

Survenue d'un diabète de type 1 fulminant lié aux immunothérapies du mélanome

L. Métayer-Amelot^{*a} (Dr), P. Dessart^b (Dr), F. Pineau-Vincent^c (Dr),
A. Dorange^a (Dr), H. Maillard^b (Dr), M. Duquenne^a (Dr)

^a Service d'endocrinologie, centre hospitalier, Le Mans, FRANCE ; ^b service de dermatologie, centre hospitalier, Le Mans, FRANCE ; ^c Service d'immunologie, centre hospitalier, Le Mans, FRANCE

* lmetayeramelot@ch-lemans.fr

Introduction:

Le Pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD1) et l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) sont des immunothérapies prometteuses dans le mélanome non résecable ou métastatique. Elles potentialisent l'activation, la prolifération et l'infiltration des lymphocytes T dans les cellules tumorales, entraînant leur destruction. Ces traitements provoquent de nombreuses **manifestations auto-immunes en particulier endocriniennes** (hypophysite, thyroïdite, surrénalite...)

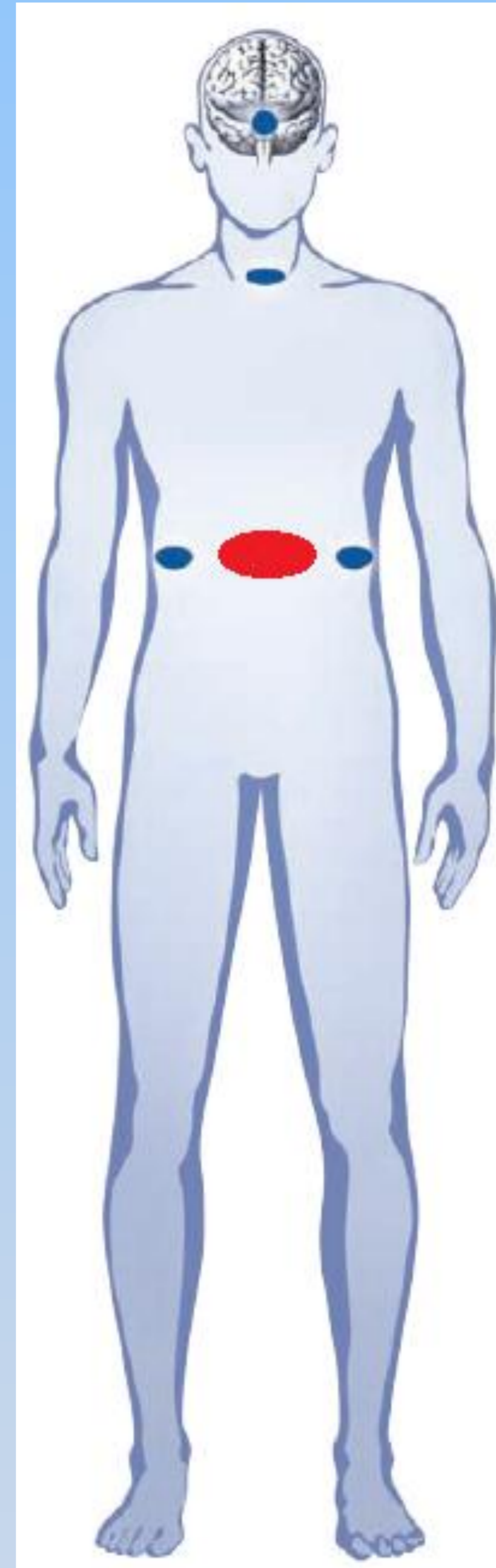


Schéma des glandes endocrines pouvant être atteintes par les immunothérapies.

Autour d'un cas:

Madame M. âgée de 83 ans est atteinte d'un mélanome muqueux de la fosse nasale, BRAF négatif, avec métastases ganglionnaires et osseuses. Elle est initialement traitée par 4 cures de Pembrolizumab, arrêtées du fait d'une insuffisance rénale. Devant la progression locale, elle a reçu une cure d'Ipilimumab, un mois avant de présenter **une acidocétose** (pH 7.22, bicarbonates <5 mmol/l) révélatrice d'un diabète (glycémie à 7,8 g/l). Ce **diabète est d'origine auto-immune** puisque les anticorps anti GAD sont à 9.9 UI/mL (normale < 1). Il peut être également qualifié de **fulminant** puisque la glycémie était normale 1 mois auparavant, et que l'HbA1c est à 7,73% seulement. L'évolution du diabète a été favorable sous insuline.

Discussion:

En 2015, Hughes et al. ont décrit **5 cas de diabète de type 1 (DT1)**, survenus entre 1 semaine et 5 mois après traitement par Pembrolizumab. Un malade avait aussi reçu de l'Ipilimumab. Gaudy et al. ont également présenté **un cas de diabète fulminant après Ipilimumab et Pembrolizumab**.

Chez la souris, le blocage de PD1 peut entraîner un DT1, par réaction auto-immune des lymphocytes T envers les cellules bêta-pancréatiques. Une réduction de l'expression de PD1 dans les lymphocytes CD4 a aussi été mise en évidence chez des diabétiques de type 1. De plus, certains variants génotypiques de CTLA4 sont associés à un surrisque de DT1.

Conclusion:

Le blocage combiné de CTLA4 et PD1 dans le cadre des nouvelles immunothérapies contre le mélanome, majore fortement le risque de développer un DT1.

