

# 2<sup>ème</sup> cas de diabète insipide central sous Ipilimumab

Dr Manuel DOLZ, Dr Marie EUSEN, Dr Claire ROUSSEAU, Dr Patricia SCHOENLAUB  
Hôpital d'Instruction des Armées-Clermont-Tonnerre, 29200 Brest

## INTRODUCTION

L'Ipilimumab est un anticorps bloquant du CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 receptor*), indiqué dans le traitement du mélanome métastatique. Cette immunothérapie induit l'activation des lymphocytes cytotoxiques, stimulant ainsi la réponse anti-tumorale médiée par le système immunitaire. Cependant l'inhibition de CTLA-4 induit des effets secondaires d'ordre immunitaires (1). Nous rapportons le cas d'une panhypophysite auto-immune sous Ipilimumab.

## OBSERVATION

Monsieur O..., 58 ans, est suivi depuis janvier 2011 dans le service de dermatologie pour un mélanome lombaire gauche (Breslow 1.75 mm, niveau 3 de Clark, ulcéré). En raison du caractère réfractaire à l'Interféron et à la Dacarbazine, avec des atteintes ganglionnaires iliaque externe et inguinale gauche, ganglionnaires cervicales et des atteintes viscérales pulmonaires et hépatiques visualisées au Pet-scan, un traitement par Ipilimumab est alors retenu.

Après sa troisième cure d'Ipilimumab, le patient présente un syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD) intense (7l/jour) avec céphalées frontales et rétro-orbitaires. Il n'a pas de troubles visuels. Il n'a pas présenté de traumatisme crânien.

L'examen clinique retrouve une hémodynamique satisfaisante et une éruption papuleuse érythémateuse au niveau du tronc et des membres évocatrice d'un effet secondaire de l'immunothérapie. Il n'y a pas de pâleur ou de dépilation. Les adénopathies inguinales gauches sont palpées. L'abdomen est souple, indolore.

La biologie élimine un diabète sucré, une hypokaliémie ou une hypercalcémie. La natrémie est normale à 141 mM. Le diagnostic de diabète insipide (DI) est retenu devant une polyurie hypotonique (125 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, diurèse 6,5l) inadaptée à l'osmolalité plasmatique (292 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).

Le bilan hormonal retrouve une insuffisance thyroïdienne sans atteinte des autres axes (figure 1), alors que les dosages de T4L et de TSH lors de la 2<sup>ème</sup> cure d'Ipilimumab étaient normaux.

En attendant l'IRM hypophysaire, nous décidons de réaliser une épreuve de restriction hydrique. La tolérance fut bonne, sans élément clinique imposant un arrêt précoce (perte de 1,5% du poids du corps). Dans un premier temps nous constatons une diminution de la diurèse horaire (qui restera cependant supérieure à 30 ml/h) et parallèlement une élévation de l'osmolalité urinaire qui n'atteindra pas 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O (figure 2). Puis, dans un second temps, nous observons une augmentation de la diurèse et une nouvelle dilution des urines.

A la 8<sup>ème</sup> heure du test nous avons dosé l'ADH qui reviendra inférieure à 0,50 pmol/l (N < 13). Après l'injection de 4 µg de Minirin®, la diurèse diminua rapidement à 45 ml/h et les urines se concentrèrent au-delà de 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

L'IRM réalisée le lendemain du test de restriction visualise une antéhypophyse augmentée de volume, homogène en T1 (figures 3A-C) et se rehaussant de façon intense après injection de gadolinium (figure 3C). On notera l'aspect triangulaire de l'expansion suprasellaire et l'épaississement de la tige (figure 3A-B). Il existe une nette atténuation de l'hypersignal spontané de la post-hypophyse (figure 3B) en faveur d'une infundibulo-neurohypophysite. L'IRM élimine une métastase hypophysaire.

Devant cet aspect de panhypophysite un traitement par 60 mg de prednisone est débuté durant 4 jours avec décroissance rapide, associé à un traitement substitutif par 75 µg de lévothyroxine plus desmopressine intranasale. Ce traitement permettra une régression complète des symptômes (SPUPD et céphalées). Une 4<sup>ème</sup> cure d'Ipilimumab est réalisée dans les délais prévus.

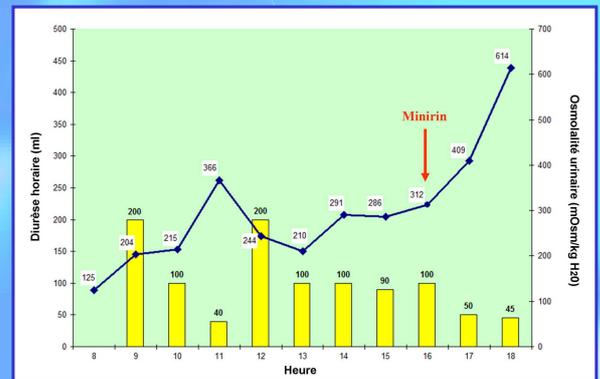
L'évaluation hormonale à 6 mois indique la persistance de l'insuffisance thyroïdienne et l'apparition d'une insuffisance corticotrope ne permettant pas l'arrêt de l'hydrocortisone. Le diabète insipide est toujours présent imposant la poursuite du Minirin®.

L'IRM à 6 mois montre alors une diminution nette de la hauteur hypophysaire évaluée à 3 mm (figures 3D-F) avec rehaussement physiologique après injection (figure 3F). L'hypersignal de la post-hypophyse est absent (figure 3E).

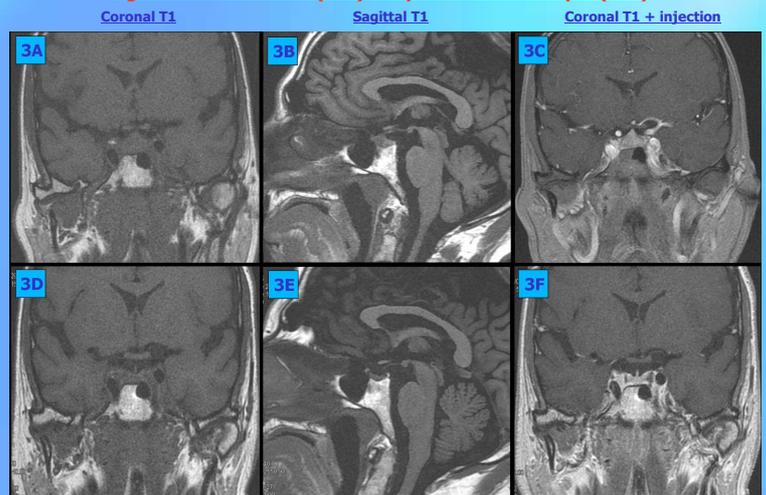
Figure 1 : Bilan hormonal avant traitement

Axe thyroïdienne		Axe lactotrope	
TSH (0,27-4,2)	0,21 mU/l	PRL (N < 48)	4 ng/ml
T4L (12-22)	7,7 pmol/l	Axe gonadotrope	
Axe corticotrope		Testostérone (2,5-9)	3,8 ng/ml
Cortisol 8h	277 nM	LH (1,7-8,6)	4 UI/l
T30 synacthène 250	643 nM	FSH (1,5-12,4-6)	3,6 UI/l
T60 synacthène 250	477 nM	Axe somatotrope	
ACTH 8h (10,2-48,2)	72,21 ng/l	GH (<2,9, 18-98,5/74)	2,3 mU/l
		IGFI (54,6-185,7 entre 56-60 ans)	178 ng/ml

Figure 2 : Test de restriction hydrique



Figures 3 : IRM avant (A-C) et après corticothérapie (D-E)



## DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit du second cas de diabète insipide secondaire à l'administration d'Ipilimumab. La première description date de 2009 chez un homme de 50 ans traité par de fortes doses d'Ipilimumab (> 5 mg/kg) pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration médicale (2). Notre patient est donc le premier cas dans le contexte du traitement d'un mélanome métastatique à la posologie de 3 mg/kg.

Parmi les atteintes auto-immunes en lien avec cet anticorps monoclonal, l'adénohypophysite est la plus fréquente. Les données de la littérature sont en faveur d'une prédominance masculine et d'un délai médian d'apparition de 11 semaines après la 1<sup>ère</sup> cure (1). C'est le cas de notre patient dont l'évolution iconographique et clinique sous corticothérapie est en accord avec les publications : diminution de volume de l'antéhypophyse, persistance du déficit thyroïdienne et nécessité de maintenir une substitution par hydrocortisone.

Le mode de révélation de l'infundibulo-neurohypophysite de notre patient est également classique : DI de survenue brutale et manifestations tumorales à type de céphalées. En raison du caractère très exceptionnel du DI sous Ipilimumab, le principal diagnostic différentiel à considérer est l'existence d'une métastase hypophysaire du mélanome. Aussi, la présence d'un DI requiert une IRM rapide pour vérifier l'absence de lésion secondaire. Par ailleurs, l'absence d'amélioration du DI sous corticoïde impose de reconsidérer le diagnostic d'hypophysite auto-immune iatrogène et de discuter la réalisation d'une biopsie hypophysaire au cas par cas.

### Références

- Corsello SM et al. J Clin Endocrinol Metab 98:1361-1375, 2013
- Dillard T et al. Pituitary 13:29-38, 2010