

# Exophtalmie sévère chez un patient euthyroïdien en cours d'une immunothérapie anti-PD1

P. Campredon\*<sup>a</sup> (Mlle), P. Imbert<sup>b</sup> (Dr), C. Mouly<sup>a</sup> (Dr), S. Grunenwald<sup>a</sup> (Dr), J. Mazieres<sup>c</sup> (Pr), P. Caron<sup>d</sup> (Pr)

<sup>a</sup> Service d'Endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Larrey, Toulouse, FRANCE ; <sup>b</sup> Ophtalmologie, Clinique du Parc et consultation multidisciplinaire, CHU Larrey, Toulouse, FRANCE ; <sup>c</sup> Service de Pneumologie, CHU Larrey, Toulouse, FRANCE ; <sup>d</sup> Service d'Endocrinologie et maladies métaboliques, consultation multidisciplinaire, CHU Larrey, Toulouse, FRANCE

## Contexte

L'immunothérapie par l'anticorps monoclonal anti-PD1 est indiquée dans le traitement du mélanome et du cancer bronchique métastatique. Les effets secondaires endocriniens (dysthyroïdies, hypophysite, insuffisance surrénalienne) sont le plus souvent de mécanisme immunologique. Nous rapportons la première observation d'exophtalmie sévère au cours de ce traitement.

## Patient

Un homme âgé de 61 ans, sans antécédent thyroïdien, est suivi pour une récurrence de carcinome épidermoïde bronchique métastatique traité par une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement: Nivolumab (Lab Bristol-Myers Squibb). Après la 3<sup>ème</sup> cure il présente en un mois, un ptosis droit puis bilatéral, une kératite ponctuée superficielle inférieure prédominant à gauche, une ophtalmoplégie complète et une exophtalmie importante bilatérale (Hertel 28 mm) inflammatoire (chémosis), sans baisse de l'acuité visuelle, de trouble de la vision des couleurs ni d'œdème papillaire. Le traitement par Nivolumab est interrompu (4 cures réalisées au total) et le patient est traité par bolus de corticoïdes (dose initiale 1 gr de méthylprednisolone.)

## Examens complémentaires

	TSH (mU/L)	T3I pg/mL	T4I pg/mL
Pré NIVOLUMAB	Normale		
02/03/2016: C2 NIVOLUMAB	0,30		
18/03/2016	0,19		
20/04/2016: C5 NIVOLUMAB annulée	0,58		
28/04/2016	0,65	2,8	12
11/05/2016 pré corticoïdes	0,78	2,6	12,2
07/06/2016: 6 <sup>ème</sup> cure de corticoïdes	0,61		



Le patient n'a pas de goitre, est euthyroïdien, et le bilan ne met pas en évidence d'Ac anti-TPO et d'Ac anti-récepteur de la TSH. Le scanner (A) confirme une exophtalmie de grade 3 et l'IRM (B) visualise un hypersignal T2 de la graisse rétro-orbitaire sans hypertrophie des muscles oculo-moteurs.

## Evolution



Avant corticothérapie



Après 3 bolus de méthylprednisolone

Protocole thérapeutique:

- 2 bolus de 1 g de méthylprednisolone ,
- Puis 4 bolus de 500 mg et 6 bolus à 250 mg hebdomadaires.

Avant le 3<sup>ème</sup> bolus de 500 mg: amélioration majeure du chémosis inférieur bilatéral, diminution de l'exophtalmie de 1 mm absence d'amélioration de l'oculomotricité et du ptosis.

Décès du patient avant la fin du protocole de corticothérapie au cours d'une hémoptysie avec choc cardiogénique.

## Discussion

1. Effets indésirables oculaires connus avec l'immunothérapie:

- uvéites, syndrome sec, vision floue avec les anti PD1: NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB
- myosite orbitaire et orbitopathie avec les anti CTLA4: IPILIMUMAB

→ 1<sup>er</sup> cas d'exophtalmie sévère décrit avec le NIVOLUMAB avec ptosis majeur bilatéral (ayant permis la protection cornéenne)

2. Immunothérapies et troubles endocriniens rapportés:

- Dysthyroïdies: surtout avec NIVOLUMAB et PEMBROLIZUMAB
- Hypophysites : surtout avec IPILIMUMAB
- rare cas d'orbitopathie thyroïdienne avec IPILIMUMAB

→ 1<sup>er</sup> cas d'orbitopathie sévère avec bilan thyroïdien fonctionnel et auto-immun normal

3. Protocole thérapeutique par corticothérapie:

Efficacité partielle du traitement avec amélioration du chémosis et de l'exophtalmie mais absence d'efficacité sur l'oculomotricité et le ptosis.

→ Nécessité de colliger les observations pour améliorer la prise en charge thérapeutique.

## Conclusion

Au cours d'une immunothérapie par anti-PD1, une exophtalmie est une entité clinique à distinguer de l'orbitopathie dysthyroïdienne. Le diagnostic doit être évoqué même chez un patient euthyroïdien sans dysimmunité thyroïdienne.

Après l'arrêt de l'immunothérapie anti-PD-1, le protocole optimal de la corticothérapie devra être évalué au sein de séries prospectives.

## Références

- Lecouflet M et al. Myosite orbitaire associée à un traitement par IPILIMUMAB. Ann Dermatol Vénérolog, 2013, 140, 448-451  
Hofmann L et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016, 60, 190-209  
Zimmer L. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016, 60 210-225  
Borodic G. Drug-Induced Graves Disease From CTLA-4 Receptor Suppression. Ophthal Plast Reconstr Surg, Vol. 27, No. 4, 2011