

Cortège de symptômes aspécifiques chez un patient traité par pembrolizumab

Victoria Van Hove ⁽¹⁾, Sebahat Ocak ⁽²⁾, Etienne Delgrange ⁽³⁾

Multiple nonspecific symptoms in a patient treated by pembrolizumab

Immune checkpoint inhibitors, such as the receptor programmed cell death protein 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1), which are new therapeutic weapons against cancer, which are increasingly used nowadays.

This case report concerns a 72-year-old man treated by pembrolizumab (Keytruda®), a PD-1 inhibitor, in first-line systemic treatment of an Stage IVA lung adenocarcinoma. Three weeks before his eighth cure, the patient's general condition deteriorated, including loss of appetite, fatigue, nausea, and a slight weight loss. He also reported headaches. As an adrenal insufficiency was suspected, a substitution treatment consisting of hydrocortisone was initiated. The originality of this case lies in the relevance of also considering non-specific symptoms in cancer patients under immunotherapy, the emergency of the diagnosis, and the recommended medical management.

The aim of this article is direct your attention to this rare but potentially fatal adverse event of immunotherapy, with its new treatments that you will encounter increasingly often in your practice, and to revise some cases already published in the literature, in addition to another personal case.

KEY WORDS

Adrenal insufficiency, hypophysitis, immunotherapy, pembrolizumab

Les immunothérapies de types inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, tels que les inhibiteurs du récepteur Programmed Cell Death 1 (PD-1) ou du ligand de PD-1 (PD-L1), sont des nouvelles armes thérapeutiques contre le cancer, de plus en plus utilisées de nos jours.

Le cas présente un homme de 72 ans, traité par pembrolizumab (Keytruda®), un inhibiteur de PD-1, en première ligne de traitement systémique d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IVA. Trois semaines avant sa huitième cure, il développe un tableau d'altération de l'état général avec de l'inappétence, des nausées, de l'asthénie et un léger amaigrissement. L'interrogatoire systématique révèle des céphalées occasionnelles. Devant ce tableau, une insuffisance corticotrope a été décelée et un traitement de substitution par hydrocortisone a immédiatement été instauré.

L'intérêt de ce cas réside dans l'importance de porter attention aux symptômes aspécifiques chez des patients cancéreux sous immunothérapie, l'urgence du diagnostic et la prise en charge thérapeutique préconisée.

Le but de cet article est d'éveiller notre attention quant à cet effet secondaire rare mais potentiellement mortel de ces nouvelles thérapies auxquelles nous serons de plus en plus confrontés dans notre pratique et de revoir les quelques cas déjà publiés en détail dans la littérature ainsi qu'un autre cas personnel.

What is already known about the topic?

Immunotherapies are increasingly employed in oncology. Concerning their toxicities, those related to the endocrine system are at times difficult to recognize and may be fatal in the absence of diagnosis. Their physiopathology is still poorly understood.

Que savons-nous à ce propos ?

Les immunothérapies font l'objet d'un usage croissant dans le domaine de l'oncologie. Parmi les toxicités, celles touchant le système endocrinien peuvent être difficiles à reconnaître et potentiellement mortelles en l'absence de diagnostic. La physiopathologie reste encore mal comprise.

What does this article bring up for us?

This article informs us about the different presentation modes of endocrine disorders induced by immunotherapy, in addition to their incidence, evolution, and main symptoms that should catch our attention in patients under such medications. It points out the differences between the different immunotherapy agents. It provides guidelines that should be followed in case of a potential hypophysitis, as well as an opportunity to discuss the possibility of systematic screening.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous renseigne sur les différents modes de présentation des endocrinopathies liées à l'immunothérapie, ainsi que sur leur incidence, leur évolution et principalement sur les symptômes devant attirer notre attention chez les patients traités par immunothérapie. Il cible les différences notables entre les différents agents d'immunothérapie. Il donne une ligne de conduite à suivre lorsque l'on se retrouve face à une hypophysite potentielle et discute d'un éventuel dépistage systématique.

INTRODUCTION

Les immunothérapies de types inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont des nouvelles armes thérapeutiques contre le cancer, de plus en plus utilisées de nos jours.

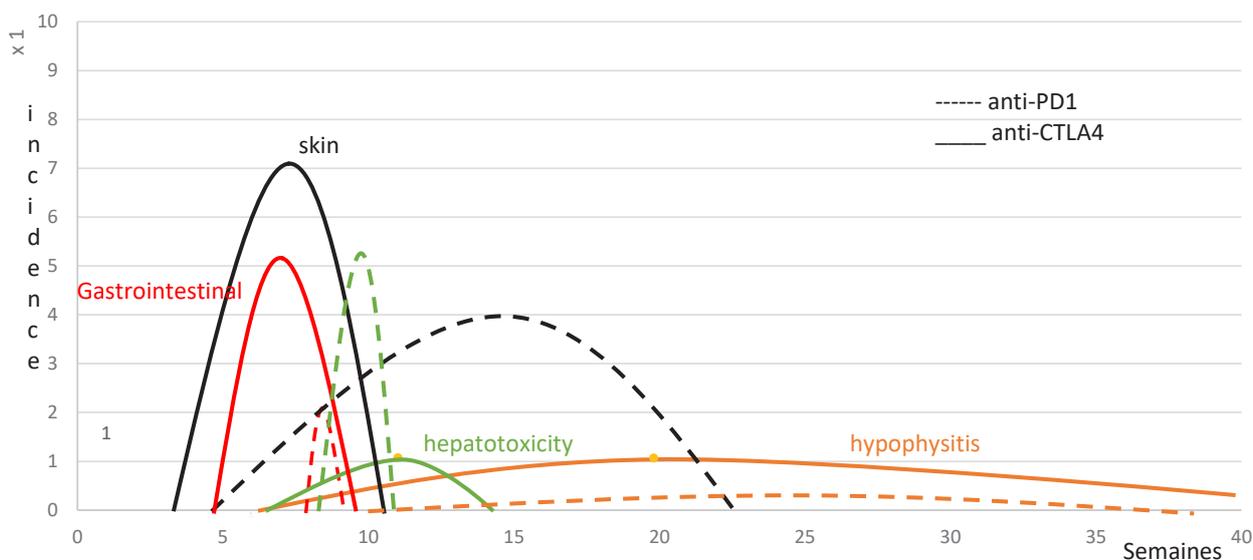
Il existe différents types d'immunothérapies selon la cible qui est inhibée : les anti-CTLA4 (ipilimumab) plus anciens et donc plus étudiés, ainsi que les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) et les anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab et durvalumab), plus récents.

Les effets secondaires des immunothérapies peuvent toucher tous les organes, probablement suite à l'activation des lymphocytes T et à des ressemblances entre les antigènes du soi et les antigènes tumoraux ciblés par ces traitements (1). Elles peuvent induire un rash cutané, une hépatotoxicité, des diarrhées, des pneumonies interstitielles, des endocrinopathies...

Au niveau endocrinien, les affections les plus fréquentes sont l'hypophysite, les dysfonctions thyroïdiennes, le diabète de type 1 et l'insuffisance surrénalienne (2-4).

La chronologie d'apparition et de disparition de ceux-ci est assez constante et est représentée sur la figure 1, qui compare d'une part les anti-CTLA4 et d'autre part les anti-PD1 (5,6). Les effets secondaires apparaissent plus tardivement avec les anti-PD1 par rapport aux anti-CTLA4. De plus, la sévérité des effets secondaires (grades) est plus importante pour ces derniers que pour les autres immunothérapies (7). L'incidence des différentes atteintes est plus élevée pour les anti-CTLA4, excepté pour l'hépatotoxicité qui est plus fréquemment rencontrée avec les anti-PD1. Selon la figure 1, le premier organe touché est la peau, suivi du tube digestif et ensuite par le foie et le système endocrinien. Des monitorings de ces différentes fonctions sont nécessaires durant le traitement (8,9).

FIGURE 1. Comparaison de la cinétique d'apparition/disparition des effets secondaires immuno-médiés sous anti -PD1 et anti-CTLA4 (5,6)



Représentation de la chronologie d'apparition et de disparition des effets secondaires immuno-médiés les plus fréquemment observés sous immunothérapie à l'aide de courbes, en pointillés pour les anti-PD1 et en ligne continue pour les anti-CTLA4. Une couleur différente est attribuée à chaque organe. L'incidence est représentée en ordonnée en pourcentages. Adapté de Weber J.S. et al. références 5 et 6.

Par ailleurs, la survenue d'un effet secondaire immuno-médié lors d'un traitement par immunothérapie serait associée à une meilleure réponse au traitement et un meilleur pronostic pour le patient, et ce particulièrement pour les complications cutanées et endocrinienne, comme le montre l'article de Das et Jonhson (1). Ce critère pourrait même être utilisé à l'avenir comme biomarqueur de la réponse au traitement. Cette observation est plus fortement associée aux anti-PD1/PD-L1 qu'aux anti-CTLA4.

Le fait que les réactions cutanées et endocriniennes sont plus souvent associées à un meilleur pronostic découle plus probablement de ressemblances entre des antigènes de ces organes et ceux de la tumeur plutôt que d'une association établie entre une immunothérapie et un organe particulier.

Par contre, il n'y a pas de relation établie entre la sévérité de l'atteinte d'organe et la réponse au traitement, de même qu'une survenue précoce d'effet secondaire immuno-médié ne procure pas un meilleur pronostic.

On ne sait pas cibler actuellement les patients plus à risque de présenter ces complications, si ce n'est que des antécédents de maladie auto-immune pourraient prédisposer au développement d'effets secondaires sur immunothérapie (4,8). Le sexe masculin et l'âge avancé sont des facteurs de risques probables (4,8).

Le cas que nous allons présenter rapporte un effet secondaire rare et potentiellement mortel du pembrolizumab.

Nous avons réalisé une revue de la littérature à la recherche de cas similaires rapportés avec la même médication et celle-ci s'est révélée assez limitée. Nous avons également pu revoir un autre cas d'hypophysite sur pembrolizumab.

Le but de cette publication est de pointer les symptômes devant attirer notre attention chez des patients traités par immunothérapie afin d'accélérer la prise en charge.

De plus, nous allons discuter de l'application des grades de sévérité des effets secondaires selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (7,8) aux endocrinopathies, du traitement de la crise, ainsi que du type de surveillance préconisée avec ce type de traitement.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 72 ans, ancien tabagique ayant comme antécédent une BPCO Gold 3. On lui diagnostique un adénocarcinome pulmonaire lobaire inférieur droit de stade clinique IIIB en avril 2018, traité par chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine et vinorelbine) puis lobectomie inférieure droite, résection en coin d'un nodule du lobe supérieur droit et curage ganglionnaire, concluant à un stade pathologique yIIIA, suivi de chimiothérapie adjuvante (carboplatine et vinorelbine). Une rechute tumorale est mise en évidence en juin 2019, avec expression de PD-L1 dans 90% des cellules tumorales, et une immunothérapie par pembrolizumab est débutée en juillet 2019 en première ligne de traitement systémique de la maladie devenue de stade clinique IVA.

En décembre 2019, le patient se présente avec une dégradation de l'état général depuis trois semaines alors qu'il allait recevoir sa huitième cure de pembrolizumab (à 21 semaines de l'initiation du traitement). Il se plaint de nausées, d'asthénie et d'inappétence avec amaigrissement (- 1,7 kg).

Il rapporte également des céphalées occasionnelles mais pas de trouble de la vision.

L'examen clinique est strictement normal avec une tension artérielle à 115/70 mmHg.

Face à ce tableau, un contrôle biologique complet et notamment de l'axe hypophysaire est réalisé (cortisol et ACTH à 8h, FSH, LH, testostérone, IGF-1, prolactine, TSH, T4 libre) afin d'exclure un effet

secondaire touchant le système endocrinien. Cette biologie sanguine met en évidence une insuffisance corticotrope avec un cortisol à 1,11 µg/dL (nl > 10), un ACTH à 10.53 pg/mL (nl : 10 – 60) ainsi qu'une légère hyperprolactinémie à 22.7 µg/L (nl : 3.7 – 17.9) mais pas de troubles ioniques, le reste du bilan hormonal étant rassurant en particulier une T4 libre et un taux de testostérone (603 ng/dL) normaux.

Le diagnostic d'une insuffisance corticotrope est posé et du Solucortef 100 mg iv est immédiatement administré, relayé par la suite par de l'hydrocortisone initialement à raison de 20 mg le matin vers 8h et 10 mg en début d'après-midi vers 14h. L'immunothérapie est mise en pause le temps de la résolution des symptômes. L'amélioration clinique est remarquable dès l'administration de l'hydrocortisone.

La huitième cure de pembrolizumab est ainsi administrée fin décembre 2019, parallèlement à la poursuite de l'hydrocortisone, dont la dose est ramenée à 15 mg le matin et 5 mg en début d'après-midi mais devra être majorée en cas d'infection, d'intervention chirurgicale ou de stress majeur.

Une IRM hypophysaire réalisée à 2 mois a exclu de façon formelle une autre cause d'insuffisance corticotrope et un élargissement de l'hypophyse.

Huit mois plus tard, le patient reçoit sa 18^{ème} cure de pembrolizumab et présente un bon état général. Il a bien répondu au traitement et est stable d'un point de vue oncologique, l'immunothérapie étant toujours en cours. Vu l'absence de récupération de la fonction corticotrope, le traitement de substitution par hydrocortisone à dose substitutive a été maintenu.

Il n'a pas présenté d'autres complications.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Face à des plaintes aspécifiques de type nausées et asthénie, fréquentes chez un patient en traitement pour un cancer métastatique, un contrôle de l'axe hypophysaire (cortisol et ACTH à 8h, FSH, LH, testostérone, IGF-1, prolactine, TSH, T4L) a été réalisé et a permis de mettre en évidence une insuffisance corticotrope sur hypophysite. L'amélioration rapide de la symptomatologie à l'initiation du traitement substitutif par hydrocortisone a permis de confirmer le diagnostic et de reprendre l'immunothérapie.

Une IRM a été pratiquée afin d'exclure une autre cause d'insuffisance corticotrope.

Huit case-reports similaires d'hypophysite sur pembrolizumab ont été rapportés avec suffisamment de détails dans la littérature pour permettre une analyse de la présentation clinique de cette pathologie. Ils sont repris dans le Tableau 1, tout comme un cas supplémentaire (le cas n°9) diagnostiqué récemment au CHU UCL Namur (Site Godinne). Dans tous les cas, les symptômes annonciateurs étaient aspécifiques.

TABLEAU 1. Comparaison de différents cas d'hypophysite sous pembrolizumab

Sexe	Age	Cancer	Symptômes	Déficit	Début des symptômes	IRM	Traitement initial	Statut	
1	F	56	Mélanome	Céphalées, asthénie, inappétence	Hypothyroïdie primaire Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle/ 36 semaines	-	Prednisolone 7.5 mg/j Levothyroxine 50 mcg/j	Progression maladie, maintient hormonothérapie
2	H	62	ADC ampullaire	Inappétence	Insuffisance corticotrope et gonadique	5 ^e cycle/ 30 semaines	-	Cortisone 37.5 mg/j Testostérone gel 50 mg	Progression maladie, maintient substitution
3	H	63	Carcinome sarcomateux du poumon	Inappétence, amaigrissement	Insuffisance corticotrope	5 ^e cycle/ 27 semaines	Brillance post-hypophyse diminuée	Prednisolone 7.5 mg/j	Progression maladie, maintient substitution
4	F	80	Mélanome	Céphalées, faiblesse musculaire	1) Hypothyroïdie AI (2 ^e cycle) 2)Insuffisance corticotrope	9 ^e cycle	Normale	L-thyroxine Hydrocortisone	Pas de progression tumorale
5	F	55	Sein	Hypotension artérielle	Insuffisance corticotrope Hypothyroïdie primaire	1 an	Normale	Cortisol iv 2 mg/kg puis à dose physiologique po	Pas de donnée
6	F	60	NSCLC	Asthénie, inappétence, amaigrissement, nausées, arthralgies.	Insuffisance corticotrope et Hypothyroïdie primaire	39 mois (15 mois après l'arrêt)	Normale	Hydrocortisone	Pas de donnée
7	F	85	Carcinome épidermoïde pulmonaire	Asthénie, inappétence	Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle	Rehaussement diffus de la glande mais pas d'élargissement.	Hydrocortisone	Maintient traitement de substitution
8	H	59	NSCLC	Asthénie, inappétence	Insuffisance corticotrope précédée d'une hypothyroïdie primaire	5 ^e cycle, 4 mois plus tard	Normale	Levothyroxine et Hydrocortisone	Pas de donnée
9	F	59	Carcinome bronchique épidermoïde	Asthénie, arthralgies, céphalées, inappétence	Insuffisance corticotrope et thyrotrope	6 ^e cycle/16 semaines	Normale	Hydrocortisone L-thyroxine	Maintient du traitement de substitution
10	H	72	ADC bronchique	Nausées, asthénie, inappétence, céphalées, amaigrissement	Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle/18 semaines	Normale	Solumédrol 100 mg iv relayé par hydrocortisone.	Maintient du traitement de substitution, pas de progression tumorale

Abréviations : F (femme), H (homme), ADC (adénocarcinome), NSCLC (non small cell lung carcinoma), AI (auto-immune).

Synthèse de cas d'hypophysite sous pembrolizumab détaillés dans la littérature (références reprises ci-dessous), les cas 9 et 10 ont été observés au CHU Mont-Godinne, le patient numéro 10 faisant l'objet du Case Report. Patients n°1,2,3 (13); Patient n°4 (15); Patient n°5 (10); Patient n°6 (16); Patient n°7 (11); Patient n°8 (17); Patient n°9: cas personnel observé au CHU Mont-Godinne; Patient n°10: cas rapporté.

Par analogie avec notre cas, on voit que l'atteinte corticotrope était constante et isolée dans sept cas sur neuf. Dans cinq cas sur neuf, l'atteinte a néanmoins été précédée ou suivie d'une hypothyroïdie primaire. L'IRM montrait dans deux cas une modification du rehaussement mais jamais d'élargissement de la glande. Le déficit s'est présenté au plus tôt lors du cinquième cycle d'immunothérapie. Nous avons trouvé deux cas où l'hypophysite s'est manifestée des mois après l'arrêt du traitement par pembrolizumab (10,11). Une corticothérapie de substitution a été immédiatement instaurée à chacun d'entre eux sans administration préalable de cortisone à dose supra-physiologique. Ce traitement a dû être maintenu chez tous les patients.

Si l'on compare à l'expérience du Massachussets General Hospital (12) qui porte sur la survenue d'hypophysite avec les différentes immunothérapies existantes et qui comprend 22 patients traités par anti-PD1, l'hypophysite est rarement rencontrée avec ce médicament (0,5%) contrairement à l'ipilimumab (13,6%), probablement à cause de l'expression de CTLA4 au niveau de l'hypophyse, ou lors de l'usage combiné de deux anticorps (CTLA4 et PD1/PDL1) (6,4%). L'hypophysite s'est déclarée relativement tôt après l'instauration de l'immunothérapie (18 semaines si l'on se base sur le commencement des symptômes). L'hypophysite apparaîtra plus rapidement avec les CTLA4 car ils interviennent plus tôt dans la reconnaissance immunitaire (2), on rapporte neuf semaines (7-11) après le début de l'immunothérapie pour les anti-CTLA4, 26 semaines (18-44) pour les anti-PD1 et 13 semaines (7-18) pour les associations anti-CTLA4/anti-PDL1. L'âge de survenue moyen était de 61,5 ans dans cette série où il y avait 12 hommes pour 10 femmes.

Une hyponatrémie a été retrouvée chez la moitié d'entre eux, les symptômes principaux au diagnostic étant la fatigue, les nausées, les myalgies/arthralgies.

L'IRM n'a montré un élargissement de la glande que dans cinq cas sur 18.

La fonction corticotrope était la fonction hypophysaire la plus fréquemment touchée, avec une atteinte isolée dans 82% des cas. On n'a pas retrouvé de déficit en hormone de croissance ni de diabète insipide. Une élévation de la prolactine a été observée dans certains cas. La plupart du temps, une corticothérapie à dose supra-physiologique n'était pas nécessaire et une hormonothérapie de substitution était suffisante.

Les fonctions gonadotropes et thyrotropes peuvent être récupérées à distance mais la plupart du temps la fonction corticotrope est perdue (2,13). Nous n'avons à l'heure actuelle aucun moyen de prédire la récupération éventuelle des fonctions hypophysaires.

La Société Française d'Endocrinologie (9) apporte une nuance quant à l'application des CTCAE (7) en cas d'endocrinopathie étant donné que les grades sont peu distinguables en pratique et qu'ils

entraînent des traitements considérablement différents. Elle recommande plutôt d'instaurer une hormonothérapie de remplacement et de n'administrer des corticoïdes à dose supra-physiologique qu'aux atteintes sévères présentant des symptômes tumoraux tels que céphalées et amputation du champ visuel. L'immunothérapie peut être maintenue sauf en cas d'atteinte sévère. Cette même association recommande le dépistage systématique des endocrinopathies par un dosage de la glycémie, de la TSH, de la T4L, du cortisol à 8h et de la testostérone à chaque cure durant les six premiers mois puis une cure sur deux les six mois suivants, ainsi que lors de manifestation de symptômes évocateurs (14). Cette manière de faire est encore peu rencontrée en pratique et n'est pas réalisée au CHU UCL Namur (Site Godinne) en routine.

De plus, il semble illogique de prévoir un suivi plus rapproché à l'initiation du traitement alors que les manifestations d'insuffisance hypophysaire ne prennent place que relativement tard après l'instauration du traitement et que, de plus, cette durée varie d'un agent à l'autre. Ne serait-il pas plus judicieux de débiter le suivi biologique à partir de 15 semaines de traitement (ou le cinquième cycle) pour le pembrolizumab étant donné qu'aucun cas n'a été décelé plus tôt et sept semaines pour l'ipilimumab et les thérapies combinées ?

Pour conclure, l'hypophysite est un effet secondaire rare du pembrolizumab qu'il est primordial de dépister étant donné l'omniprésence de l'insuffisance corticotrope dont les conséquences sont potentiellement fatales. L'insuffisance corticotrope est une pathologie insidieuse, les symptômes sont aspécifiques. Ils peuvent être confondus avec ceux liés à l'évolution de la pathologie néoplasique métastatique et entraîner un diagnostic tardif avec des conséquences désastreuses. Il faut rester attentif aux symptômes aspécifiques tels que nausées, l'asthénie, la faiblesse musculaire, les céphalées, mais aussi à l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie... Les symptômes tumoraux sont moins fréquents et rarement à l'avant plan.

Une biologie comprenant les différents dosages hormonaux et en particulier une cortisolémie à 08h du matin devra être réalisée avant l'instauration de l'immunothérapie et lorsqu'une atteinte endocrinienne est suspectée. Mais ne serait-il pas plus judicieux de pratiquer un dépistage systématique d'une insuffisance hypophysaire en réalisant des bilans endocriniens en cours de traitement comme le recommande la Société Française d'Endocrinologie plutôt que d'attendre que celle-ci se présente et risquer de ne pas la reconnaître ? Le moment d'instauration de la surveillance devrait tenir compte du délai d'apparition de l'hypopituitarisme en fonction du type d'immunothérapie.

Notons que la survenue d'un effet secondaire immuno-médié serait associée à une meilleure

réponse à l'immunothérapie et à un meilleur pronostic, et ce principalement pour les localisations cutanées et endocriniennes.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Ne pas banaliser les symptômes aspécifiques tels que l'asthénie, les nausées et les céphalées chez des patients traités par immunothérapie.

RÉFÉRENCES

1. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J ImmunoTher Canc.* 2019 ; 7 : 306.
2. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G. Autoimmune Endocrine Dysfonctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10) : 2560. Doi : 10.3390/ijms20102560.
3. O'Kane G, Labbé C, Doherty M, Young K, Albaba H, Leigh N. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncol.* 2017; 22(1): 70-80.
4. Gonzales-Rodriguez E, Rodriguez-Abeu D. Immune Checkpoint inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncol.* 2016; 21(7) : 804-816.
5. Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL *et al.* Safety profile of nivolumab in patients with advanced melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33(suppl) : abstr 9018.
6. Weber JS, Kähler K, Hauschild A. Management of Immune-Related Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30(21) : 2691-2697.
7. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2017 ; 28(suppl 4) : 119-142.
8. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L *et al.* Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer.* 2018 ; 91 : 21-29. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.008.
9. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P. *et al.* Endocrine side-effects of new anticancer therapies : Overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol.* 2018; 79(5) : 591-595. Doi : 10.1016/j.ando.2018.07.005.
10. Oristrell G, Baneras J, Ros J, Munoz E. Cardiac tamponade and adrenal insufficiency due to pembrolizumab : a case report. *Eur Heart J. Case Reports.* 2018 ; 2(2), 1-5.
11. Tanaka S, Kushimoto M, Nishizawa T, Takubo M, Mitsuke K, Ikeda J *et al.* Isolated ACTH deficiency during single-agent pembrolizumab for squamous cell lung carcinoma : a case report. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020; 6 :1. Doi :10.1186/s40842-019-0092-9
12. Faje A, Reynolds K, Zubiri J, Lawrence D, Cohen J, Sullivan R, *et al.* Hypophysitis secondary to Nivolumab and Pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181, 211-219.
13. Lin CH, Chen KH, Chen KY, Shih SR, Lu JY. Immune checkpoint inhibitor therapy – induced hypophysitis, a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118: 524-529.
14. Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018; 79 : 562-568. Doi : 10.1016/j.ando.2018.07.008.
15. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgro D, *et al.* Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD1/PDL1 blockade : insights from four cases. *Endocrinol. Diabetes Metab Case Rep.* 2019 ; 2019 : 19-0102.
16. Boudjemaa A, Rousseau-Bussac G, Monnet I. Late onset adrenal insufficiency more than 1 year after stopping pembrolizumab. *J Thorac Oncol.* 2018 ; 13(3) : e39-e40.
17. Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, Asari Y, Makita K, Terui K *et al.* Progression of Hypopituitarism after Treatment with Pembrolizumab in a patient with Adrenal Metastasis from Non-small-cell Lung Cancer. *Intern Med.* 2019; 58(24) : 3557-3562.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain, Assistante en médecine interne, centre hospitalier EpicURA
2. Service de Pneumologie, CHU UCL Namur et Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle Pneumologie, ORL et Dermatologie (PNEU), Bruxelles.
3. Service d'Endocrinologie et Diabétologie, CHU UCL Namur Site Godinne, Yvoir

CORRESPONDANCE

PR. ETIENNE DELGRANGE
CHU UCL Namur Site Godinne
Service d'Endocrinologie et Diabétologie
B-5530 Yvoir
etienne.delgrange@uclouvain.be