

# Diabète sucré et hypophysite induits par un anti-PD1 (Nivolumab) chez un patient de 55 ans avec un carcinome pulmonaire pléomorphe

Lucien Marchand<sup>a\*</sup>, Valérie Paulus<sup>b</sup>, Charles Thivolet<sup>a</sup>, Julien Vouillarmet<sup>a</sup>, Pierre Saintigny<sup>b</sup>  
a Service d'endocrinologie et diabète, Hôpital Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, FRANCE  
b Service d'oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, FRANCE  
\* lucien.marchand@chu-lyon.fr

## Introduction :

Le nivolumab est un traitement de la famille des inhibiteurs de checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1, permettant de restaurer une immunité anti-tumorale. Les effets secondaires endocriniens à ces immunothérapies commencent à être bien décrits. L'hypophysite est une complication rare avec le nivolumab (<1%), et des cas de diabètes auto-immuns secondaires ont également été décrits. Cependant, l'apparition de ces deux complications n'a encore jamais été rapportée chez un même individu.

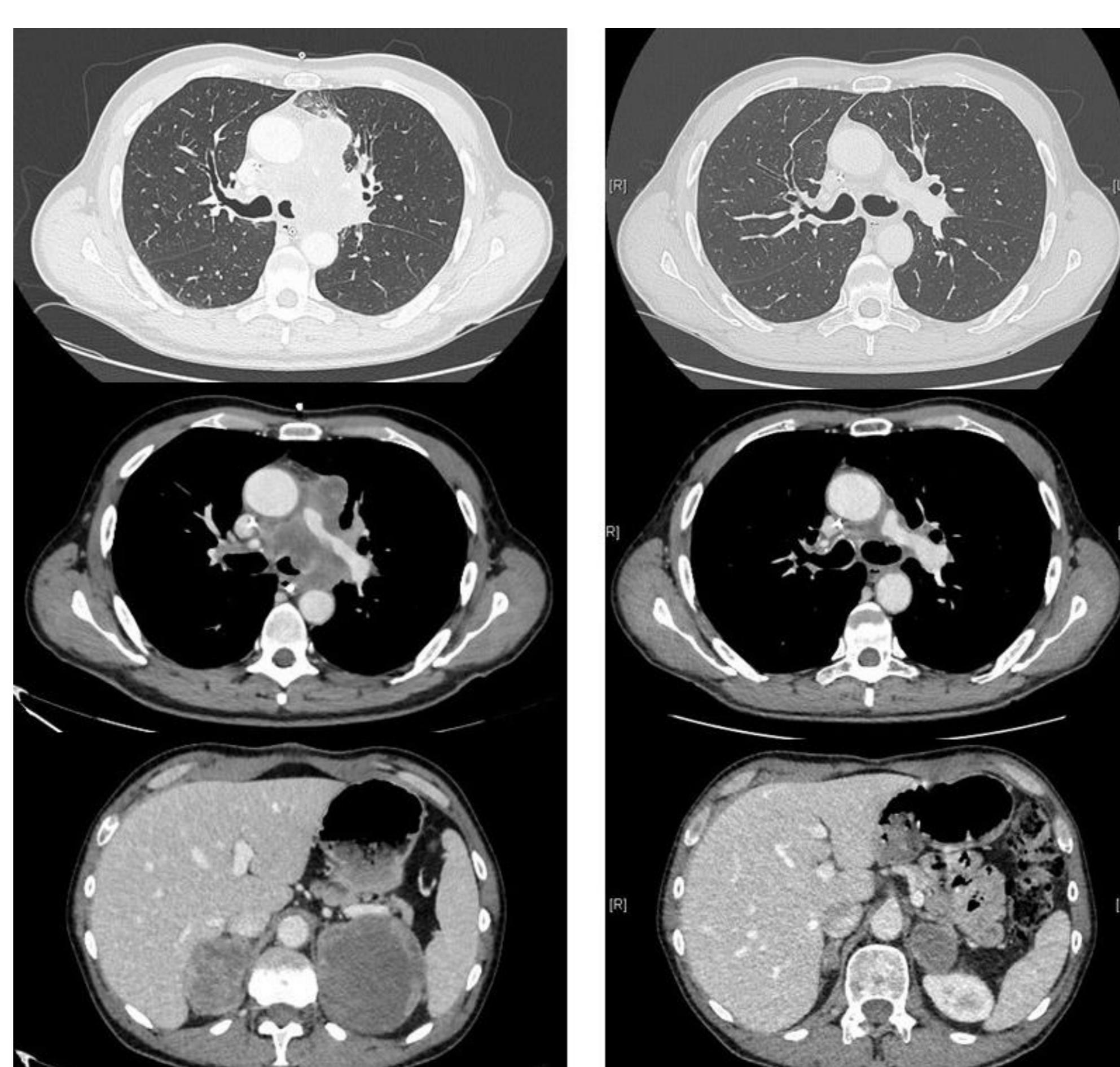
## Observation :

Un patient de 55 ans avec un antécédent de tabagisme atteint d'un carcinome pulmonaire pléomorphe métastatique (cancer rare et agressif avec cellules peu différenciées) avec une lésion thoracique de 70 mm paramédiastinale et des lésions secondaires surrénales de 50 mm à droite et 20mm à droite, a été traité en deuxième ligne par du nivolumab (9 cures au total).

Dix jours après la dernière cure, il a présenté une altération de l'état général et un syndrome polyuro-polydipsique, révélant une hyperglycémie majeure (27.7 mmol/l) et une acido-cétose. L'Hba1c était à 8.2%. La recherche des auto-anticorps anti-îlots/GAD65/IA-2/Zn-T8/insuline revenait négative. Il n'y avait pas d'argument pour un diabète de type 2 (pas d'antécédent familial et IMC à 20 kg/m<sup>2</sup>) ni pour une pancréatite chronique calcifiante au TDM. Une insulinothérapie par schéma multi-injections était requise pour le contrôle de ce diabète d'apparition brutale. Le peptide-c était indosable en méthode ultra-sensible après stimulation avec un repas-test.

Un mois après, une anorexie, des nausées et une hyponatrémie ont fait découvrir une insuffisance surrénalienne d'allure centrale (cortisol effondré/ACTH bas (4ng/l)). Il n'avait pas de céphalées ou de baisse de la vision. Il n'y avait pas eu de corticothérapie antérieure. La prolactine était initialement élevée (48.6ug/l, N<15.2), mais s'est normalisée 15j après et les autres axes hypophysaires étaient normaux. L'IRM hypophysaire réalisée un mois après était sans anomalie. L'insuffisance corticotrope persistait à 3 mois.

Ce diabète sucré d'apparition brutale et cette hypophysite secondaires au nivolumab sont survenus dans un contexte de réponse tumorale prolongée inattendue à l'immunothérapie, persistant 8 mois après la dernière cure malgré l'arrêt du traitement.



Scanners réalisés avant l'introduction du nivolumab (gauche) et 8 mois après la dernière cure (droite), rapportant une réponse tumorale

## Discussion :

Nous rapportons ici le cas d'un patient avec un cancer pléomorphe métastatique présentant une réponse tumorale prolongée au nivolumab, patient qui a par ailleurs présenté quasi-simultanément un diabète sucré et une hypophysite après la neuvième cure. Ces effets secondaires aux anti-PD1, bien que rares, doivent être connus car ils peuvent engager le pronostic vital. Il reste à déterminer si leur présence témoigne d'une meilleure efficacité sur le plan tumoral.