

RHNe

**Réseau
Hospitalier
Neuchâtelois**

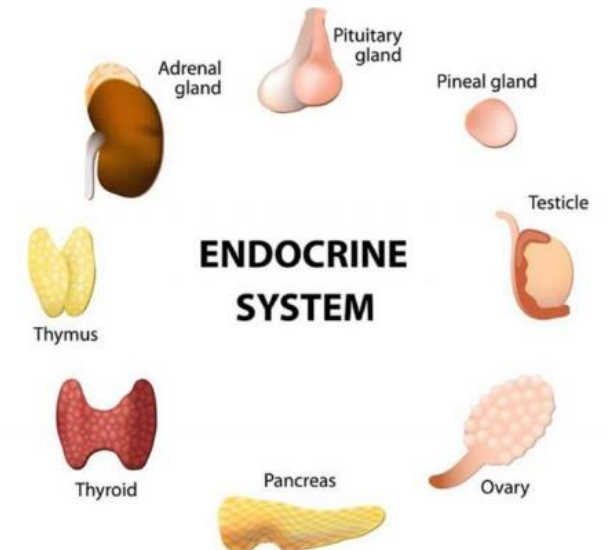
Risques endocrinologiques sous immunothérapie

Colloque SNM 08.01.2026

Dre A. Pauchet

FMH Endocrinologie-Diabetologie

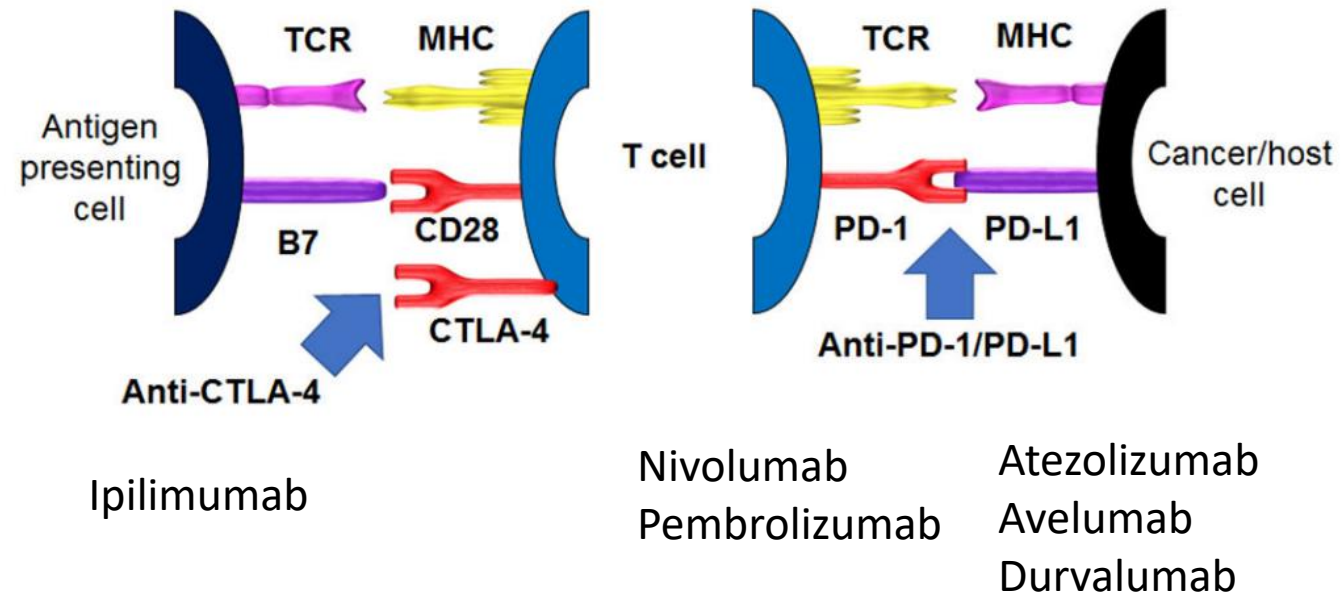
Médecin hospitalier RHNe



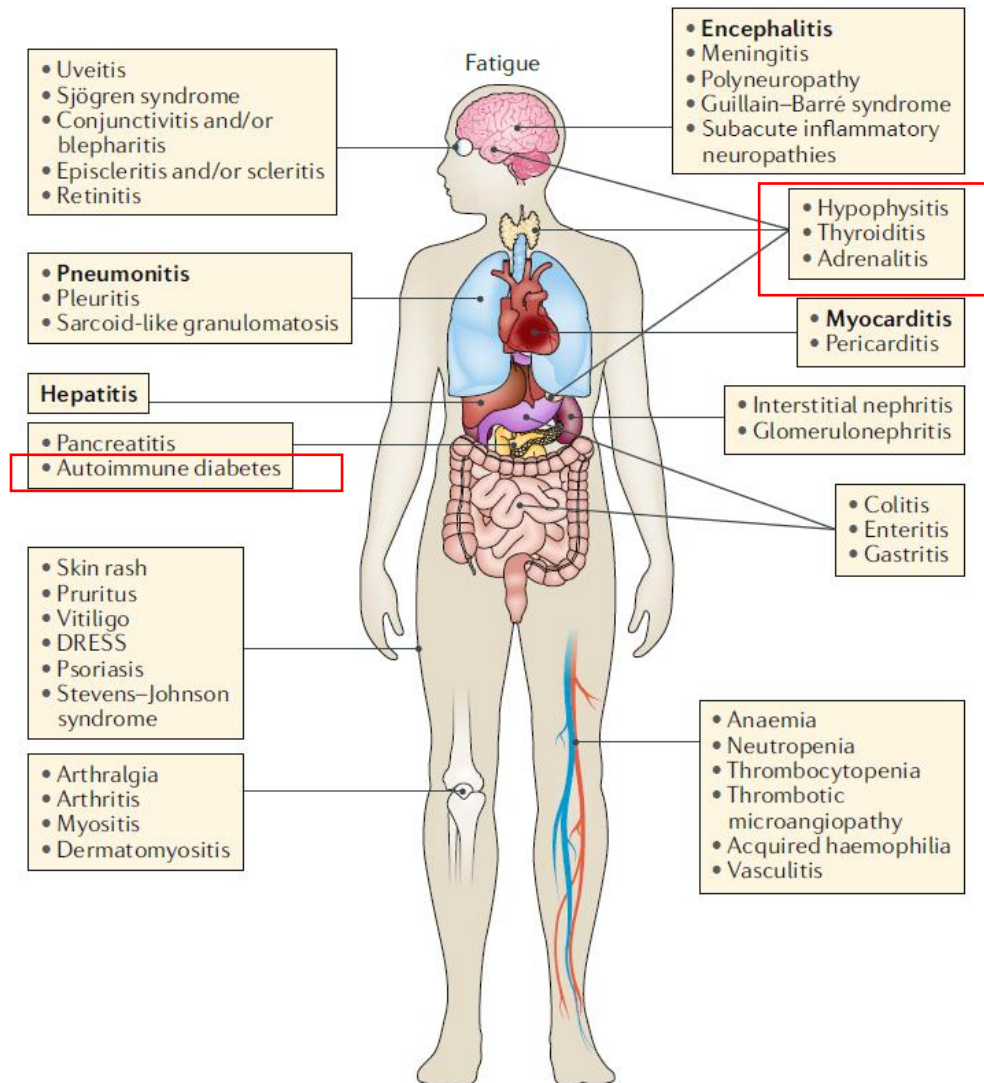
Immunothérapie oncologique

ICI : Immune check point inhibitors

- Traitements d'anticorps monoclonaux ayant permis une avancée claire sur le plan oncologique de certaines tumeurs à mauvais pronostic : mélanome, carcinome pulmonaire et rénal
- En traitement seul ou combiné, adjuvant ou en traitement de maintenance
- Action sur 2 voies de signalisation principales dans la réponse immune tumorale : anti CTLA-4 et anti PD1-PDL1
- Le blocage de ces voies entrainent un regain d'auto-immunité responsable d'effets indésirables (immune-related adverse effects ; irAE) : les plus fréquents au niveau cutané, colon, hépatique et thyroïde.



Effets indésirables sous ICI



Survenue d'effets indésirables chez 80-90% des patients, mais souvent de grade faible

Formes plus graves chez 15-20% sous PD1-PDL1 ou traitement combiné (ipi/nivo)

Décès chez 0.3% à 1.3% (colite, pneumonite, myocardite, hépatite, effet neuro toxiques)

Facteurs de risque de survenue d'irAE :

-molécule et leur combinaison : antiCTLA4 semble être dose dépendant, mais pas antiPD1-PDL1

-âge

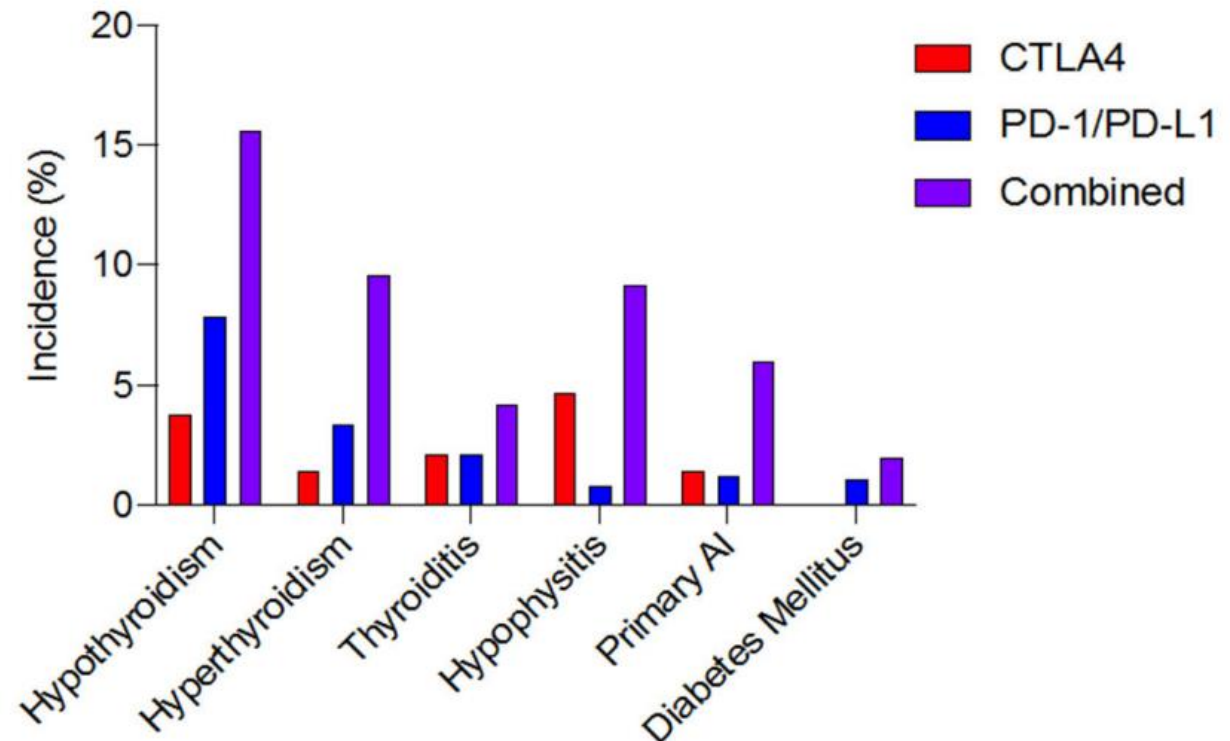
-pré-existence d'une maladie auto-immune ou d'une atteinte d'organe connue (p.ex. cirrhose, tabagisme)

Atteintes endocrines

- Atteinte thyroïdienne ou hypophysite les plus fréquentes
- Insuffisance surrénalienne primaire ou diabète induit par immunothérapie plus rares (env 1%)

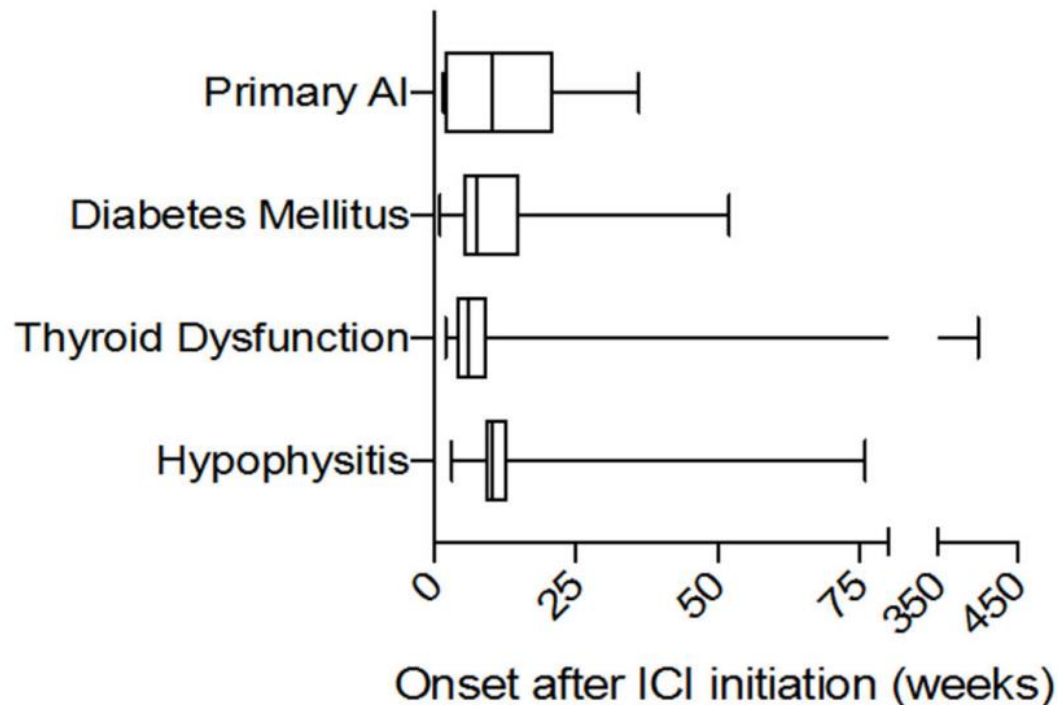
Rarement fatales (hormis éventuellement DKA lors de diabète inaugural), mais impact important sur la qualité de vie du patient

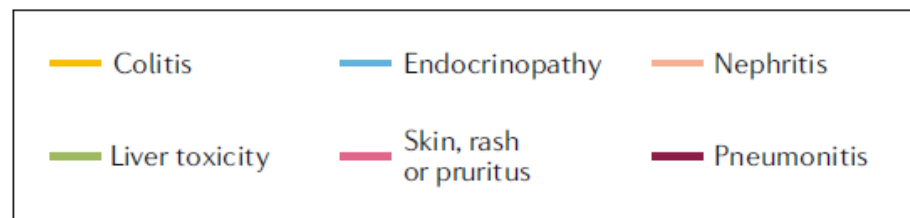
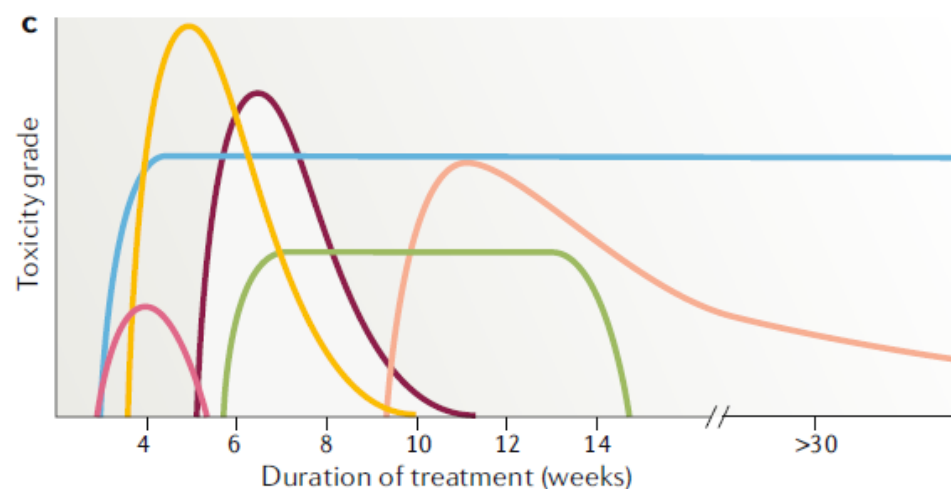
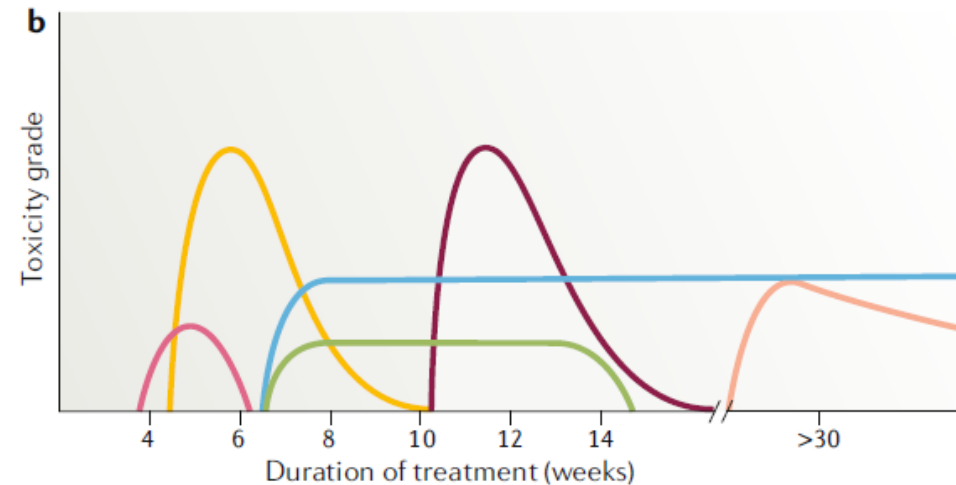
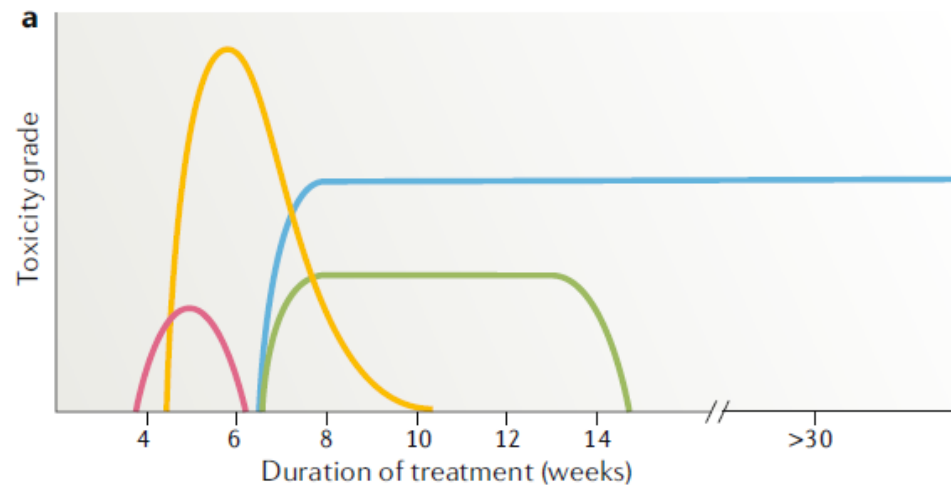
Contrairement à d'autres toxicité, atteinte souvent permanente, nécessitant une substitution hormonale à vie



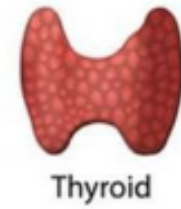
Timing de l'atteinte endocrine

- Survenue après quelques semaines à mois du début du traitement , souvent dans les 6 mois du début du traitement, mais assez imprévisible
- Théoriquement aussi possible même après la fin du traitement





a : sous ipilimumab (anti CTLA4)
 b : sous anti PD1 ou PDL1
 c : sous combinaison des 2



Dysthyroïdie

- Survenue médiane entre 4-7 semaines après le début du traitement
- Typiquement sous anti PD1 (ou anti PDL1) ; rarement sous anti CTLA4
- Chez environ 10% des patients sous anti PD1-PDL1 ; 15-20% sous traitement combiné (PD1-CTLA4)
- Majoritairement asymptomatique :
 - Hyperthyroïdie : thyroidite (avec atteinte légère à modérée) ; plus rarement thyrotoxicose sur maladie thyroïdienne auto-immune (Basedow)
 - Hypothyroïdie

Hypothyroïdie sur immunothérapie

- Atteinte la plus fréquente
- Risque majoré en cas d'Ac anti thyroglobuline ou anti TPO positifs, mais le dosage des anti TPO n'est pas utile au diagnostic
- Séquellaire à une thyroidite destructive, donc souvent précédé d'une phase d'hyperthyroïdie relative sur relargage des hormones thyroïdiennes, observée parmi les patients atteints de dysthyroïdie chez 30-40% sous PD1-PDL1 et 60% sous traitement combiné
- Phase de thyroïdite souvent asymptomatique, même si des thyrotoxicoses peuvent rarement survenir
- Prise en charge similaire à une hypothyroïdie standard:
 - Confirmation de l'hypothyroïdie (théoriquement 2 dosages concordants avec soit hypothyroïdie subclinique claire avec $TSH > 10 \text{ mUI/l}$ ou une hypothyroïdie franche avec T4I basse + TSH augmentée)
 - Substitution théorique en levothyroxine complète de $1.6 \mu\text{g/kg/j}$, mais cave chez personnes âgées, donc plutôt progressive ($50 \mu\text{g/j}$ ou $0.5 \mu\text{g/kg/j}$ p ex pour débuter)

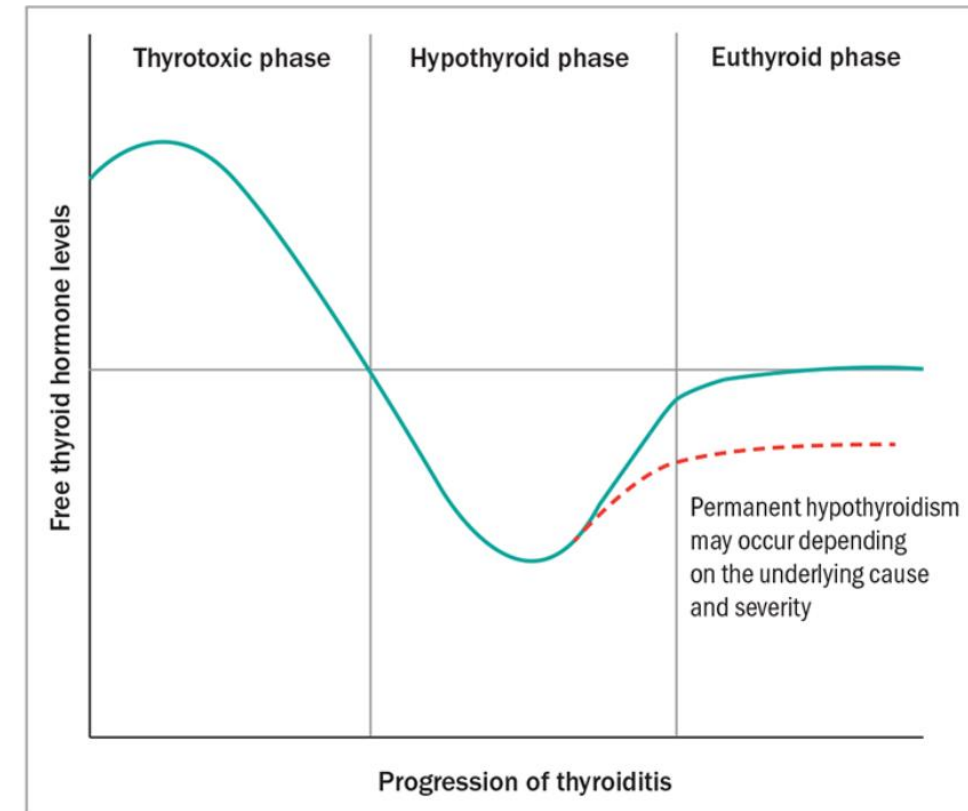


Figure. Triphasic disease response in thyroiditis

Hyperthyroïdie sur immunothérapie

- Hyperthyroïdie persistante sur maladie de Basedow «ICI-related»
 - Plus rare
 - Y penser si hyperthyroïdie plus franche (T4I élevée), symptomatique, ou atteinte ophtalmologique
 - Dosage des Ac anti récepteurs à la TSH (TRAK) conseillés dans cette situation ; en pratique, on conseille de les faire d'emblée !
 - Si Ac positifs, indication à un traitement de Néo-mercazole
 - Si Ac négatifs, pas de traitement antithyroïdien de synthèse, mais éventuellement traitement de soutien par bêtabloquants dans la phase d'hyperthyroïdie sur thyroïdite destructive
 - Scintigraphie thyroïdienne très rarement nécessaire (à discuter avec l'endocrinologue)
- Pas d'indication à stopper le traitement oncologique d'ICI, et pas d'indication à un traitement corticoïdes (sauf situations exceptionnelles d'atteintes graves)

A noter : Nodule autonome ou goitre nodulaire : causes d'hyperthyroïdie qui pourraient être découverts fortuitement mais pas lié au traitement ICI , généralement dépistés avant le début du traitement

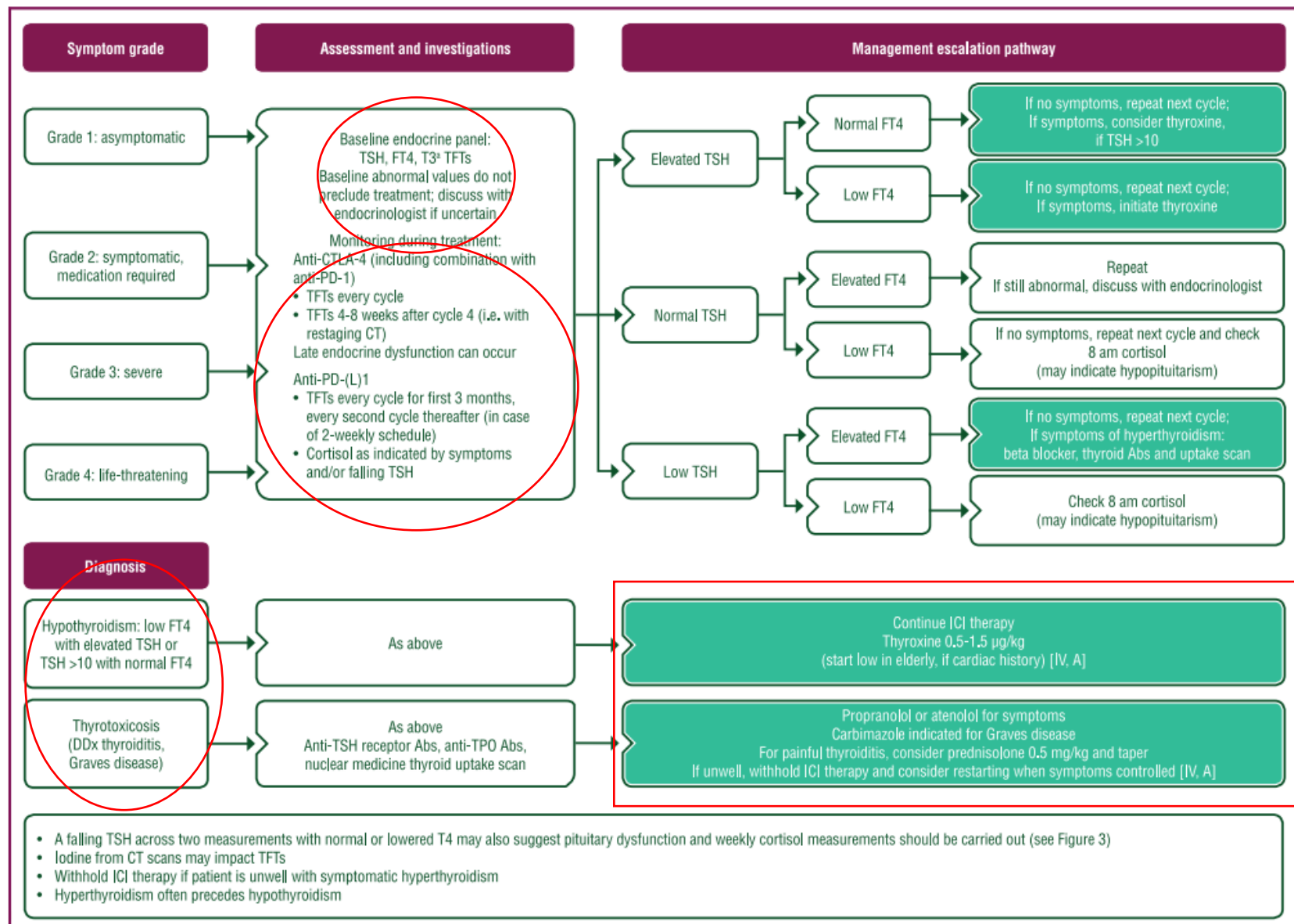


Figure 2. Management of IR-thyroid disorders.

Purple: general categories or stratification; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

Ab, antibody; CT, computed tomography; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; DDx, differential diagnosis; FT4, free thyroxine; ICI, immune checkpoint inhibitor; IR, immune-related; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TFT, thyroid function test; TPO, thyroid peroxidase; TSH, thyroid-stimulating hormone.

^aWhen indicated.

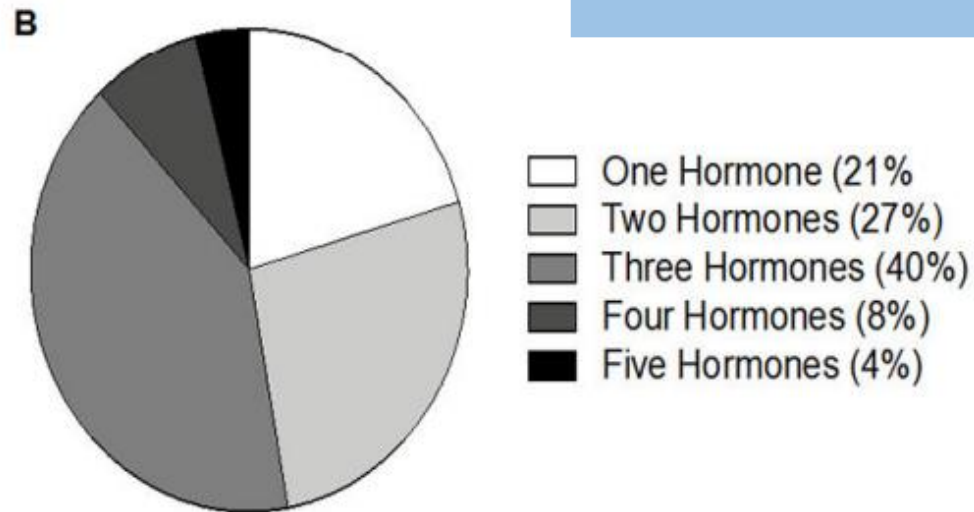
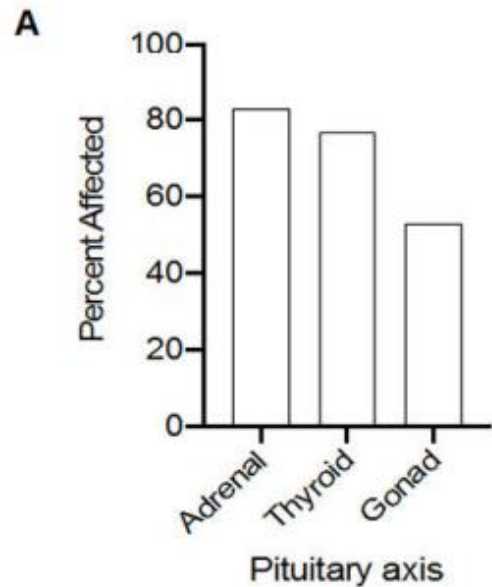


Hypophysite

- Survenue entre 6 et 14 semaines du début du traitement (médiane de 8 semaines)
- Typiquement sous Ipilimumab (anti CTLA-4) (environ 10-12% des patients) ; plus rare sous anti PD1 (0.5-1%)
- Contrairement à l'atteinte thyroïdienne, le patient est souvent symptomatique de l'hypopituitarisme :
 - Symptômes d'insuffisance corticotrope centrale : fatigue, nausées. Rarement «crise surrénalienne aiguë» précipitée par une maladie intercurrente (infection)
 - Symptômes d'hypothyroïdie ou d'hypogonadisme d'origine centrale
- Ou plus rarement de symptômes d'effet de masse : céphalées, nausées/vomissements, diplopie, troubles visuels.
 - DD : métastases pituitaires -> utilité de l'IRM hypophysaire à discuter selon la clinique
- Le diabète insipide ne fait pas typiquement partie des atteintes observées mais décrit dans quelques case reports

Ordre de survenue
typique de l'atteinte
sur immunothérapie

Insuffisance corticotrope	Cortisol bas, ACTH bas
Insuffisance thyroïdote	TSH basse, T4l basse
Insuffisance gonadotrope	LH et FSH basses ; estradiol ou testostérone basses
Insuffisance somatotrope	IGF-1 bas
Atteinte lactotrope	Prolactine basse, normale ou augmentée



La plupart des patients avec atteinte de 2-3 axes hypophysaires

CAVE

- Toute utilisation de corticoïdes récente peut fausser l'évaluation de l'axe corticotrope (DD : insuffisance centrale secondaire à la corticothérapie)
- Un test au Synacthen peut être faussement normal/rassurant (réponse encore présente au début de l'atteinte centrale)

Traitement de l'hypophysite

- Il s'agit des substitutions hormonales en 1^{er} lieu
- La plus urgente est celle de l'insuffisance corticotrope/surrénalienne :
 - Prednisone 5-10mg/jour ou
 - Hydrocortisone 15-30mg/jour (répartie en 2 doses : 10-20mg le matin et 5-10mg l'après midi)
 - Toujours doser le cortisol et l'ACTH avant de débuter le traitement (DD : ins. surrénalienne 1aire)
 - Recommandations de majoration de dose en cas de stress (doubler voire tripler les doses en cas de maladie intercurrente, infection, chirurgie, hospitalisation, etc.), et administration iv en cas d'impossibilité de prise orale/malabsorption (vomissements, diarrhées profuses) ou d'instabilité hémodynamique – Carte d'urgence d'insuffisance surrénalienne
- Substitution de l'insuffisance thyroïdienne :
 - Levothyroxine avec cible de T4I dans le tiers supérieur de la norme (**ne pas suivre la TSH** : non relevant dans cette situation d'atteinte centrale car elle reste basse)
 - Ne pas substituer une hypothyroïdie qui semble centrale sans évaluation et substitution de l'axe corticotrope en 1^{er} lieu si nécessaire ! Risque de déclencher une insuffisance surrénalienne aiguë!
- Substitution de l'axe gonadotrope selon les cas (testostérone ou oestro-progestative) :
 - souvent pas recommandée ou contre indiquée, et dans tous les cas non urgente donc souvent privilégier une réévaluation après 3 mois
- Contre indication à une substitution en hormone de croissance/GH (dans contexte de tumeur active)
- A terme : récupération de l'axe thyroïdienne et gonadotrope plus fréquentes (1/3 des cas) que celle de l'axe corticotrope

Brochure d'information pour les patients sur le traitement en hydrocortisone lors d'insuffisance surrénalienne



Réimpression février 2024

Edité par la Société Suisse d'Endocrinologie et Diabétologie - SSED



IRM de l'hypophyse

- *IRM hypophysaire selon la clinique et pas d'emblée* : recommandée en cas de symptômes d'effet de masse (céphalées, troubles visuels, etc..) ou de diabète insipide (DD : métastase pituitaire!)
- Une IRM normale n'exclut pas une hypophysite
- Image typique : aspect d'élargissement hypophysaire modéré et diffus, et réhaussement variable

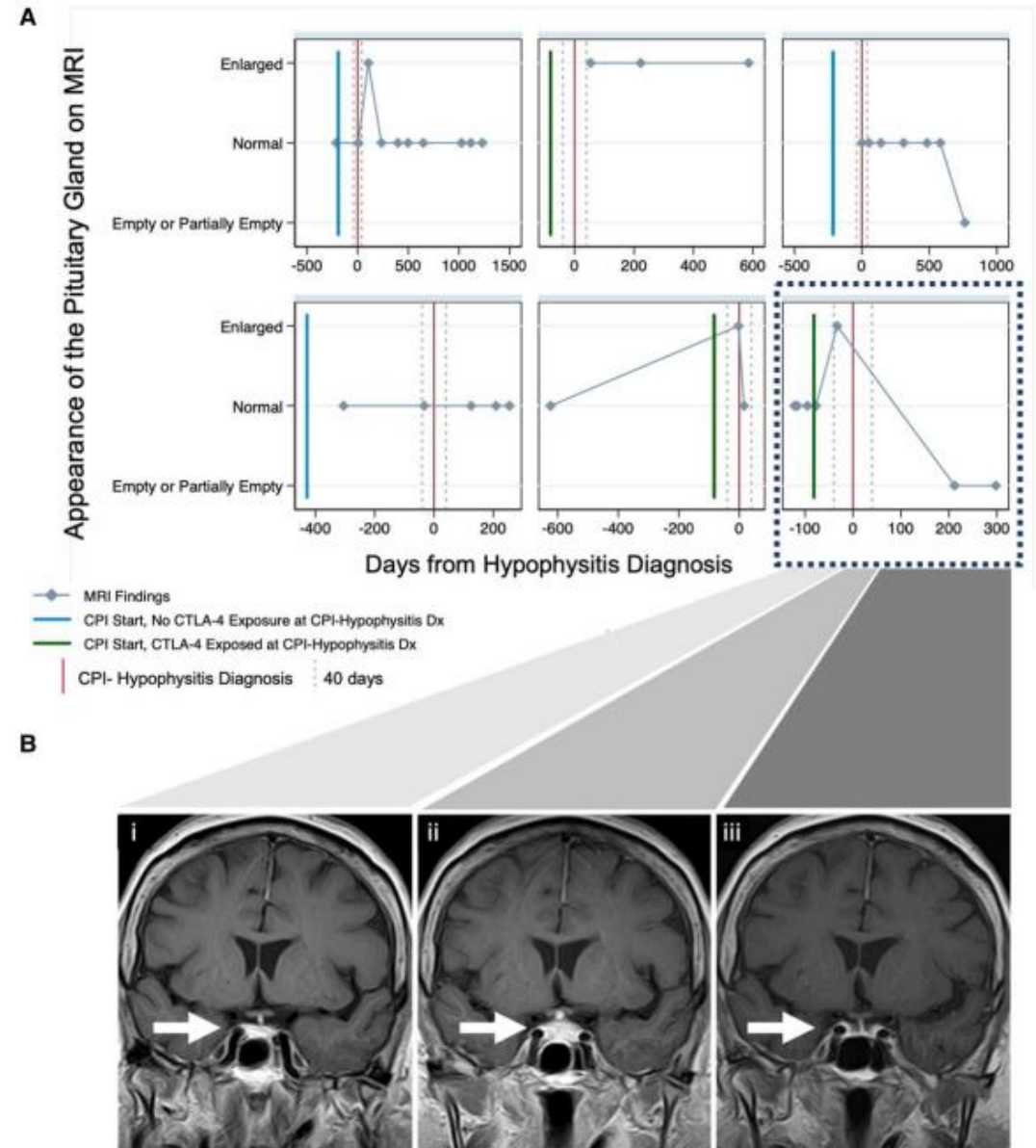


Figure 5. Representative imaging changes seen with immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis. (A) Representative changes in the MRI appearance in a subset of 6 subjects within this cohort relative to CPI initiation and hypophysitis diagnosis. The clinical course in the subject highlighted in (B) is outlined by the dashed line. (B) Serial coronal T1 post-contrast MRIs demonstrate a normal appearing pituitary gland and infundibulum (i), followed by an enlarged pituitary gland and thickened infundibulum (ii), and ultimately a partially empty sella (iii).

Rôle d'une corticothérapie à haute dose

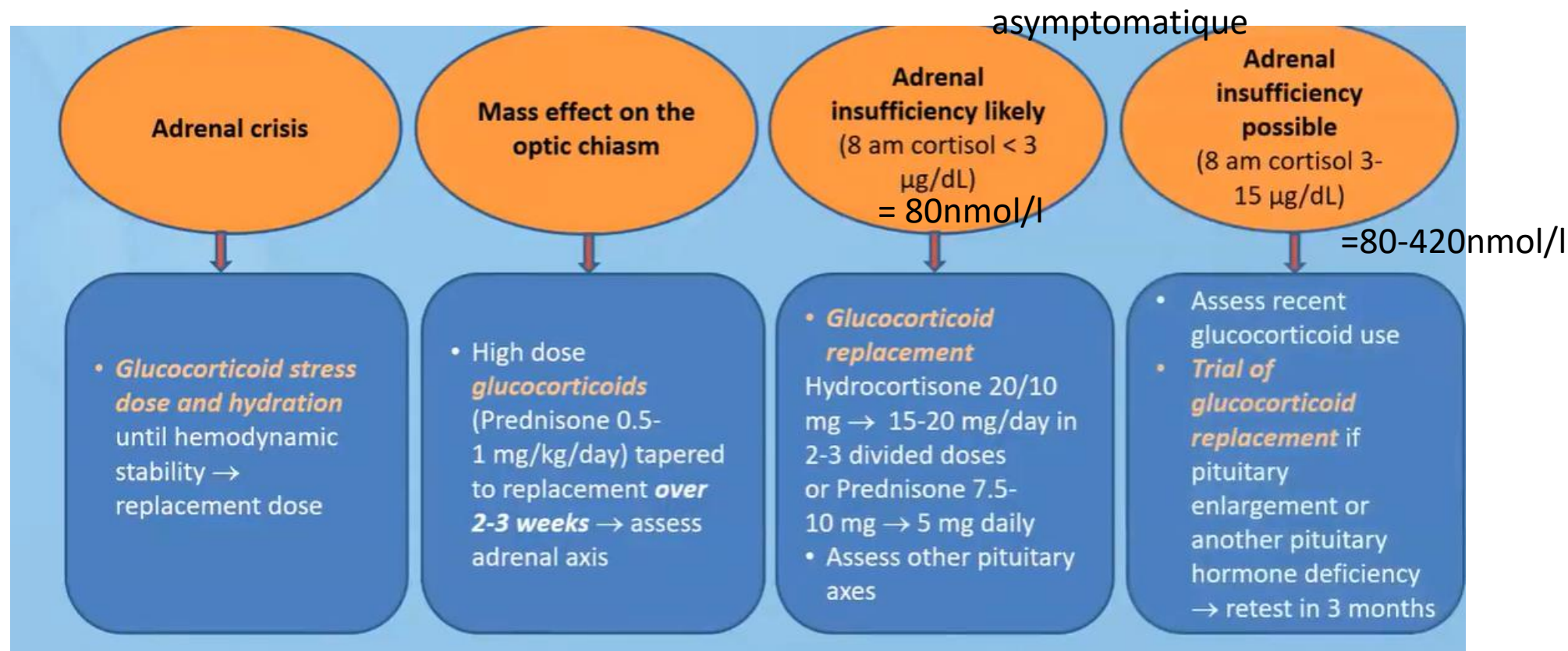
- En cas de syndrome tumoral compressif (céphalées sévères, diplopie, troubles visuels), **indication à une corticothérapie** : Prednisone 1-2mg/kg/j avec sevrage rapide sur 1-3 semaines
 - Suggéré qu'une corticothérapie à haute dose réduit les effets anti tumoraux du traitement ICI (ipilimumab) donc à éviter en l'absence de symptômes sévères ! *
 - Elle n'empêche pas la survenue d'un hypopituitarisme °
- Pas d'indication à stopper le traitement oncologique d'ICI, mais souvent suspendu transitoirement en cas de symptômes sévères ou de crise surrénalienne aiguë

*Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. Cancer 2018;124:3706–14. [PubMed: 29975414]

°Min L and al. Clin Canc Res 2015

Prise en charge pituitaire

ENDO2023



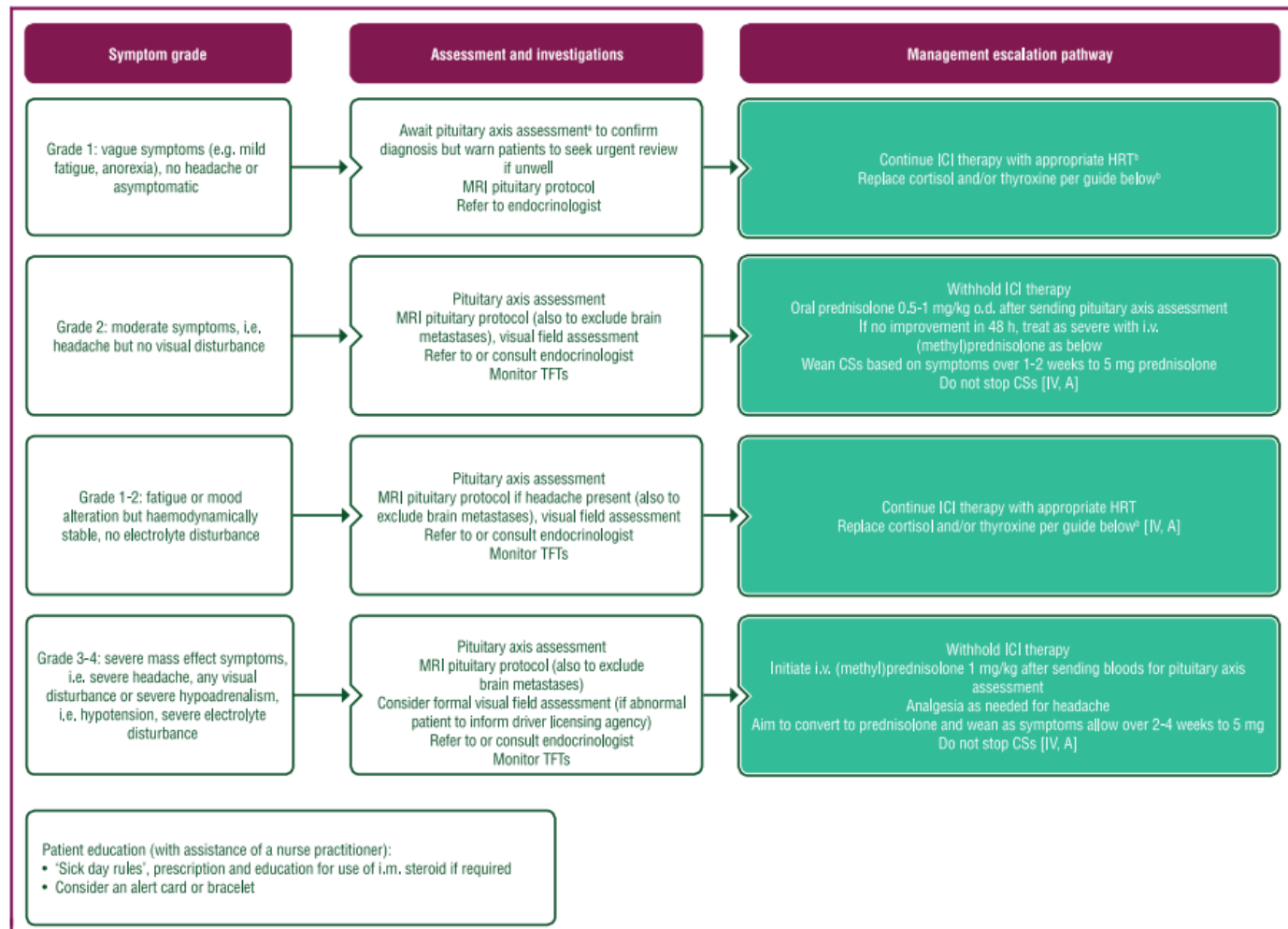


Figure 3. Management of IR-hypophysitis.

Purple: general categories or stratification; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CS, corticosteroid; FSH, follicle-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; HRT, hormone replacement therapy; ICI, immune checkpoint inhibitor; IGF-1, insulin-like growth factor-1; i.m., intramuscular; IR, immune-related; i.v. intravenous; LH, luteinizing hormone; MRI, magnetic resonance imaging; o.d., once a day; T4, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; TFT, thyroid function test.

^aPituitary axis bloods: 9 am cortisol (or random if unwell and treatment cannot be delayed), ACTH, TSH or FT4, LH, FSH, estradiol if premenopausal, testosterone in men, IGF-1, prolactin. Mineralocorticoids replacement is rarely necessary in hypopituitarism.

^bInitial replacement advice for cortisol and thyroid hormones:

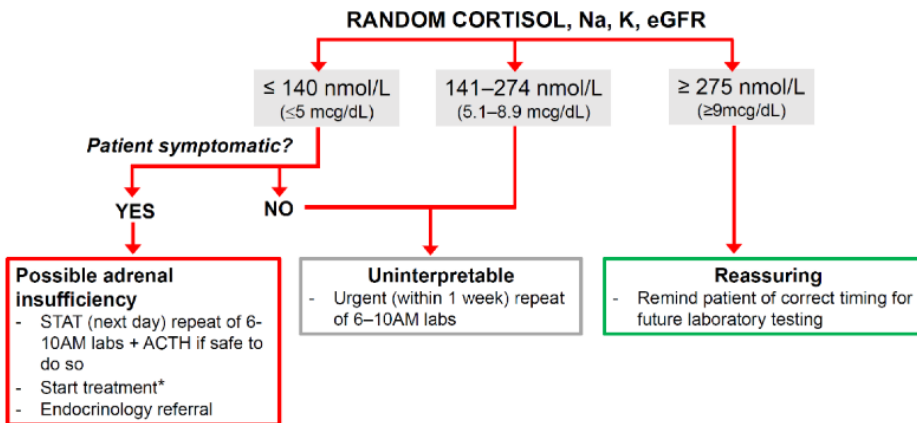
- If 9 am cortisol is low (according to institutional reference range):
 - Replace with hydrocortisone 20/10 mg.
 - If TFTs are normal, 1-2-weekly monitoring initially (always replace cortisol for 1 week before T4 initiation)
- If falling TSH $\pm$ low FT4:
 - Consider the need for T4 replacement (guide is 0.5-1.5 μ g/kg) based on symptoms $\pm$ check 9 am weekly cortisol
- See thyroid guidelines for further information regarding interpretation of an abnormal TSH or T4¹¹⁴
- Testosterone or estrogen replacement to be considered if low (in men and premenopausal women)
- In case of diabetes insipidus symptoms, refer for specialist advice.

Insuffisance surrénalienne primaire

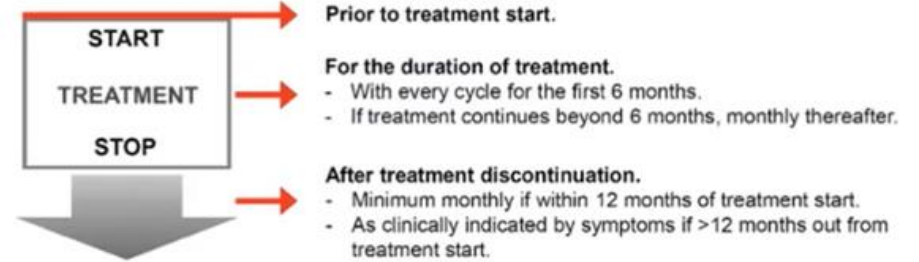


- Rare
- Cortisol bas, ACTH élevée
- HypoNa, hyperK, possiblement évocateur d'atteinte minéralocorticoïde associée
 - ad substitution en fludrocortisone (Florinef)

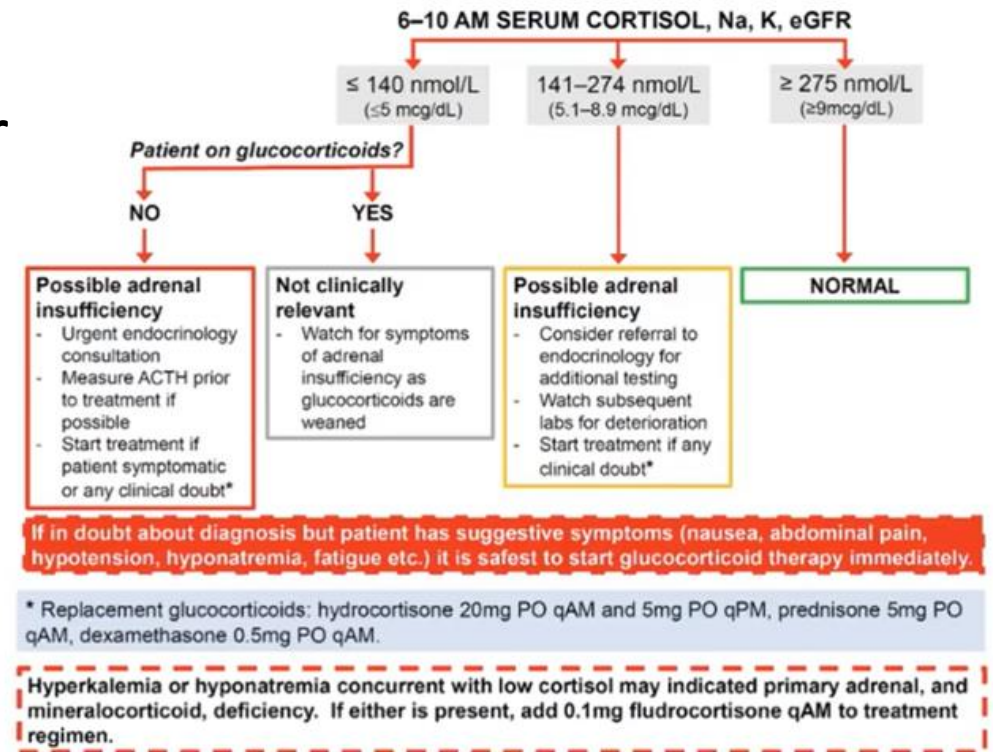
For samples drawn outside of 6–10AM:



FREQUENCY OF MEASUREMENT



INTERPRETATION



Druce and Al. *Curr. Oncol.* **2022**, 29(7), 4665-4677; <https://doi.org/10.3390/currenol29070370>



Diabète sucré sur immunothérapie

- Survenue variable entre 7 à 25 semaines du début du traitement
- Chez <1% des patients ; souvent sous anti-PD-1/PD-L1 ou traitement combiné
- Présentation similaire à un diabète de type 1 mais avec destruction sévère et plus rapide des cellules beta pancréatiques (médiée par les cellules T):
 - Présentation avec décompensation acidocétosique inaugurale
 - parfois diabète fulgurant avec HbA1C encore < 6.5%
 - C peptide indétectable (< 0.4nmol/l dès le diagnostic) avec variabilité glycémique importante d'emblée, et pas de phase de lune de miel
 - Seulement 40-50% avec anticorps positifs (généralement anti GAD)
 - Souvent élévation des enz. pancréatiques $\geq 2 \times$ ULN
- Traitement par **insulinothérapie intensive à vie**
- Pas d'indication à stopper le traitement ICI

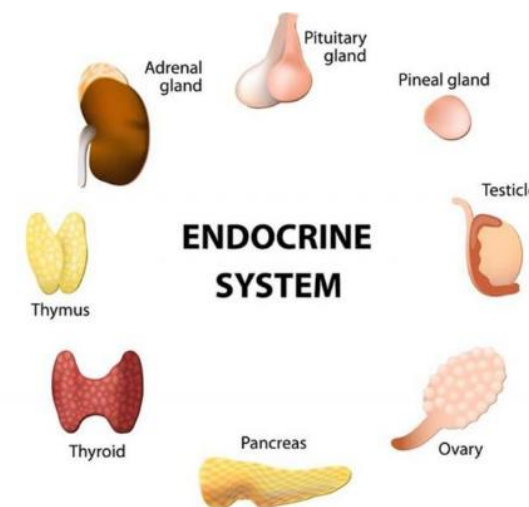
Autres causes de diabètes/décompensations diabétiques en lien avec l'immunothérapie

- Pancréatite sur immunothérapie avec diabète secondaire ; insuffisance exocrine souvent associée dans ce cas
- Rares cas de description de syndromes lipodystrophiques acquis, secondaires à l'immunothérapie (avec typiquement insulino-résistance majeure, hyperglycémie et hypertriglycéridémie, NASH, leptine basse)
- Diabète cortico-induit ou de type 2 pré-existant cortico-péjoré (indépendamment de l'immunothérapie)

Box 3 | Proposed surveillance strategy for irAEs

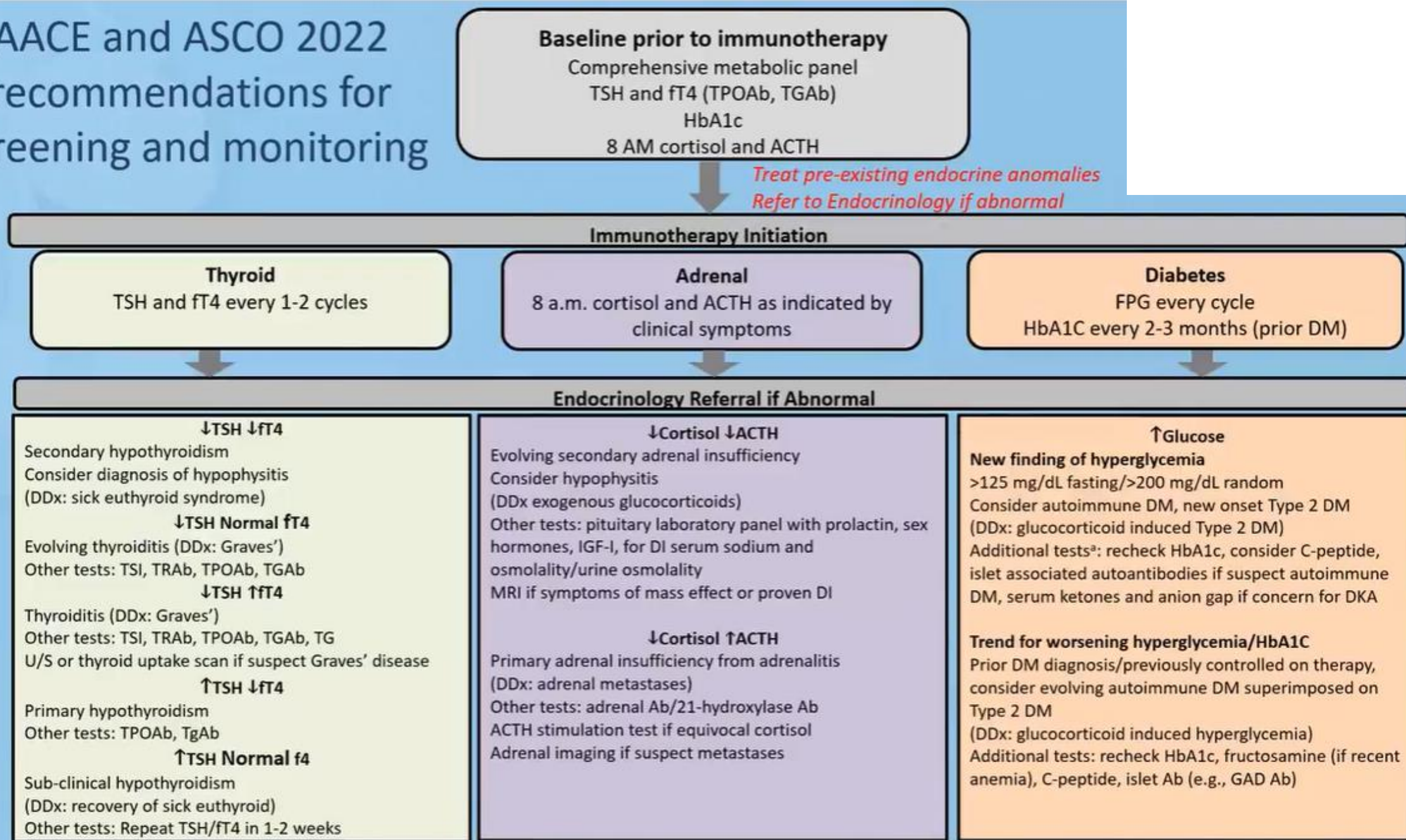
General pretreatment assessments

- Performance status: including weight, height and BMI
- Cardiovascular function: including heart rate, blood pressure, electrocardiography, serum cardiac troponin and creatine kinase levels, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), blood electrolytes and chest radiography
- Kidney function: including estimated glomerular filtration rate, urine spot analysis for proteinuria, creatininuria, calciuria, natriuria and protein to creatinine ratio
- Liver function: including total serum bilirubin, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) levels
- Immune function and/or infection status: including serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate and complete blood counts, screening for antinuclear antibodies^a, complement C3 and/or C4^a, HIV-1 or HIV-2, hepatitis B virus, hepatitis C virus and/or hepatitis E virus^a, human T lymphotropic virus (HTLV-1) and/or HTLV-2^a (if endemic), dosage and immunosubtraction or immunofixation of immunoglobulin G (IgG), IgA and IgM^a
- Endocrine function: including serum levels of **cortisol** and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (at 8 am)^a, luteinizing hormone (LH)^a, follicle-stimulating hormone (FSH)^a, oestradiol^a, testosterone^a, **thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4**
- Gastrointestinal function: monitoring of pretreatment bowel movements, faecal lactoferrin and calprotectin⁵⁰
- Storage of pretreatment serum samples



+ glucose à jeun et HbA1C

AACE and ASCO 2022 recommendations for screening and monitoring



Summary of screening, testing, and treatment of ICI-associated endocrinopathies.

Gland	ICI	Hormone	Disease	Testing	Results	Treatment
Pituitary (anterior)	C >> P	n/a	Hypophysitis	Pituitary MRI if compressive symptoms, hormonal tests as below	Sellar mass, hypophyseal enlargement	Prednisone/methylprednisolone 1-2mg/kg/day if severe symptoms
		ACTH	Secondary AI	AM cortisol and ACTH (with symptoms or every CTLA-4 cycle)	Cortisol low ACTH low	Glucocorticoid replacement (HC 20mg AM and 10mg PM, starting dose)
		TSH	Secondary hypothyroidism	TSH, FT4 (every 4-6 weeks)	TSH low or low-normal with FT4 low	Levothyroxine replacement (1.6mcg/kg starting dose)
		LH/FSH	Secondary hypogonadism	AM testosterone or estrogen, LH, FSH (with symptoms)	AM testosterone low x2, Estrogen low, LH and FSH low	Testosterone/Estrogen replacement if not contraindicated
Thyroid	D > P > C	Thyroxine	Thyrotoxicosis	TSH, FT4 (every 4-6 weeks)	TSH low, FT4 high	Supportive, +/- beta blocker, evaluate for other causes if persistent > 6 weeks
			Hypothyroidism		TSH high, FT4 low	Levothyroxine replacement if TSH>10 (1.6mcg/kg starting dose)
Pancreas	P	Insulin	ICI-DM	Random or fasting BG (every 4-6 weeks)	BG high	Evaluate and treat DKA as appropriate, Insulin (basal-bolus regimen)
Adrenal	D > C = P	Cortisol +/- Aldosterone	Primary AI	AM cortisol and ACTH, BMP (with symptoms)	Cortisol low, ACTH high, Na low, K high, CO2 low	Glucocorticoid replacement (HC 20mg AM and 10mg PM, starting dose) +/- Mineralocorticoid replacement (fludricortisone 0.1mg daily, starting dose)

For detailed testing and management recommendations, see clinical practice guidelines by the National Comprehensive Cancer Network⁵⁶ and by the American Society of Clinical Oncology⁷⁸.

ACTH, adrenocorticotropic hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; AI, adrenal insufficiency; ICI-DM, immune checkpoint inhibitor associated diabetes mellitus; BMP, basic metabolic panel; FT4, free thyroxine; DKA, diabetic ketoacidosis; HC, hydrocortisone; ; C, CTLA-4 inhibition; P, PD-1/PD-L1 inhibition; D, dual therapy.

Take home messages

A quoi penser chez un patient sous immunothérapie ?

- Risque d'hypophysite :
 - **Penser à une clinique d'insuffisance surrénalienne aiguë lors de symptômes parfois frustrés** : fatigue, hypoTA, nausées, vomissements, douleurs abdominales → **doser cortisol + ACTH** ; si cortisol effondré (<100-140nmol/l) : instaurer rapidement une substitution en hydrocortisone (cave : biais d'une corticothérapie exogène sur le dosage!)
 - IRM hypophysaire si symptômes d'effet de masse (céphalées, diplopie) surtout en l'absence d'imagerie récente (DD : exclure une métastase)
- Risque de thyroïdite :
 - **Généralement pas d'urgence à traiter** → suivi du bilan thyroïdien ; pas de Néo-mercazole (sauf si TRAKs positifs) ; levothyroxine en phase d'hypothyroïdie persistante confirmée
- Risque de diabète inaugural fulgurant :
 - lors d'hyperglycémie nouvelle même si l'HbA1C est encore normale, **exclure une acidocétose !**

Merci pour votre attention

