · Y. Tieghem · J.-P. Fontaine
Service des urgences, hôpital Saint-Louis, AP-HP,
avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : o.peyrony@hotmail.fr

Fig. 1 Imagerie par résonance magnétique cérébrale (coupe sagittale, séquence T1 après injection de gadolinium) montrant une majoration du volume de l'hypophyse (14 vs 10 mm en hauteur) avec rehaussement homogène (flèche) faisant évoquer le diagnostic d'hypophysite

de l'asthénie ainsi qu'une amélioration progressive de la cytolyse. La corticothérapie est poursuivie per os à 1 mg/kg pendant une durée de trois semaines et l'immunothérapie suspendue.

Discussion

Les toxicités liées aux IPC ne sont pas spécifiques, peuvent toucher tous les organes et, pour chaque organe, se manifester selon des symptômes très variés (Tableau 1). Leur fréquence est très différente d'une étude à l'autre et varie selon le type de molécule utilisée, l'organe atteint et la gravité de l'atteinte [4]. Aux urgences, la prévalence des toxicités auto-immunes chez les patients sous IPC varie de 14 à 25 % [5,6]. Elles surviennent généralement plus fréquemment avec les anti-CTLA4 (ipilimumab) qu'avec les anti-PD1/PDL1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab) et sont maximales en cas d'association de ces deux types de molécules [3,4]. La gravité est estimée selon une classification en cinq niveaux qui n'est pas spécifique aux IPC (Common Terminology Criteria for Adverse Events) : 1–2 en cas d'atteinte peu sévère, 3–4 en cas d'atteinte sévère et 5 en cas de décès. Si les atteintes peu sévères peuvent être très fréquentes selon les études (jusqu'à 90 %), les atteintes sévères sont beaucoup plus rares (< 10 %) [4]. Ce niveau de gravité va conditionner les explorations et le traitement. Ce traitement repose, d'une part, sur le traitement

Tableau 1 Manifestations cliniques des toxicités liées aux inhibiteurs des points de contrôle selon l'organe atteint

Atteinte	Symptômes
Intestinale	Diarrhée Colite Gastrite
Hépatique	Hépatite
Cutanée	Rash Prurit Vitiligo Psoriasis Syndrome de DRESS Syndrome de Lyell/Stevens-Johnson
Pulmonaire	Pneumonie Sarcoïdose Épanchement pleural
Endocrine	Hypo-/hyperthyroïdie Insuffisance surrénalienne Hypophysite Diabète
Neurologique	Méningite aseptique Encéphalopathie Syndrome de Guillain-Barré Myasthénie Myélite Méningoradiculite Neuropathie périphérique
Pancréatique	Pancréatite
Cardiaque	Myocardite Péricardite
Rénale	Néphropathie tubulo-interstitielle
Articulaire	Arthrite
Ophthalmologique	Uvéite
Vasculaire	Maladie de Horton
Hématologique	Cytopénies Anémie hémolytique Purpura thrombopénique immunologique Syndrome d'activation macrophagique
DRESS : <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>	

des complications (par exemple la chirurgie en cas de perforation digestive ou la substitution hormonale en cas d'insuffisance endocrinienne) et, d'autre part, sur l'arrêt momentané ou définitif des IPC, sur la corticothérapie et, en cas d'atteinte sévère, sur les immunosuppresseurs (infliximab). Les toxicités surviennent généralement dans les semaines ou mois qui suivent l'initiation des IPC mais peuvent, dans certains cas, survenir beaucoup plus tard (plus d'un an après) et, parfois même, plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement [4]. Si certaines atteintes surviennent

classiquement tôt (cutanée, digestive), d'autres peuvent être parfois retardées (pulmonaires, hépatiques, endocriniennes).

L'atteinte hypophysaire varie dans la littérature de moins de 1 % (avec les anti-PD1/PDL1) à 17 % (avec les anti-CTLA4) [7–9]. Elle survient dans un délai médian de 76 jours (IQR : 46–116) après le début du traitement, soit après la troisième dose (médiane) [10]. Elle se manifeste par des symptômes liés à l'effet de masse (céphalées frontales ou rétro-orbitaires, vomissements, troubles visuels secondaires à la compression du chiasma optique), mais également liés à l'insuffisance corticotrope (amaigrissement, pâleur, asthénie, myalgies, hypotension, hypoglycémie, hyponatrémie), thyroïdienne (constipation, frilosité, insomnie) et gonadotrope (aménorrhée, troubles érectiles) [7,8]. Le diagnostic repose, d'une part, sur les dosages hormonaux explorant l'axe pituitaire et, d'autre part, sur l'IRM qui montre classiquement, en phase aiguë, un élargissement et une prise de contraste homogène de l'hypophyse, contrairement à une atteinte métastatique dont la prise de contraste est hétérogène [8]. Le traitement repose sur la prednisone (1 à 2 mg/kg) selon la sévérité des symptômes et/ou sur la substitution hormonale selon les axes touchés (hydrocortisone en cas d'insuffisance surrénalienne, thyroxine en cas d'insuffisance thyroïdienne). Si les insuffisances thyroïdienne et gonadotrope récupèrent dans la moitié des cas, l'insuffisance corticotrope peut persister et nécessiter une substitution à vie.

La prévalence de l'atteinte hépatique varie de 1 à 4 %, avec les anti-PD1, à 4 à 9 %, avec les anti-CTLA4, et peut atteindre 18 % en cas d'association des deux classes de molécules [11]. Son délai de survenue varie considérablement selon la molécule et la maladie sous-jacente et peut aller de 4 à 19 semaines en médiane avec des maximales pouvant aller jusqu'à 93 semaines pour le pembrolizumab [12]. Là encore, les symptômes ne sont pas spécifiques aux IPC. Il peut s'agir d'une perturbation asymptomatique du bilan hépatique ou, plus rarement, de symptômes en relation avec une insuffisance hépatocellulaire. Avant de retenir le diagnostic d'hépatite auto-immune secondaire aux IPC, il est important d'éliminer les nombreuses autres causes d'atteinte hépatique dans ce contexte onco-hématologique et d'immunodépression et notamment les atteintes infectieuses (hépatites virales), la progression tumorale, les atteintes obstructives lithiasique ou tumorale, les toxicités liées aux autres anticancéreux ou les atteintes thromboemboliques. Dans les formes sévères, la biopsie hépatique doit être réalisée afin de caractériser l'atteinte histologique et guider le traitement [11]. La classification de la gravité est essentiellement fondée sur l'importance de la cytolyse et/ou sur l'élévation de la bilirubine. Une cytolyse à plus de 5 N et/ou une élévation de la bilirubine à plus de 3 N signent une atteinte sévère. Or, cette classification n'étant pas spécifique de l'atteinte auto-immune, elle peut en sous-estimer la gravité. Une élévation rapide de la bilirubine ou des phosphatases alcali-

nes, l'apparition d'une coagulopathie, d'une acidose lactique ou de tout autre signe clinique d'insuffisance hépatocellulaire sont en faveur d'une atteinte sévère quel que soit le taux de transaminases [12]. Le traitement repose sur l'arrêt des IPC, l'administration de corticoïdes en cas d'atteinte sévère et, parfois, d'immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, tacrolimus). Dans notre cas, il s'agissait d'une atteinte hépatique sévère (grade 3–4), sans signe d'insuffisance hépatocellulaire. Le patient aurait, dans l'idéal, nécessité une biopsie hépatique en milieu spécialisé avant l'initiation de la corticothérapie, non urgente, et ce, après avoir éliminé une étiologie virale. C'est devant l'atteinte hypophysaire, et après discussion avec les oncologues, qu'il a été décidé de débiter la corticothérapie rapidement, sans biopsie et avant le résultat des sérologies virales.

Les autres toxicités les plus fréquemment observées sont les rashes, les colites, les dysthyroïdies et les pneumonies auto-immunes. Les myocardites, les insuffisances surrénaliennes, les atteintes neurologiques et rénales sont, elles, beaucoup plus rares [9].

Les décès liés aux toxicités sous IPC sont rares (0,3 à 1,3 %) et surviennent en général au début du traitement. Ce risque varie selon le type de toxicité : il est important en cas de myocardite (39,7 %), modéré en cas de pneumonie, d'hépatite, de myosite, de néphrite, d'atteinte hématologique ou neurologique (10 à 17 %) et rare en cas d'hypophysite (2 %), d'insuffisance surrénalienne (3,7 %) ou de colite (5 %) [13].

Toute la difficulté pour l'urgentiste, face à un patient sous IPC présentant des symptômes compatibles avec une atteinte auto-immune, va être d'évoquer une toxicité. Cette tâche est d'autant plus difficile que ces symptômes sont variés, très peu spécifiques et peuvent survenir longtemps après le début du traitement. Ils peuvent mimer soit une complication infectieuse (pneumonie, colite, hépatite, méningite), soit une progression de la maladie (asthénie, cytolyse, épanchement, réaction immuno-inflammatoire au sein de la tumeur ou des métastases) et ainsi désorienter le clinicien dans sa démarche diagnostique.

Conclusion

Il est crucial que l'urgentiste identifie, parmi les nombreuses molécules anticancéreuses et parmi toutes les immunothérapies impliquant des anticorps monoclonaux, celles qui ciblent les points de contrôle afin d'évoquer, devant des symptômes compatibles, une toxicité. Ce diagnostic, difficile, nécessite d'avoir éliminé une étiologie infectieuse et de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires afin de ne pas porter à tort et trop facilement le diagnostic de progression tumorale. Il ne doit pas hésiter, dans ces situations

complexes, à faire appel au médecin référent du patient avant d'initier un traitement par corticoïdes.

Liens d'intérêts : Olivier Peyrony déclare avoir reçu des honoraires de la part de Bristol-Myers Squibb pour la présentation d'un symposium en congrès.

Références

1. Kourie HR, Awada G, Awada A (2017) The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. *Immunotherapy* 9:647–57
2. Boussiotis VA (2016) Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 375:1767–78
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al (2016) Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 27:559–74
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al (2016) Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 54:139–48
5. El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ et al (2019) Adverse effects of immune checkpoint therapy in cancer patients visiting the emergency department of a comprehensive cancer center. *Ann Emerg Med* 73:79–87
6. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, et al (2019) Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emerg Med J* (in press)
7. Valecha G, Pant M, Ibrahim U, Atallah JP (2019) Immunotherapy-induced autoimmune hypophysitis. *J Oncol Pharm Pract* 25:217–20
8. Jannin A, Merlen E, Do Cao C, Penel N (2018) Autoimmune hypophysitis associated with new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer* 105:275–80
9. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ (2018) Management of immune checkpoint inhibitor toxicities : a review and clinical guideline for emergency physicians. *J Emerg Med* 55:489–502
10. Guerrero E, Johnson DB, Bachelot A, et al (2019) Immune checkpoint inhibitor-associated hypophysitis-World Health Organisation Vigibase report analysis. *Eur J Cancer* 113:10–3
11. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al (2018) Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 68:1181–90
12. Reynolds K, Thomas M, Dougan M (2018) Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade. *Oncologist* 23:991–7
13. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al (2018) Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4:1721–8