

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-49

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

par

Hélène LECLERC

née le 02/02/1990 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 25/04/2019

**CARACTERISTIQUES DES DIABETES SOUS NIVOLUMAB : RESULTATS D'UNE
ETUDE OBSERVATIONNELLE MONOCENTRIQUE**

Président et Directeur de thèse: Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Remerciements :

A Monsieur le Pr Bertrand CARIOU :

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider mon jury de soutenance. Je vous remercie pour vos conseils avisés et l'intérêt que vous avez porté à ce travail depuis le début. Je tiens à vous exprimer toute mon admiration et ma reconnaissance sincère.

A Monsieur le Pr Samy HADJADJ :

Pour avoir accepté et me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour vos qualités d'enseignement et votre disponibilité. Je vous exprime mon admiration sincère.

A Monsieur le Pr Jaafar BENNOUNA LOURIDI :

Pour avoir accepté et me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous remercie de votre implication, votre présence et d'apporter votre expertise dans le domaine de la cancérologie.

A Monsieur le Dr Patrick THOMARE :

Pour avoir accepté et me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci de vous être intéressé à mon travail et d'avoir permis à ce projet de commencer.

A Madame le Dr Pascale MAHOT-MOREAU :

Pour ses conseils, sa patience infinie, sa disponibilité exemplaire, ainsi que pour son accompagnement tout au long de ma formation. Tu es un modèle pour nous.

A Madame le Dr Delphine DRUI :

Un grand merci pour ta participation à ce travail et l'aide que tu m'as apportée pour répertorier les patients concernés ! Pour toutes ses qualités de médecin que j'admire sans commune mesure, pour sa grande rigueur qu'elle a su nous transmettre et son énergie !

A Madame le Dr Ester LANDAU, ma chef de clinique qui a marqué mes années d'internat.
C'était un plaisir de travailler avec toi !

A Madame le Dr Clémentine FRONTEAU qui m'a donné la motivation de commencer ce travail.

A tous les médecins du service d'endocrinologie de Nantes et de La Roche sur Yon qui ont contribué à ma formation. Merci tout particulièrement au Dr FOURNIER, au Dr TREBOUET, au Dr LUCAS-POULIQUEN, au Dr HAWKEN et Dr DRESCO qui m'ont fourni les données de leurs patients concernés par l'étude.

A tous les médecins généralistes qui ont accepté de participer à ce travail en prenant le temps de répondre à mes questions.

J'adresse aussi mes remerciements (et pas les moindres) :

A tous mes co-internes préférés et amis de Nantes et de Paris et mes anciens co-externes et amis de Rouen parce que sans eux on n'irait pas jusqu'au bout ! Un merci du fond du cœur à Pauline, Morgan, Marion et Astrid qui m'ont été d'une aide infinie dans les dernières étapes et à mes colocataires qui m'ont supportée sans faillir !

A ma famille, mes parents, mon frère et mes sœurs que j'aime, pour leur soutien tout au long de ces années.

A Boris.

Table des matières

I - Introduction	9
1 - Le système immunitaire joue un rôle important dans la réponse contre le cancer ...	9
2 - Un peu d'Histoire.....	11
3 - Les effets secondaires immunitaires du point de vue de l'endocrinologue	13
4- Objectifs de l'étude.....	15
II - Matériel et méthode	16
1 – Caractéristiques de l'étude.....	16
A) Dans la première partie de l'étude.....	16
B) Dans la deuxième partie de l'étude	17
III - Résultats	18
1 - Première partie : diabètes sous Nivolumab.....	18
A) Concernant les patients « suspicion de diabète » d'après leurs bilans biologiques (n=16) :...	20
B) Concernant les patients déclarés diabétiques (n=39)	21
2 - Deuxième partie : les cas de diabètes induits par le Nivolumab collectés après la fin du recueil.....	28
A) Description clinico-biologique des cas Tableau 4	29
B) Une instabilité glycémique constatée	31
IV - Discussion	39
1 - Conclusion de l'étude	39
2- Forces et limitations.....	40
3 - Comparaison avec la littérature	41
4 - La question du type de diabète reste entière !.....	43
A) Les diabètes de types 2 (DT2).....	43
B) Les diabètes de type 1 (DT1)	43
C) Les autres types de diabète.....	45
5 - Les études chez l'animal.....	45
6 - Au niveau biologique chez l'homme	46
7 – Un mécanisme auto-immun ?	47
A) Les AC en tant que marqueur de prédisposition ?.....	47
B) La prévalence des anticorps spécifiques de DT1 chez les diabètes sous Nivolumab.....	48

C) Un terrain auto-immun.....	49
8 - L'étude du pancréas	49
9 - Chez les diabétiques préexistants	50
10 - La prédisposition génétique	51
11 - L'association à la réponse tumorale.....	52
12 - Les effets de la combinaison ou de l'alternance des deux immunothérapies anti-PD1	53
13 - Effet protecteur ou aggravant des corticoïdes ?	54
14 - La variabilité glycémique.....	54
15 - Implications en pratique clinique.....	57
A) Concernant la prévention et la gestion des décompensations aiguës de diabète	57
B) Concernant notre hypothèse sur la fréquence accrue de diabètes instables	58
V- Conclusion.....	58
VI - Bibliographie.....	60

Table des figures

Figure 1: La liaison PD-L1 ou PD-L2 au récepteur PD-1 permet à la cellule tumorale d'échapper à la réponse immunitaire (2).....	10
Figure 2: Le blocage de la liaison PD-L1/PD-L2 à PD-1 rétablit l'action immunitaire contre la cellule cancéreuse (2).....	11
Figure 3 : flow chart de la population d'étude.....	19
Figure 4 : Flow chart des raisons des modifications thérapeutiques.....	23
Figure 5: Les causes des modifications des traitements antidiabétiques	27
Figure 6: Mesure continue du glucose chez le patient III : cumul des données sur 21 jours...	32
Figure 7: Mesure continue du glucose : dispersion des glycémies (patient III).....	33
Figure 8: Variations glycémiques jour par jour (patient III).....	33
Figure 9: Mesure continue du glucose chez le patient V : cumul des données sur 28 jours....	34
Figure 10: Mesure continue du glucose (patient V).....	35
Figure 11: Mesure continue du glucose : dispersion des glycémies (patient V) bis	35
Figure 12: Variations glycémiques jour par jour (patient V).....	36
Figure 13: Mesure continue du glucose chez le patient VII : cumul des données sur 15 jours	37
Figure 14: Mesure continue du glucose : dispersion des glycémies (patient III).....	37
Figure 15 : Carnet de glycémies de la patiente IX	38

Table des tableaux

Tableau 1: INDICATION DES DIFFERENTES IMMUNOTHERAPIES (6)	12
Tableau 2: CRITERES DE DENUTRITION.....	24
Tableau 3: PATIENTS AYANT PRESENTE DES HYPOGLYCEMIES	25
Tableau 4: CARACTERISTIQUES DES 12 PATIENTS AYANT DECOMPENSE ou DECLARE UN DIABETE SOUS NIVOLUMAB.....	30
Tableau 5: REVUES DE LA LITTERATURE.....	41
Tableau 6 : COHORTES.....	41
Tableau 7 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DE DIABETE FULMINANT	45
Tableau 8 : LES DIFFERENTS ANTICORPS RECONNUS DANS LE DIABETE AUTO- IMMUN.....	47
Tableau 9 : CAUSES D'INSTABILITE GLYCEMIQUE	56

Liste des abréviations:

AC : anticorps

AC anti-GAD : anticorps anti-glutamic acid decarboxylase

AC anti-ICA : *anti islet cell antibody* = anti cellule d'îlot

AC anti ICA512 = anti-IA2 = *anti-islet cell antigen 512* = anti-tyrosine phosphatase

AC anti-IA2 β : *anti-tyrosine phosphatase like protein*

AC anti-IAA : anti insuline

AC anti-ZNT8 : anti zinc transporter 8

ADA : *American Diabetes Association*

ADO : antidiabétiques oraux

ATCD : antécédent

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTLA4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

DT1 : diabète type 1

DT2 : diabète type 2

EME : équipe mobile d'endocrinologie

FSL : Freestyle libre (lecteur de glycémie permettant la mesure continue du glucose)

GAJ : glycémie à jeun

HNSCC : *Head and Neck squamous cell carcinoma*

I-DPP4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4

IHC : insuffisance hépatocellulaire

IRAES : *Immune Related Adverse Events*

IRén : insuffisance rénale

LADA : *latent auto-immune diabetes in adults*

LyTreg : lymphocyte T régulateur

MCG : mesure continue du glucose

NR : non renseigné

NSCLC : *Non Small Cell Lung Cancer*

NOD : Non Obèse Diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD1 : *Programmed cell death 1*

PD-L1 : *programmed death ligand-1*

SFE : Société Française d'Endocrinologie

VNTR : *Variable Number Tandem Repeats*

I - Introduction

1 - Le système immunitaire joue un rôle important dans la réponse contre le cancer

Récemment, deux récepteurs transmembranaires ont été mis en évidence comme jouant un rôle dans la réponse immunitaire et tumorale. Ils permettent lorsqu'ils sont liés à leurs ligands de réguler négativement la réponse immunitaire. En d'autres termes, ils limitent l'hyper-activation des cellules T pour prévenir l'auto immunité et la destruction des cellules saines lors des infections.

Le premier récepteur décrit en 1987 est le CTLA4 présent sur les lymphocytes T et qui se lie spécifiquement à son ligand B7.

Le second récepteur PD1 a été découvert en 1992. Il est situé à la surface des lymphocytes T, lymphocytes B, cellules dendritiques, macrophages et monocytes, et se lie à son ligand PDL1.

Biologiquement, un des mécanismes fondamentaux de la réaction immunitaire est la présentation d'antigènes aux lymphocytes T afin de permettre leur activation et la destruction des cellules infectées ou cancéreuses.

La présentation d'antigène est réalisée par des cellules spécialisées dites Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) dont les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules B via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) qui se trouve à leurs surfaces.

Le complexe CMH-antigène va s'associer au récepteur direct TCR (*T-Cell Receptor*) situé sur le lymphocyte ainsi que *via* un corécepteur, le CD28, qui se lie avec le corécepteur B7 présent à la surface de la CPA (à noter que plus l'antigène présenté est étranger, plus la CPA exprime la molécule B7 et plus elle est apte à se lier à une cellule T). La molécule B7 sert également à l'activation du lymphocyte.

Le CTLA-4 est une molécule normalement exprimée à la surface de la cellule T. Elle entre en compétition avec le CD28 dans sa liaison avec la molécule B7. Elle a un rôle antagoniste car lorsqu'elle est activée, elle réduit l'activation de la cellule T et stimule la sécrétion par la CPA de facteurs inhibiteurs de la cellule T, notamment l'IDO (Indoleamine Dioxygénase).

Le PD-1 appartient également à la famille des CD28. Mais son expression est plus ubiquitaire que le CTLA4. Il est activé par son ligand PD-L1 et réduit l'activation des cellules T (réduction de la prolifération, de la sécrétion de cytokines et de l'activité cytolytique envers les cellules cibles des lymphocytes T). Il existe un autre ligand PD-L2, à 38% identique à PD-L1, ayant une moindre expression mais un rôle identique.

L'interaction entre les différents facteurs permet une régulation de la réponse immunitaire et la prévention de réactions excessives d'auto-immunité.

C'est cette balance entre l'activation et l'inhibition des cellules immunitaires qui prend tout son sens au niveau physiologique : à la fois pour réguler l'auto-immunité et pour renforcer l'action du système immunitaire en cas d'infection.

Certaines cellules cancéreuses expriment à leur surface les ligands inhibiteurs (PD-L1, PD-L2), ce qui leur permet de réduire la réaction immunitaire à leur rencontre (1). Figure 1

De plus lorsque la cellule tumorale est attaquée par le système immunitaire, la libération de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ) par nos cellules immunitaires favorise l'expression de ces ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales.

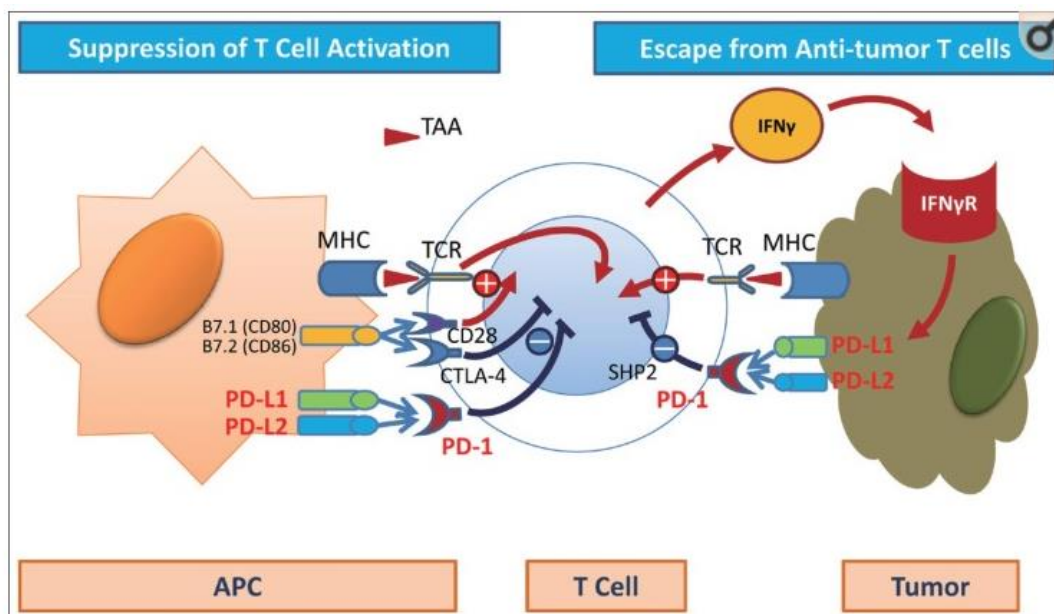


FIGURE 1: LA LIAISON PD-L1 OU PD-L2 AU RECEPTEUR PD-1 PERMET A LA CELLULE TUMORALE D'ECHAPPER A LA REPONSE IMMUNITAIRE (2)

A la suite de ces découvertes, l'idée est naturellement venue de développer des anticorps monoclonaux qui ont pour but de bloquer cette liaison du ligand à son récepteur permettant ainsi de potentialiser la réponse immunitaire dirigée notamment contre les cellules tumorales.

Figure 2

De nouvelles thérapeutiques anti-tumorales innovantes ont vu le jour : il s'agit du Nivolumab et du Pembrolizumab (anti-PD1), de l'Ipilimumab (anti-CTLA4), de l'Atezolizumab, du Durvalumab et de l'Avelumab (anti-PDL1).

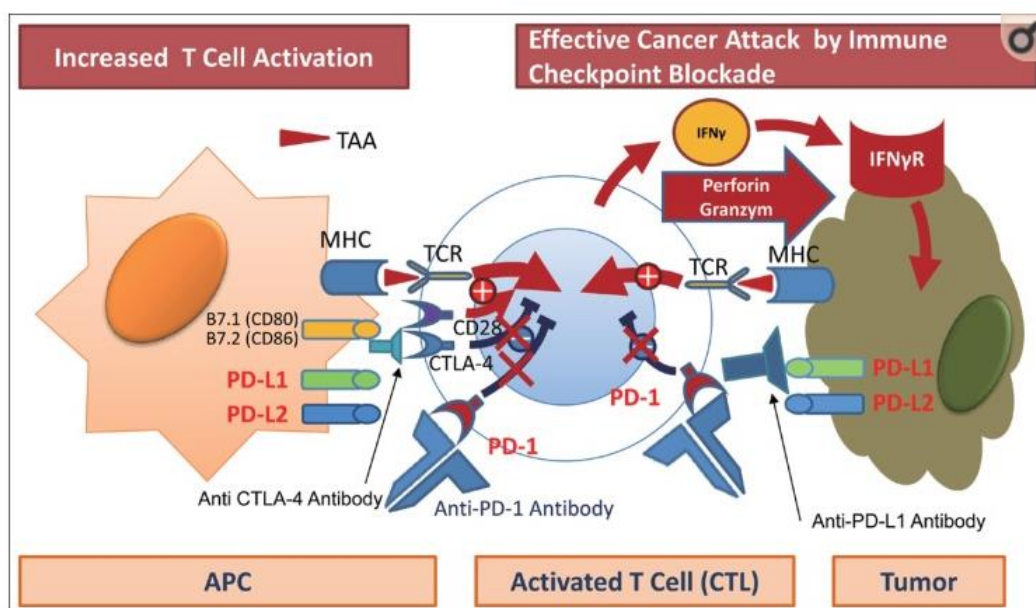


FIGURE 2: LE BLOCAGE DE LA LIAISON PD-L1/PD-L2 A PD-1 RETABLIT L'ACTION IMMUNITAIRE CONTRE LA CELLULE CANCEREUSE (2)

2 - Un peu d'Histoire

Les premiers essais cliniques de phase I et II de l'Ipilimumab ont été effectués à partir de 2002.

Le premier essai clinique de phase I concernant l'utilisation du Nivolumab (Opdivo[®], Bristol-Myers Squibb) a inclus 39 patients atteints de différents types de cancer solide et montrait en plus d'une bonne tolérance, une réponse anti-tumorale évidente (3,4).

Pembrolizumab (Keytruda[®], Merck) a été le premier AC anti-PD-1 autorisé par la *US Food and Drug Administration* (FDA) en septembre 2014 pour traiter les patients atteints de mélanomes avancés qui ne répondaient pas aux inhibiteurs de BRAF et Ipilimumab (Yervoy[®], Bristol-Myers Squibb) puis le Nivolumab a été autorisé en décembre 2014 suite à l'essai clinique « Checkmate-037 » regroupant 370 patients atteints de mélanome évolutif randomisés pour recevoir une chimiothérapie (Dacarbazine ou Carboplatine et Paclitaxel) ou le Nivolumab (5).

Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont indiqués chez les patients atteints de mélanome (depuis 2014, en 2^{ème} ligne), de cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique (NSCLC) (depuis mars 2015, en deuxième ligne après chimiothérapie), de cancer rénal (depuis novembre 2015), de lymphome de Hodgkin (depuis mai 2016), de carcinome urothélial localement avancé et métastatique (depuis février 2017), de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC). L'indication s'est étendue de manière rapide à de nombreuses tumeurs solides. Tableau 1

TABEAU 1: INDICATION DES DIFFERENTES IMMUNOTHERAPIES (6)

Cible	Molécule	Indication	Modalité d'administration
CTLA4	Ipilimumab	Mélanome	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines, 4 injections au total
PD1	Nivolumab	Mélanome Cancer du poumon Cancer du rein Lymphome de Hodgkin Cancer ORL Cancer de la vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Pembrolizumab	Mélanome Cancer du poumon Lymphome de Hodgkin Cancer de vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
PD-L1	Atezolizumab	Cancer de vessie Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
	Durvalumab	Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Avelumab	Carcinome de Merkel	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines

De multiples publications ont été réalisées depuis.

Ces thérapies ont bouleversé le pronostic de certains cancers notamment des mélanomes chez les patients répondeurs.

Ces découvertes ont même donné lieu au prix Nobel de médecine en 2018 pour l'Américain James P. Allison et le Japonais Tasuku Honjo qui ont fait connaître ces molécules permettant de lever le frein de notre système immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Les essais cliniques sont toujours en cours afin d'évaluer leur efficacité en thérapie combinée avec chimiothérapie et avec thérapie ciblée notamment.

Même si l'effet oncologique de cette nouvelle thérapie est particulièrement positif, il reste à soulever le problème des effets secondaires qui sont nombreux mais pour la plupart modérés (fatigue, éruption cutanée, diarrhées, dysfonction thyroïdienne). Les pathologies plus sévères (pneumopathies, des colites, des hépatites) sont beaucoup plus rares. La gradation est basée sur le CTCAE sur une échelle de 1 à 5.

3 - Les effets secondaires immunitaires du point de vue de l'endocrinologue

Nous sommes particulièrement confrontés en tant qu'endocrinologues aux effets immunitaires endocriniens de ces immunothérapies.

Dans la littérature, nous pouvons recenser de nombreux cas d'endocrinopathies secondaires à ces traitements : l'hypophysite auto-immune sous Ipilimumab et les dysthyroïdies sous Nivolumab sont deux complications bien connues. L'insuffisance surrénalienne est très rare (environ six cas documentés dans la littérature).

La Société Française d'Endocrinologie (SFE) a même rédigé un consensus de prise en charge à partir d'avis d'experts regroupant endocrinologues et oncologues (7,8). Ce consensus propose une surveillance codifiée avec un bilan pré-thérapeutique, une surveillance systématique rapprochée les six premiers mois puis plus espacée (les effets secondaires ayant été souvent constatés dans les premiers mois après l'introduction de l'immunothérapie, même si des cas sont survenus parfois après l'arrêt de l'immunothérapie).

Parmi ces effets, à un degré moindre, il a été rapporté des cas de diabètes : ils ont été constatés sous anti-PD1 ou thérapie combinée (anti-PD1 et anti-CTLA4) ou encore sous anti-PDL1 mais

aucun cas n'a été décrit sous anti-CTLA4 seul. La fréquence d'apparition de ces diabètes n'est pas clairement déterminée, elle était initialement estimée entre 0.9% et 1.5% et semblait plus fréquente lorsque les deux thérapies (Nivolumab et Ipilimumab) étaient combinées. Deux publications ont montré une incidence de 0,4 % (9) (10) et une récente étude a montré une incidence de 0,9% (27 patients parmi 2 960 traités aux Etats-Unis). (11)

Ces cas de diabètes sont pour la plupart de survenue brutale, décrits comme « fulminants » c'est-à-dire avec une présentation fréquemment acido-cétosique associée à un effondrement de l'insulino-sécrétion, évoquant un diabète de type 1, mais qui semble d'installation encore plus rapide, comme en témoigne l'HbA1c qui est souvent normale (alors qu'elle est élevée chez les diabètes de type 1 récemment diagnostiqués).

La présentation rappelle celle des diabètes fulminants décrits au Japon pour la première fois en 2000 et qui concernent 15 à 20 % des japonais DT1 avec AC négatifs. Ces diabètes seraient favorisés par une infection pancréatique sur un terrain génétiquement prédisposé (haplotype HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01). Ces diabètes fulminants s'associent à une destruction quasi totale des cellules *alpha* et *beta* pancréatiques avec la présence d'une infiltration lymphocytaire T et parfois d'une élévation des enzymes pancréatiques (12). Il existe des cas similaires décrits chez les caucasiens (13).

Aucun facteurs confondant, tels qu'une histoire familiale de diabète, une infection virale, une atteinte pancréatique métastatique n'ont été mis en évidence, c'est pourquoi ces cas de diabètes ont été imputés à la prise d'anti-PD1 initialement.

Les études réalisées chez la souris NOD ont confirmé le rôle important de ces voies dans le développement de diabète : le blocage de la voie CTLA4 provoque notamment des diabètes néonataux, tandis que le blocage de la voie PD1 provoque des diabètes à tout âge de la vie (14). De plus, l'association entre le développement de diabète et l'expression de PD1 a été explorée et confirmée : une plus faible expression de PD1 à la surface des lymphocytes T est constatée après stimulation des lymphocytes T chez les DT1 (15).

A l'heure actuelle, il n'existe aucun facteur prédictif confirmé concernant le risque de développer un diabète sous immunothérapie anti-PD1. Aucune corrélation n'a été établie avec les anticorps actuellement connus ni avec l'haplotype HLA associés aux diabètes auto-immuns et/ou fulminants.

Au total, toutes ces données soulignent le manque de critères clinico-biologiques caractéristiques de ce nouveau type de diabète induit par les anti-PD1. De nombreuses études sont actuellement en cours pour caractériser plus précisément ces facteurs favorisants.

4- Objectifs de l'étude

Notre étude épidémiologique transversale descriptive monocentrique avait pour objectif de recenser tous les diabètes préexistants ou apparus à la suite de la mise sous Nivolumab (anti-PD1) au CHU de Nantes d'après les dossiers patients et d'évaluer la prévalence de l'évènement « décompensation de diabète » sous Nivolumab.

Parmi les patients diabétiques, nous avons pour objectif secondaire de déterminer l'influence du Nivolumab sur l'équilibre du diabète et donc de recueillir l'évolution du traitement antidiabétique des patients diabétiques connus à partir de la date d'initiation du Nivolumab.

Dans une seconde partie, nous avons réalisé une description clinico-biologique de l'ensemble des cas de diabètes induits ou aggravés par le Nivolumab et comparé leurs caractéristiques aux données de la littérature.

II - Matériel et méthode

1 – Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée au CHU de Nantes.

Concernant l'ensemble des patients, aucun examen supplémentaire n'a été réalisé hormis ceux réalisés au cours de la prise en charge habituelle.

Les données ont été recueillies par la consultation du dossier patient sur les logiciels de l'hôpital comprenant Clinicom, Millénium Powerchart, Dxcare, DIOD ou par appel du médecin traitant.

A) Dans la première partie de l'étude

Grâce à la pharmacie centrale du CHU de Nantes, nous avons pu identifier toutes les délivrances de Nivolumab depuis son autorisation de mise sur le marché en octobre 2014 jusqu'au 17/07/2017 (date arrêtée).

Parmi les dossiers des patients ayant reçu du Nivolumab :

Les antécédents et les résultats biologiques enregistrés sur le dossier patient informatisé et papier ont été analysés :

La population d'étude comprenait les patients ayant reçu du Nivolumab dans la période sélectionnée et présentant un diabète. Ont été retenus les cas de diabètes AVERES notés dans les antécédents des patients, ainsi que les cas de diabètes SUSPECTES par deux glycémies à jeun supérieures à 1.26 g/L (étaient supposées à jeun les glycémies réalisées avant 9h) où une glycémie supérieures à 2g/L quelque soit le moment de la journée (définition OMS du diabète). Nous avons choisi d'exclure les patientes avec diabète gestationnel ancien, sans traitement antidiabétique.

- Dans le premier groupe de patient diabétique SUPPOSES

Ces patients n'étaient pas diabétiques et l'apparition d'un diabète a été supposée par l'analyse des résultats biologiques : nous nous sommes intéressés à savoir de quel type de diabète ils

pouvaient être atteints et si la présentation clinique était en faveur d'un diabète induit par la prise de Nivolumab.

- Dans le deuxième groupe des diabètes AVERES

Le critère « décompensation de diabète » était défini par une nécessité de modification du traitement.

Les médecins des patients diabétiques qui avaient reçu du Nivolumab, étaient systématiquement contactés afin de savoir si depuis l'introduction de Nivolumab le traitement antidiabétique avait été modifié ou pas.

S'il avait été modifié : dans quel sens (majoration ou diminution) et la raison de la modification.

En cas de majoration, nous avons recherché une association à la prise de corticoïdes.

En cas de diminution, nous avons recherché un lien avec une dénutrition par une perte de poids ou une hypoalbuminémie.

La majoration était définie par l'ajout d'un antidiabétique ou l'introduction d'une insulinothérapie ou l'augmentation des doses d'insuline, le changement par le remplacement d'une thérapie antidiabétique par une autre. La minoration était définie par l'arrêt d'un antidiabétique et/ou la diminution des injections/doses d'insuline.

Pour chaque patient, l'analyse des données était comprise entre la date d'initiation du Nivolumab jusqu'à la date d'extraction des données (juillet 2017). Nous avons choisi d'inclure les cas de diabètes survenus après l'arrêt du Nivolumab car des effets secondaires du Nivolumab ont été décrits à posteriori après l'arrêt de l'immunothérapie.

B) Dans la deuxième partie de l'étude

Nous avons tenté de collecter les données de tous les patients entrés dans le service d'endocrinologie (au CHU de Nantes ou au CHD Vendée) pour découverte ou décompensation de diabète sous Nivolumab, ainsi que les patients suivis par l'équipe mobile d'endocrinologie au CHU de Nantes qui est appelée à intervenir sur appel des autres spécialités (notamment de d'onco-dermatologie ou d'oncologie).

Nous avons sollicité les endocrinologues exerçant en libéral à Nantes et dans sa région proche, par mail, afin de recruter d'éventuels diabètes secondaires au Nivolumab, ainsi que le service d'oncologie de de l'ICO (centre de référence contre le cancer à Nantes).

La population d'étude comprenait donc tous les cas déclarés de diabète induits ou aggravés par le Nivolumab par les endocrinologues libéraux ou exerçant au CHU de Nantes ou CHD de Vendée.

Les données suivantes ont été recueillies chez ces patients au moment de la décompensation de diabète : l'âge, le sexe, la date d'apparition du diabète par rapport à l'introduction de Nivolumab, le type de cancer, la biologie (avec la glycémie, le pH, l'HbA1c à la découverte, ainsi que la lipasémie, le peptide C), l'association à d'autres pathologies auto-immunes, l'IMC, l'existence d'un DT2 préexistant, les antécédents familiaux de diabète.

Nous avons également relevé : le traitement antidiabétique choisi au décours de la décompensation, l'association à une corticothérapie ou l'association à une autre immunothérapie précédant la décompensation, l'imagerie pancréatique récente (dans les six mois précédents ou suivants le diagnostic), la réponse anti-tumorale globale, l'existence d'IRAE autres.

Concernant la présence d'anticorps spécifiques du diabète : ils n'étaient pas tous réalisés au moment du diagnostic (sauf les AC anti-GAD) et nous avons pris en compte certains bilans réalisés après le diagnostic.

Le critère « contrôle du diabète » était évalué également après le diagnostic sur déclaration du clinicien référent.

Ces données ont été comparées à celles de la littérature.

III - Résultats

1 - Première partie : diabètes sous Nivolumab

A la date arrêtée (17/07/2017), il y a eu au total 5 009 délivrances de Nivolumab pour 377 patients (soit une moyenne de 13 cures par patient)

Parmi les 377 dossiers : 39 étaient diabétiques « avérés », 16 étaient diabétiques « supposés ». Deux diabètes gestationnels anciens ont été exclus de l'étude. Figure 3

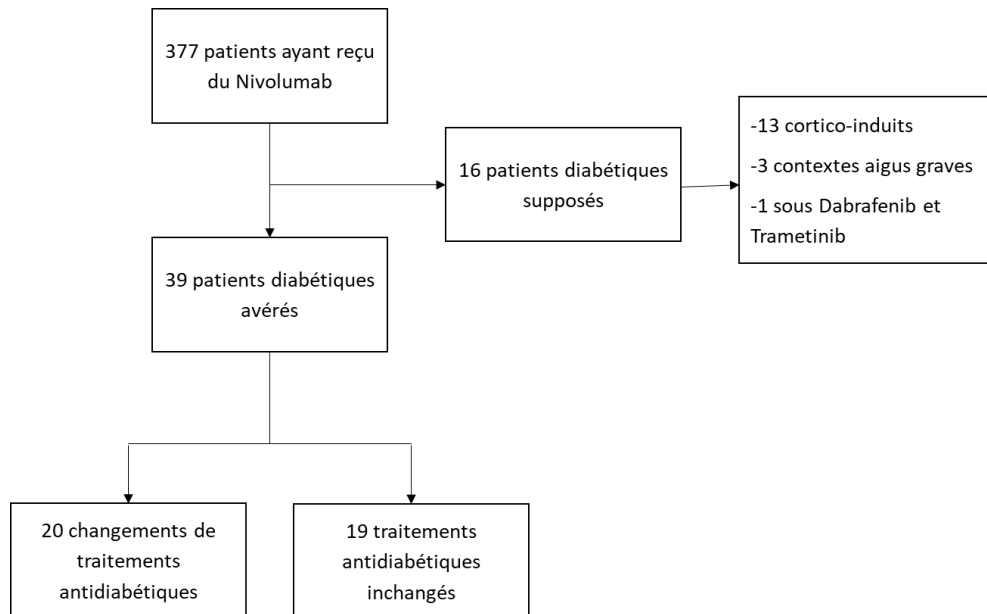


FIGURE 3 : FLOW CHART DE LA POPULATION D'ETUDE

Concernant la population étudiée n=55 : âge moyen 68,5 ans, comprenant 41 hommes et 14 femmes. L'indication du nivolumab était un mélanome pour 30 patients, un cancer du poumon pour 19 patients, une maladie de Hodgkin pour 3 patients, un carcinome de Merkel pour 2 patients et un carcinome épidermoïde du vertex pour 1 patient.

Le nombre de patients décédés était important (30 patients décédés contre 25 patients vivants). Concernant les pathologies endocriniennes associées ; il y avait 11 patients atteints de dysthyroïdie toute cause confondue, et 1 seul cas d'hypophysite.

Concernant les thérapies associées (séquentielles ou bithérapie) : l'immunothérapie par Ipilimumab avait été délivrée chez 3 des patients. Le traitement le plus fréquemment associé était les sels de platine chez 18 patients (dans les cancers du poumon notamment). Le traitement par Interferon avait été réalisé chez 7 patients.

A) Concernant les patients « suspicion de diabète » d'après leurs bilans biologiques (n=16) :

Ces 16 patients ont présenté des glycémies supérieures à 1,26 g/L à deux reprises à jeun ou une glycémie supérieure à 2 g/L pendant ou après l'introduction de Nivolumab :

-Presque tous ces cas de « découverte » diabète semblent cortico-induits (12 sur 16), et surviennent dans un contexte palliatif pour la plupart (11 patients sur 16).

La situation la plus fréquemment rencontrée était la suivante : pendant ou quelques temps après la dernière cure de Nivolumab (jusqu'à trois mois après la dernière cure), l'état général du patient se dégradait, très souvent à cause d'une hypertension intracrânienne sur métastases cérébrales et une corticothérapie haute dose était alors introduite, les glycémies augmentaient secondairement et le patient décédait peu de temps après (quelques jours à sept mois après). Il n'y avait pas de suivi glycémique effectué dans ce contexte.

Un autre patient a présenté également un diabète cortico-induit : l'hyperglycémie survenait deux mois après l'arrêt du Nivolumab mais dans un contexte de corticothérapie pour une greffe haplo-identique (Hodgkin), les glycémies restaient stables (inférieures à 8 mmol/L) sans traitement antidiabétique mais toujours sous corticoïdes 40 mg *per os*.

-Pour ce qui est des quatre autres patients sur les 16 étudiés:

→ Deux patients ont présenté des hyperglycémies **après l'arrêt du Nivolumab** :

-PATIENT A : l'hyperglycémie est survenue après l'arrêt du Nivolumab, dans un contexte de bilan pré-chirurgical d'une occlusion aigue, le patient décédait rapidement en post-opératoire.

- PATIENT B : l'hyperglycémie est survenue six mois après l'arrêt du Nivolumab, le patient était alors traité par Dabrafenib et Trametinib (effet secondaire connu de ce traitement), nous n'avons pas de notion sur l'évolution des glycémies.

→ Deux patients ont présenté des hyperglycémies **sous immunothérapie par Nivolumab** :

-PATIENT C : l'hyperglycémie survenait sous Nivolumab, dans un contexte d'hospitalisation pour choc hémorragique traité par transfusion, sans utilisation d'amines vasopressives, avec une normalisation des glycémies après cet épisode sans traitement antidiabétique.

-PATIENT D : l'hyperglycémie est survenue sous Nivolumab, dans un contexte de bilan pré-opératoire lors d'une hospitalisation pour pose d'endoprothèse trachéobronchique, les glycémies restaient stables (entre 7 et 8,5 mmol/L) ensuite sans traitement antidiabétique.

Au total : il n'y a pas eu de cas de diabète fulminant (comme typiquement décrits dans les études) retrouvé dans la population étudiée d'après les résultats biologiques.

Les diabètes sont majoritairement cortico-induits.

Nous pouvons également incriminer la thérapie associant Dabrafenib et Trametinib qui est pourvoyeuse d'hyperglycémie chez un patient.

Chez les trois autres, les hyperglycémies relevées sont survenues en contexte aigu de pathologies extrêmement sévères et notamment dans un contexte péri-opératoire. Or nous savons qu'à ce moment il existe une augmentation de la sécrétion des hormones contre-régulatrices telles que les catécholamines (libération endogène), le cortisol, l'hormone de croissance, entraînant une baisse de la sécrétion d'insuline, une insulino-résistance, ainsi qu'un accroissement de la glycogénolyse qui contribuent à favoriser l'hyperglycémie (hyperglycémie de stress). Au cours des séjours en réanimation ou des épisodes de stress, la réaction est sensiblement identique.

B) Concernant les patients déclarés diabétiques (n=39)

L'équipe mobile d'endocrinologie (EME) est intervenue pour 12 des 39 patients.

Le type de diabète était majoritairement de type 2 (N= 34 soit 87 %). Il y avait trois diabètes cortico-induits, un seul diabète de type 1 et un diabète secondaire à une pancréatite chronique.

Chez 21 patients un changement de traitement a été réalisé (11 majorations, 2 changements, 8 minorations). Figure 4

→Chez huit patients le traitement a été diminué :

- Trois patients DT2 étaient sous sulfamides, arrêtés en raison d'hypoglycémies.
- Quatre patients DT2 étaient traités par METFORMINE qui a été diminuée ou arrêtée (pour le premier à cause de diarrhées, pour le deuxième autre en raison d'hypoglycémies, pour le

troisième les raisons ne sont pas renseignées, pour le quatrième en raison d'une insuffisance rénale).

- Chez un des patients la posologie de son antidiabétique oral (I-DPP4) a été diminuée en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale.

→ Chez onze patients le traitement antidiabétique a été augmenté :

- Sept augmentations de traitement étaient en lien avec une corticothérapie concomitante.

- Deux patients ont déséquilibré leurs diabètes de manière franche après l'introduction du Nivolumab sans autre facteur explicatif retrouvé :

- Un patient qui a décompensé son DT2 sur le mode acido-cétosique, dont la présentation semble être similaire aux cas de diabète induit par Nivolumab décrits dans la littérature.
- Chez un autre patient, depuis l'introduction du Nivolumab, une titration importante des doses de Lantus® avait été effectuée (16 unités initialement, majorées à 40 unités en l'espace de 1 mois après le début du Nivolumab). L'EME est intervenue pour changer le traitement du patient car il présentait des hypoglycémies nocturnes. Il a alors été mis sous deux injections d'Insulatard® (insuline intermédiaire d'une durée d'action de 12 h) en relais de sa Lantus® (durée d'action 24 h) (doses d'insuline correspondantes (soit 26 unités le matin et 12 unités le soir) mais besoins dissociés)

- Chez les deux derniers patients, leurs diabètes sont devenus insulino-requérants en rapport avec l'apparition de pathologies contre-indiquant la poursuite des antidiabétiques oraux.

- L'un a développé une insuffisance rénale responsable du passage à l'insuline presque deux ans après l'introduction de Nivolumab (après la 46^{ème} cure). L'instauration de l'insulinothérapie ne s'est pas faite via l'EME mais *via* le médecin traitant.
- Pour l'autre, l'insulinothérapie a été nécessaire suite à l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire avec baisse du TP, contre-indiquant les antidiabétiques oraux

→ Chez deux patients le traitement a été modifié :

Deux patients ont été mis sous Glargine U300 (Toujeo®), en relais de leurs insulines lentes habituelles car ils présentaient des hypoglycémies.

- Le premier présentait un DT1 instable, sans franche dénutrition, sans altération de la fonction hépatique mais on pouvait noter l'apparition d'une insuffisance rénale avec un débit

de filtration glomérulaire autour de 20 ml/min (pouvant être un facteur favorisant les hypoglycémies).

- Le deuxième présentait un DT2 insulino-réquerant, avec une hypo albuminémie à 17 g/L.

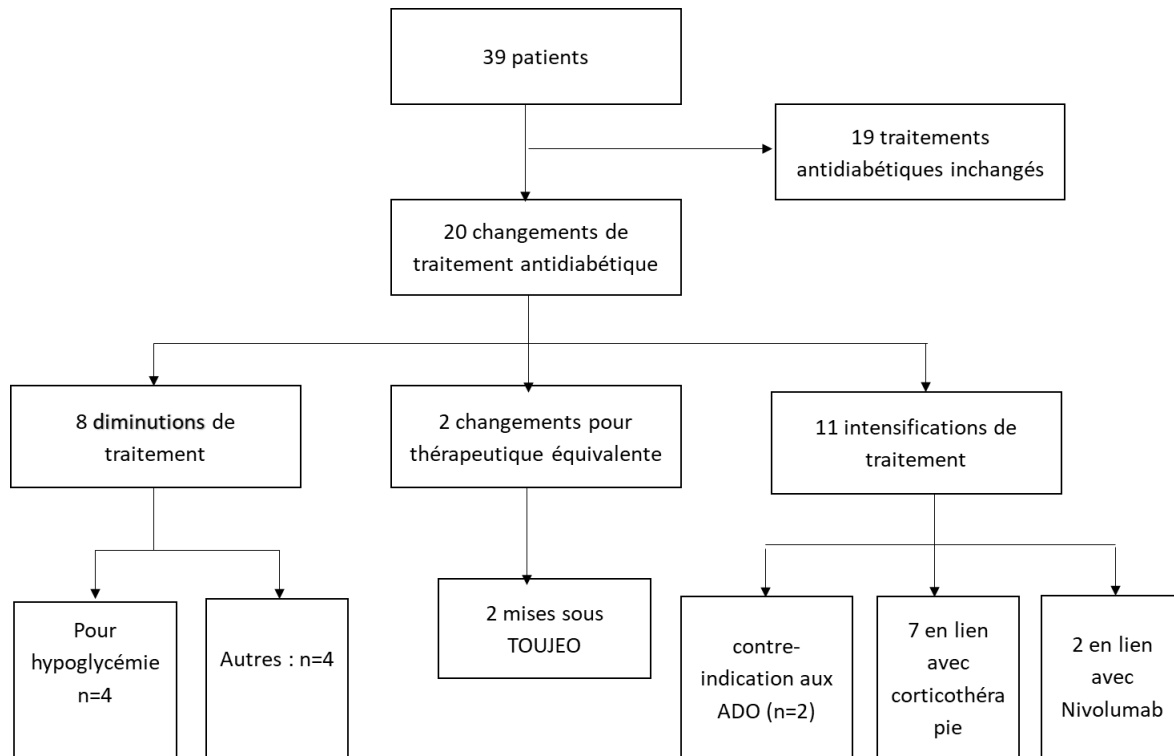


FIGURE 4 : FLOW CHART DES RAISONS DES MODIFICATIONS THERAPEUTIQUES

La première constatation a été la suivante :

Parmi les patients déjà diabétiques, il y a deux patients dont l'évolution du diabète et la majoration des traitements sous anti-PD1 a été attribuée au Nivolumab, soit 5% des patients diabétiques :

-le premier patient présentait un diabète de type 2 sous régime seul et a décompensé son diabète de manière extrêmement brutale avec un tableau d'acidocétose et pouvant être qualifié de « fulminant ».

-le second patient était diabétique de type 2 également connu et lors de la mise sous Nivolumab, son diabète s'est déséquilibré avec nécessité initiale d'augmentation des doses d'insuline lente puis apparition d'hypoglycémies nocturnes en raison d'une dissociation des besoins jour-nuit ayant motivé le changement de schéma d'insulinothérapie.

→ La prévalence de l'atteinte de l'équilibre glycémique imputable au Nivolumab avec un déséquilibre sur le mode hyperglycémique serait donc de 0,5% parmi les 377 patients étudiés ici.

La deuxième constatation était que le nombre de patients ayant déséquilibré leur diabète sur le mode hypoglycémique était important

Les facteurs reconnus pouvant favoriser les hypoglycémies sont : la dénutrition, l'insuffisance hépatique et rénale, l'insuffisance cortisolique, la prise d'alcool. La présence d'une néoplasie peut à elle seule expliquer des hypoglycémies.

Chez neuf patients il a été noté la survenue d'hypoglycémies : cinq d'entre eux étaient sous insuline et trois sous sulfamides, un patient était sous Metformine (traitement non pourvoyeur d'hypoglycémie).

a) La dénutrition

Pour éliminer les facteurs confondants des hypoglycémies, nous avons étudié le rapport avec l'état nutritionnel en étudiant l'évolution pondérale et l'albuminémie.

En se basant sur les recommandations publiées en 2007 par l'HAS Tableau 2: les critères définissant une dénutrition sont les suivants et sont variables en fonction de l'âge :

TABLEAU 2: CRITERES DE DENUTRITION

Evaluation de l'état nutritionnel

	< 70ans		> 70ans	
	Dénutrition	Dénutrition sévère	Dénutrition	Dénutrition sévère
Perte de poids	> 5% en 1mois > 10% en 6mois	> 10% en 1mois > 15% en 6mois	> 5% en 1mois > 10% en 6mois	> 10% en 1mois > 15% en 6mois
IMC	< 18,5	< 16	< 21	< 18
Albumine	< 30	< 20	< 35	< 30
MNA			< 17	

Critères **IPAQSS** devant figurer dans tout dossier clinique dans les 48h suivant l'admission
P, T (IMC), % Perte de poids

D'après HAS 2007

(A savoir que des révisions concernant les critères de dénutrition sont en cours de rédaction par la Fédération Française de dénutrition et l'HAS).

TABLEAU 3: PATIENTS AYANT PRESENTE DES HYPOGLYCEMIES

PATIENTS	nombre de cures	age	type de diabète	traitement au moment des hypoglycémies	causes associées	évolution du poids	IMC au moment des hypoglycémies	albumine
1	14 cures	<70	1	insuline	Diabète instable	stable	21	31
2	11 cures	>70	2	novonorm + onglyza + stagid	Sulfamides	NR	45,8	23
3	1 cure	<70	2	metformine + victoza + insuline	Diabète instable	stable	39	17
4	21 cures	>70	2	januvia+insuline	Dissociation jour/nuit	moins 6% en 10 mois	23,7	NR
5	10 cures	>70	2	diamicron+metformine	Sulfamides	moins 6% en 4 ans	26,5	37,5
6	6 cures	>70	cortico-induit	metformine	Sevrage corticoïdes	moins 4% en 3 mois	22,6	32
7	22 cures	<70	pancréatite chronique	eucréas amarel	Sulfamides	stable	29,4	20
8	53 cures	>70	2	insuline	Diabète instable	NR	NR	30
9	4 cures	<70	2	insuline	Insuline	NR	NR	41

Parmi nos neuf patients Tableau 3 :

Les sept premiers patients avaient présenté des hypoglycémies ayant entraîné une modification de traitement (3 étaient sous sulfamides, 1 sous Metformine, 2 étaient instables et 1 avait une dissociation des besoins jour/nuit Figure 4).

Les deux derniers ont présenté des hypoglycémies plus tardives, après la modification de traitement initiale.

Au moins quatre patients présentaient des critères de dénutrition en lien avec une albumine basse (patients n° 2-3-6-7).

Cependant l'interprétation du dosage de l'albumine est à nuancer car parmi ces patients, deux patients présentaient une perturbation du bilan hépatique (patients n° 2 et 6) pouvant témoigner d'une insuffisance hépatocellulaire.

Les autres critères de perte de poids et d'IMC n'étaient pas suffisamment modifiés pour pouvoir parler de dénutrition (La perte de poids variait de 4 à 6 % sur plusieurs mois chez 3 d'entre eux et l'IMC était supérieur à 21 kg/m² chez tous les patients).

La baisse de production de l'albumine par le foie induit également une augmentation de la concentration des médicaments (qui habituellement se lient à l'albumine) par diminution de

fixation (tels que les sulfamides hypoglycémiants, que l'on évite d'associer à d'autres médicaments se liant également à l'albumine comme les AVK, le Bactrim[®], les fibrates...du fait d'une compétition de fixation).

Cette situation peut avoir concerné les patients n° 2 et 7.

D'après ces éléments il est possible qu'il y ait un biais plutôt lié à l'hypo-albuminémie retrouvée dans 44 % des cas (qu'elle soit en lien avec l'altération de la fonction hépatique ou avec la dénutrition).

Les causes d'hypoglycémies à évoquer chez les cinq autres patients : (n° 1/4/5/8/9).

b) L'insuffisance hépatique

En effet, il est reconnu que des hypoglycémies peuvent survenir en cas d'altération de la fonction hépatique en lien avec l'altération de la fonction glycogénolytique du foie.

De plus, chez les patients sous ADO tels que les sulfamides, le risque d'accumulation par altération de la dégradation au niveau hépatique est plus important, majorant le risque d'hypoglycémies.

La patiente n°9 présentait une altération du bilan hépatique avec cirrhose pouvant favoriser les hypoglycémies.

c) L'insuffisance rénale

Elle concernait une seule patiente (la n°1).

d) Le sevrage en corticothérapie

Cette situation a pu concerner la patiente sous Metformine (la n°6) qui avait également une dénutrition et des nodules sur les surrénales. Ce sevrage en corticothérapie a pu favoriser une insuffisance corticotrope à l'origine des hypoglycémies qui n'a malheureusement pas été recherchée.

e) La prise d'alcool n'a pas été évaluée

f) Le Nivolumab pourvoyeur d'hypoglycémies ?

Le patient n°8 présentait des hypoglycémies en lien avec un vrai diabète instable (il correspond au patient I de la deuxième partie). L'instabilité et les hypoglycémies n'étaient pas en lien avec une insuffisance rénale, une insuffisance hépatocellulaire, ni à une insuffisance corticotrope. Nous ne pouvons pas éliminer une dénutrition éventuelle en raison de l'absence d'information concernant le poids, l'albumine était à la limite inférieure à 30 g/L avec une préalbumine normale à 0.21g/L. Par contre nous savons pour avoir suivi le patient à plusieurs reprises en EME que la gestion du diabète était compliquée et que l'éducation thérapeutique fut longue. Ses hypoglycémies n'étaient pas ressenties. A noter que des AC anti-insuline ont été retrouvés positifs dans le sang sept mois après la découverte de diabète.

Cette situation favorisée par le Nivolumab a également pu concerner le patient n°4.

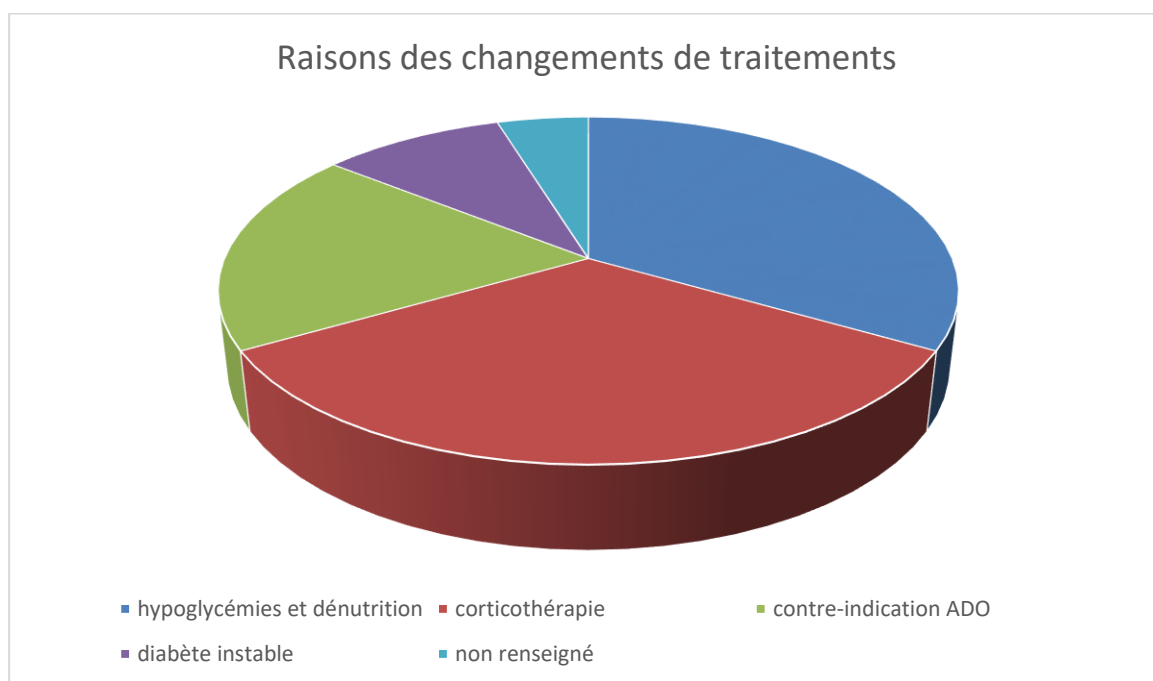


FIGURE 5: LES CAUSES DES MODIFICATIONS DES TRAITEMENTS ANTIDIABETIQUES

Au total : parmi les patients diabétiques, il y a eu 51 % de changement de traitement.

- Les majorations de traitement étaient principalement en lien avec l'introduction d'une corticothérapie (33 %) ou l'apparition d'une contre-indication à la poursuite des ADO.

- Un patient a présenté une décompensation acido-cétosique nécessitant une insulinothérapie avec multi-injections.

- Un autre patient était difficilement « classable » car après l'introduction de Nivolumab, il a décompensé son diabète sur le mode hyperglycémique avec besoins insuliniques croissants, d'installation progressive, à la différence des diabètes décrits comme fulminants puis il a présenté secondairement des hypoglycémies. Son diabète, difficilement stabilisable, nous semblait être également déséquilibré par le Nivolumab.

Nous avons donc trouvé deux patients ayant décompensé un diabète de type 2 précédemment connu, dont la décompensation nous semblait en lien avec l'introduction du Nivolumab, soit une prévalence estimée de 5 %.

- une autre cause retrouvée à la modification des traitements était l'apparition d'un déséquilibre de diabète sur le mode hypoglycémique (33 %). Figure 5

La question était de savoir si le Nivolumab favorisait les hypoglycémies.

Cette évaluation est difficile en raison de la présence de facteurs associés pouvant expliquer les hypoglycémies notamment la dénutrition, l'hypo albuminémie, l'insuffisance hépatocellulaire, l'insuffisance rénale et le cancer lui-même.

2 - Deuxième partie : les cas de diabètes induits par le Nivolumab collectés après la fin du recueil

Nous avons répertorié 12 décompensations hyperglycémiques de diabète induites par le Nivolumab :

- Deux cas diagnostiqués au cours de notre période de recueil cité plus haut et faisant partie de notre cohorte de 377 patients traités par Nivolumab
- Quatre cas diagnostiqués au CHU de Nantes après la fin de la période de recueil de données sur la cohorte de 377 patients.
- Six cas diagnostiqués en dehors du CHU de Nantes (4 au CHD Vendée et 2 en clinique privée).

A) Description clinico-biologique des cas [Tableau 4](#)

Dans la cohorte il y avait 7 femmes pour 5 hommes.

L'âge moyen était de 69,7 ans.

Quatre patients étaient traités pour un mélanome, 3 pour un cancer du poumon et 1 lymphome de Hodgkin, et 4 pour un cancer du rein.

Tous recevaient du Nivolumab et un patient recevait une association Nivolumab avec Ipilimumab.

L'IMC moyen au diagnostic était de 22.6 kg/m² (normal) (avec deux données manquantes au diagnostic).

Nous avons noté l'existence d'un pré-diabète chez deux patients qui ont fait une décompensation acido-cétosique, et deux diabètes de type 2 traités qui ont décompensé sur le mode hyperglycémique.

Un début brutal avec acidocétose était noté chez 6 patients.

La glycémie moyenne initiale était de 32,4 mmol/L. L'HbA1c moyenne au diagnostic était de 8.1 %.

Les anticorps anti-GAD n'étaient retrouvés positifs chez aucun des patients (11/11), de même pour les AC anti-IA2 (10/10), AC anti-ZNT8 positif chez seulement un patient (1/6), les anti-ilôts étaient négatifs chez deux patients (2/2) et les AC anti-insuline positifs chez trois patients (3/4).

Le peptide-C était indosable chez cinq patients chez qui le dosage a été réalisé (5/9) et bas ou à la limite inférieure de la normale (0.4 ng/ml) pour trois autres patients (à interpréter de manière prudente en raison de l'absence de glycémie en regard chez certains patients) pouvant témoigner d'une carence en insuline.

Six patients avaient une autre pathologie auto-immune associée (dysthyroïdie isolée pour 4 patients, hypophysite isolée pour 1 patient, et l'association des deux atteintes pour 1 patient).

Chez seulement trois patients l'immunothérapie était arrêtée dont deux à la suite des complications induites par l'immunothérapie. Chez les autres patients, les cures étaient maintenues avec une réponse partielle, une stabilité ou même une réponse complète pour un des patients. Cela témoigne de l'efficacité anti-cancéreuse de ce traitement.

La prédisposition HLA n'a pas été évaluée chez nos patients car ne faisant pas partie des examens habituellement réalisés dans le cadre du soin courant.

TABEAU 4: CARACTERISTIQUES DES 12 PATIENTS AYANT DECOMPENSE OU DECLARE UN DIABETE SOUS NIVOLUMAB

Patients :	détail	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Démographie													
	Sexe	M	M	F	F	M	F	F	F	F	M	M	F
	Age à la découverte	73	87	58	73	66	76	56	76	60	72	77	62
	Date de découverte	août-15	oct-16	oct-16	août-17	août-17	août-17	févr.-18	mars-18	avr.-18	sept.-18	nov.-18	nov.-18
Type de cancer		lymphome hodgkin	mélanome	adénocarcinome pulmonaire	carcinome épidermoïde bronchique	cancer rein	cancer rein	mélanome	mélanome	cancer rein	cancer rein	mélanome	adénocarcinome pulmonaire
Immunothérapie		NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB+IPILIMUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB	NIVOLUMAB
Symptômes													
	Hyperglycémie (mmol/L)	50,3	oui	19,7	35,2	38,2	oui	27,8	30	33,7	22,2	44,5	22,2
	Cétose	oui	non	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	oui	oui
	Acido-cétose	oui (RA=10,2 mmol/L)	non	oui (ph=7,20)	oui (ph=7,14; RA=5,3 mmol/L)	oui	non	non	oui (ph=7,03)	oui (ph=7,13; RA=9 mmol/L)	non	non	oui (ph=7,31; RA=7,9 mmol/L)
Date d'apparition par rapport au début de la cure													
Nombre de cures d'antiPD1		4	3	5	NR	NR	18	11	4	NR	3	11	28
Semaines		8	6	10	NR	28	68	24	8	NR	6	NR	53
Auto-Anticorps													
	GAD	0	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IA2	NR	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ICA	NR	NR	NR	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	IAA	+	+	0	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	ZNT8	NR	NR	+	0	NR	0	0	0	NR	0	NR	0
Peptide C (ng/ml)		NR	NR	indosable	indosable	indosable	0,25	indosable	0,4	indosable	4,7	0,4	NR
HbA1c au diagnostic (%)		6,3	NR	7,7	8	NR	6,6	6,2	6,5	NR	11,7	7,8	12
Autres maladies autoimmunes													
	thyroïdite	non	oui	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	non	non
	hypophysite	non	non	non	oui	non	non	oui	non	non	non	non	non
lipase		augmentée	NR	augmentée	NR	NR	NR	normale	augmentée	NR	normale	normale	NR
Imagerie pancreas		TDM : infiltration du pancréas et masse 61x45 mm	NR	TDM normal	TDM normal	TDM : masse tête pancréas 19 mm	TDM : normal	TDM normal	NR	NR	normale	écho normale	NR
poursuite Nivolumab		oui	oui	non (complications)	non (complications)	non	oui	oui	non (rémission complète)	NR	oui		
Réponse anti-tumorale		réponse partielle	stabilité	progression	stable	stabilité	bonne réponse	stabilité	stabilité	progression	stabilité	stabilité	stabilité
Contrôle du diabète		instabilité	instabilité	instabilité	instabilité	instabilité	stable	instabilité	NR	instabilité	stable	instable	stable
IRAE		0	0	asthme	0	polyarthrite rhumatoïde	maladie de grover	colite auto-immune	0	0	0	0	0
Traitement		metformine et novomix 30 (puis Basal/Bolus)	2NPH	2 humalog mix 25 (puis Basal/Bolus)	Basal/Bolus	Basal/Bolus	januvia (puis basal+)	Basal/Bolus	Basal/Bolus	Basal/Bolus	Basal/Bolus	Basal/Bolus	Basal/Bolus
IMC au diagnostic		20	23,7	26	26	25,3 (mars 2018)	19,3	17	28,5	20,2 (juin 2017)	27,4	23,2	14,8
prédisposition		hyperglycémie connue depuis 2013	DT2 traité par januvia lantus	0	0	0	0	0	hyperglycémie	0	DT2 traité par metformine	0	0
corticothérapie avant		oui	0	0	0	0	oui	0	0	0	0	0	0
prédisposition familiale		NR	NR	0	NR	0	oui(père)	non	NR	NR	oui (oncle)	NR	non

Au total, nous pouvons conclure que :

- Le délai d'apparition de diabète par rapport à l'introduction du Nivolumab était entre la troisième et 28^{ème} cure, avec une médiane d'apparition après la cinquième cure.
- La plupart des patients présentaient une décompensation acido-cétosique, un début brutal de symptômes, avec une insulino-pénie rapide correspondant aux données de la littérature (7/12).
- Malgré un manque de données non négligeable, aucun des patients n'avaient d'AC spécifiquement associés au diabète de type 1 positifs au moment de la découverte sauf un patient avec les AC anti-ZNT8 positifs
- Trois patients avaient des AC anti-insuline positifs, recherchés souvent à distance de la découverte de diabète et après l'instauration de l'insulinothérapie, qui pourraient éventuellement participer à l'instabilité glycémique.
- Environ la moitié des patients avait au moins une pathologie auto-immune endocrinienne associée (4 dysthyroïdies isolées, 1 hypophysite isolée et 1 patient cumulant les deux atteintes)

B) Une instabilité glycémique constatée

Nous avons également pu mettre en évidence la difficulté d'équilibration de ces diabètes avec une instabilité glycémique marquée, notée chez huit des douze patients.

D'après l'étude des dossiers patients, cette instabilité était surtout marquée par des épisodes fréquents d'hypoglycémies.

Aucun patient n'a présenté d'épisode d'acidocétose ayant nécessité une ré-hospitalisation mais la patiente IX a été hospitalisée pour décompensation cétosique de son diabète.

Cependant le patient I a présenté un coma hypoglycémique, et la patiente III a été hospitalisée pour déséquilibre de diabète quelques mois après la découverte avec introduction d'un schéma basal bolus (Levemir[®] et Apidra[®]) à la place des deux Novomix 25[®].

Chez les quatre patientes chez qui une pompe à insuline a été discutée, cette thérapie n'a pas été choisie car jugée trop contraignante.

Pour appuyer notre propos nous avons demandé aux médecins référents des patients de nous envoyer leurs résultats glycémiques afin d'évaluer l'équilibre glycémique et d'essayer de calculer le coefficient de variation du glucose (qui doit être supérieur à 36 % pour parler de diabète instable). Nous avons obtenu les résultats de quatre patients.

Patiente III :

Sur cet enregistrement de 21 jours, les hypoglycémies sont plus souvent nocturnes et en fin d'après-midi. Figure 6 On notait pourtant une bonne observance de la patiente concernant l'adaptation des doses d'insuline. Sur une seule journée, les variations pouvaient aller régulièrement d'une glycémie inférieure à 0,6 g/L à une glycémie supérieure à 3 g/L. Figure 7, Figure 8 Cette patiente était réfractaire à un traitement par pompe à insuline.

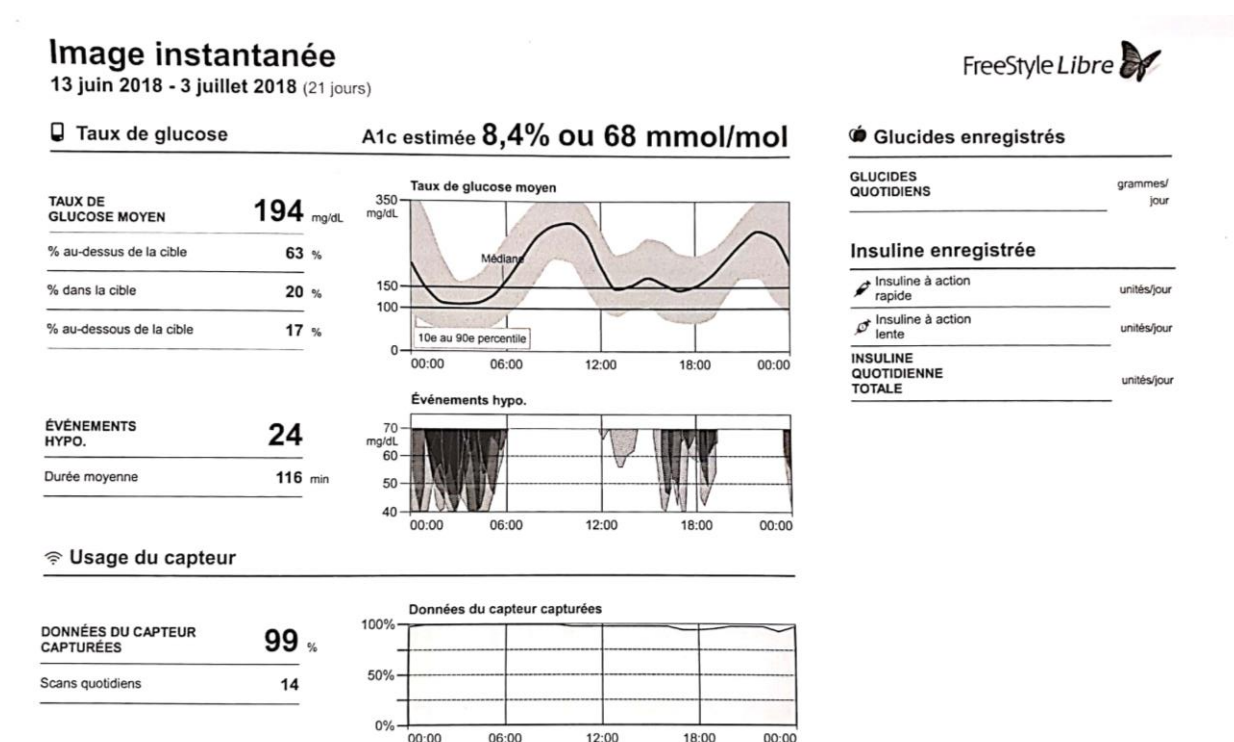


FIGURE 6: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE CHEZ LE PATIENT III : CUMUL DES DONNEES SUR 21 JOURS

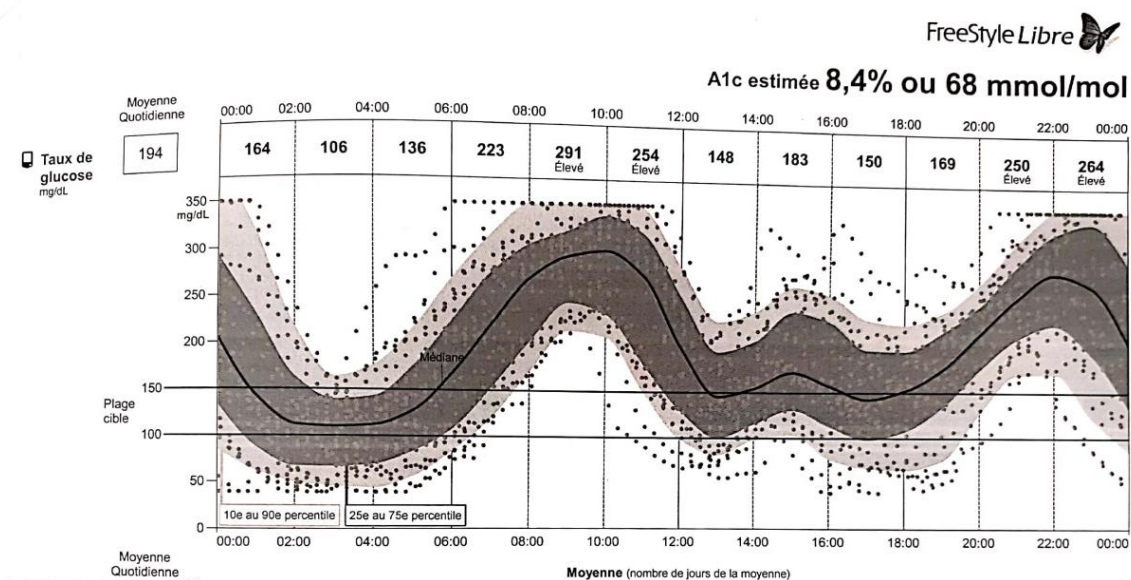


FIGURE 7: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE : DISPERSION DES GLYCEMIES (PATIENT III)

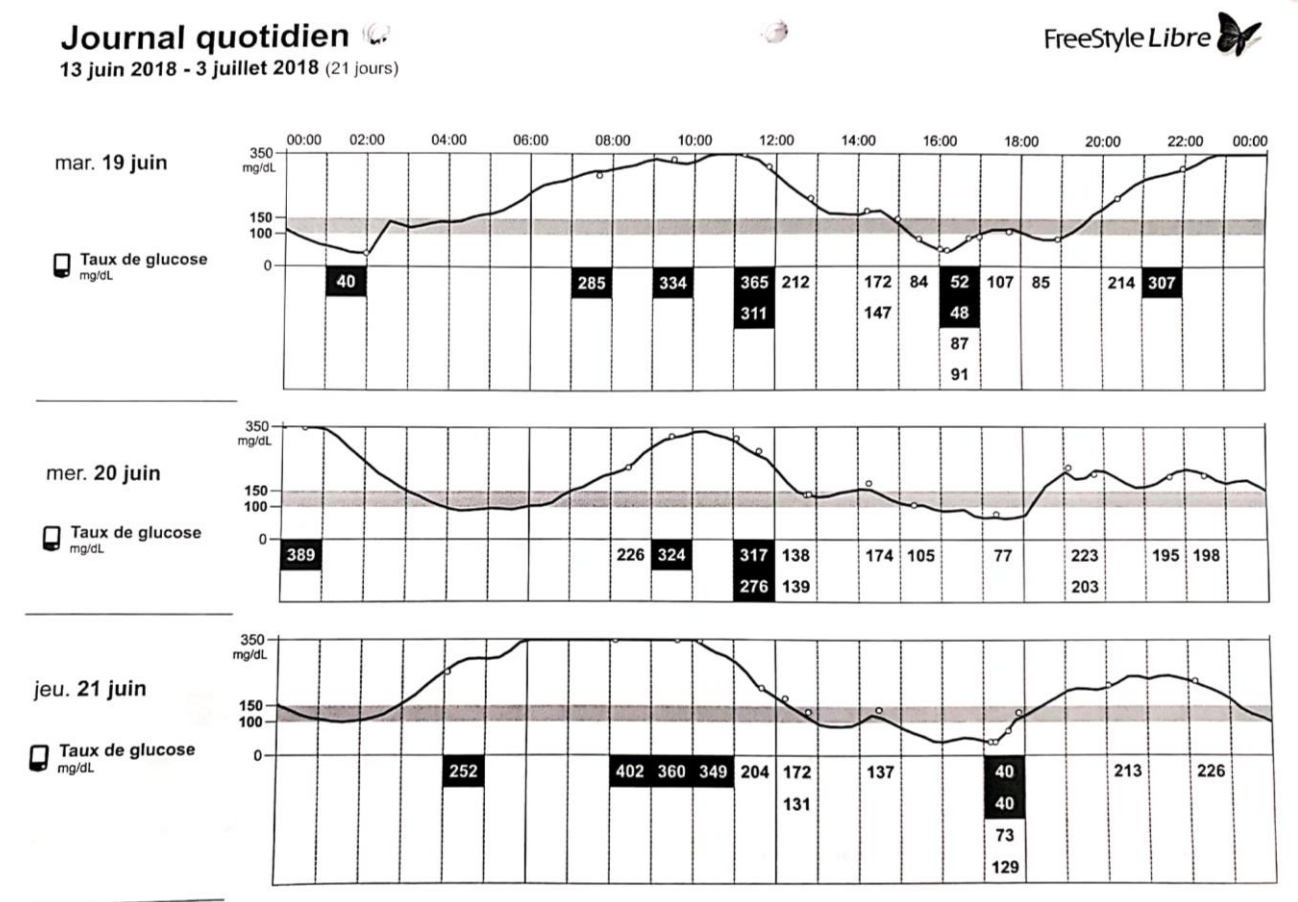


FIGURE 8: VARIATIONS GLYCEMIQUES JOUR PAR JOUR (PATIENT III)

Sur ces trois jours on pouvait calculer le coefficient de variabilité glycémique qui était élevé :

Jour 1 : 64 %

Jour 2 : 41 %

Jour 3 : 54 %

Patient V :

Ce patient présentait également une variabilité glycémique importante comme l'atteste son relevé de glycémie en continu. On note un pourcentage de temps dans la cible à 44 % (attendu supérieur à 60 %). Figure 9 Ainsi qu'une variabilité au-dessous de la moyenne importante Figure 10 et une dispersion importante des glycémies Figure 11

Sur les trois jours ci-après nous calculons un coefficient de variabilité glycémique qui est supérieur à 36 % pour les jours 1 et 2 Figure 12

Jour 1 : 43 %

Jour 2 : 72 %

Jour 3 : 29 %, avec un tracé concordant puisque dans la cible glycémique et pas d'hypoglycémie sur la journée

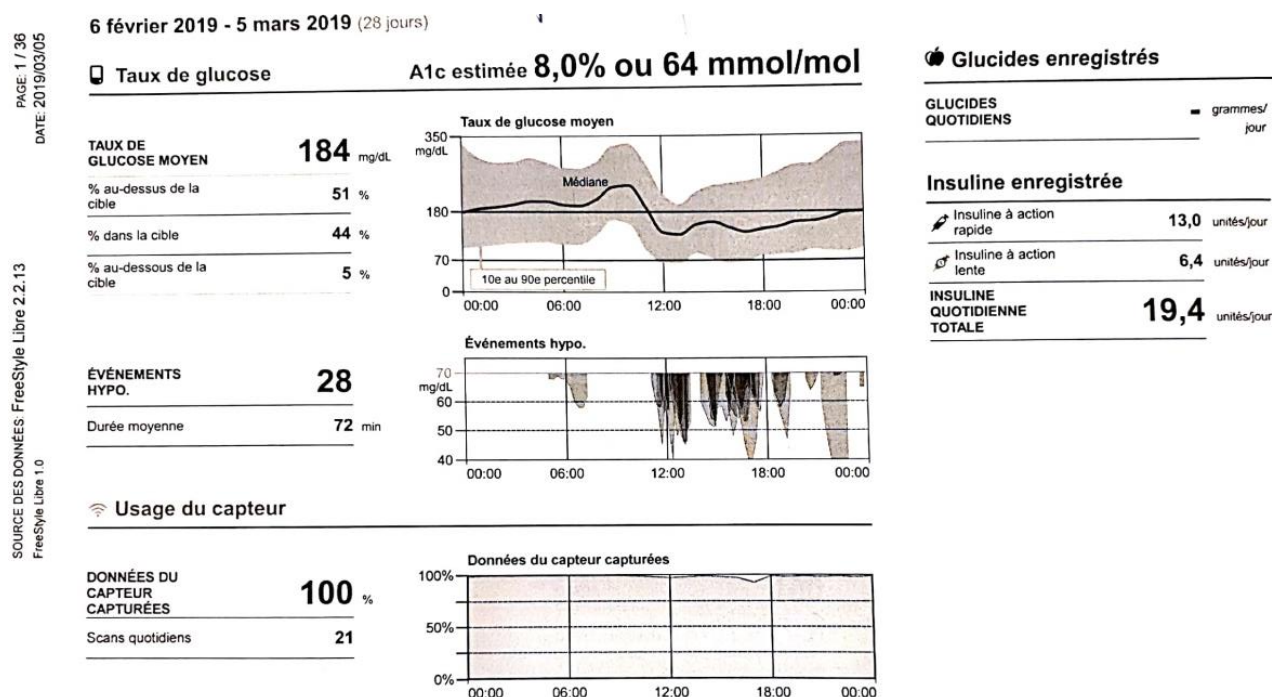


FIGURE 9: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE CHEZ LE PATIENT V : CUMUL DES DONNÉES SUR 28 JOURS

Aperçu des tendances du glucose (avec les résultats du taux de glucose)

FreeStyle Libre

6 février 2019 - 5 mars 2019 (28 jours)

PARAMÈTRE DE PERMISSION DE GLUCOSE BAS: Moyenne

RÉGLAGE DE CIBLE MÉDIANE: 126 mg/dL (A1c: 6,0% ou 42 mmol/mol)

A1c estimée 8,0% ou 64 mmol/mol

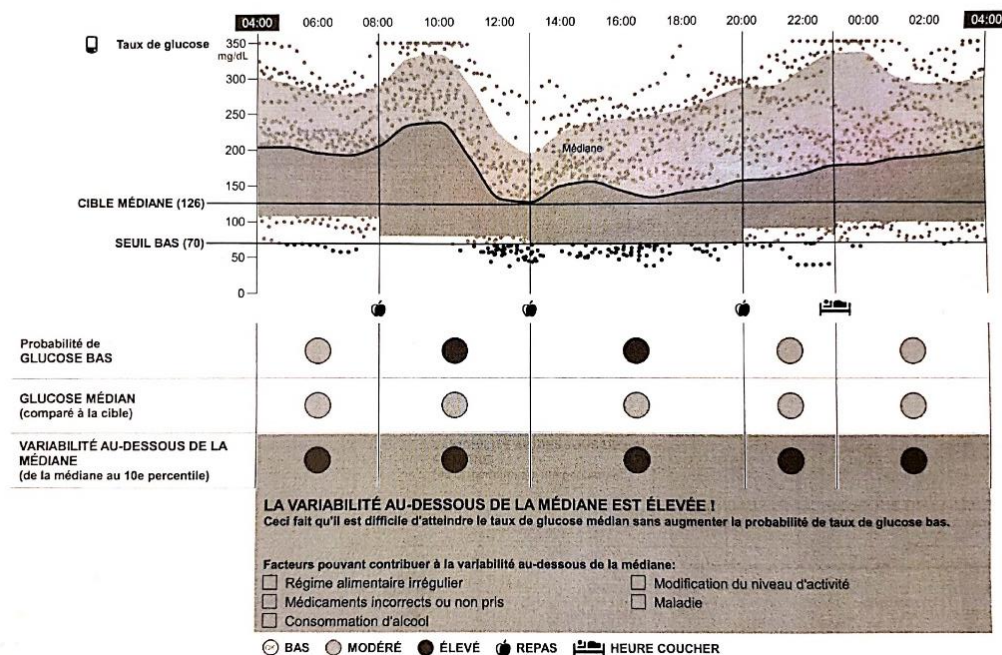


FIGURE 10: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE (PATIENT V)

6 février 2019 - 5 mars 2019 (28 jours)

A1c estimée 8,0% ou 64 mmol/mol

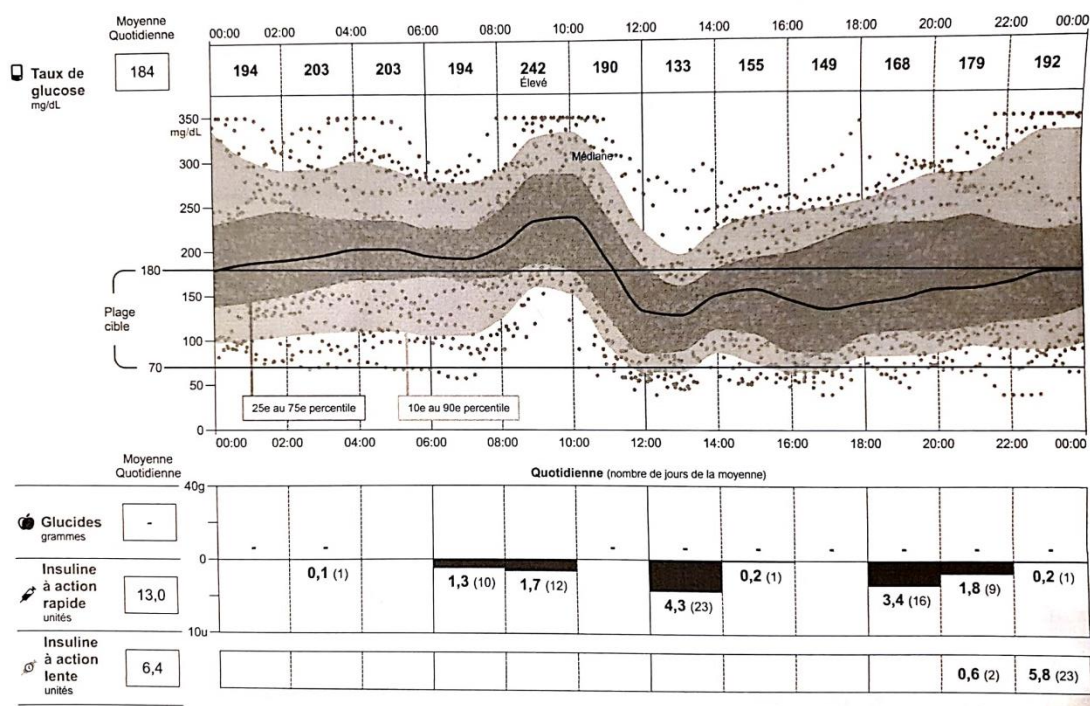


FIGURE 11: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE : DISPERSION DES GLYCEMIES (PATIENT V) BIS

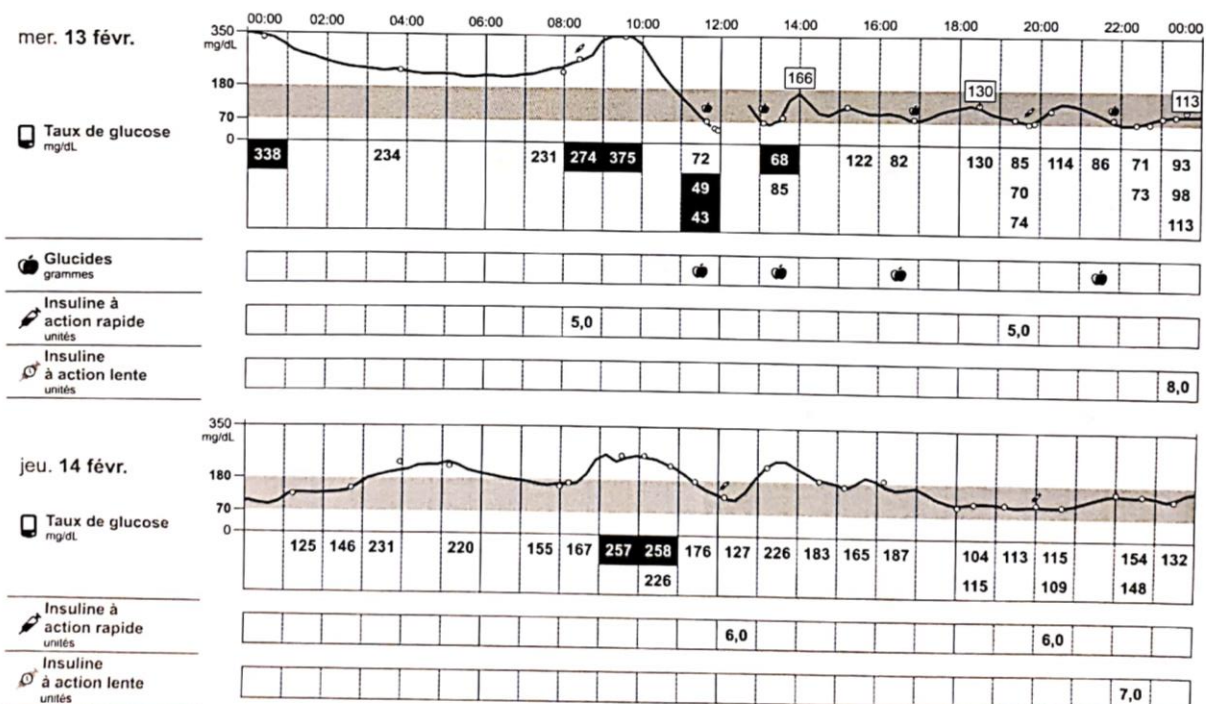
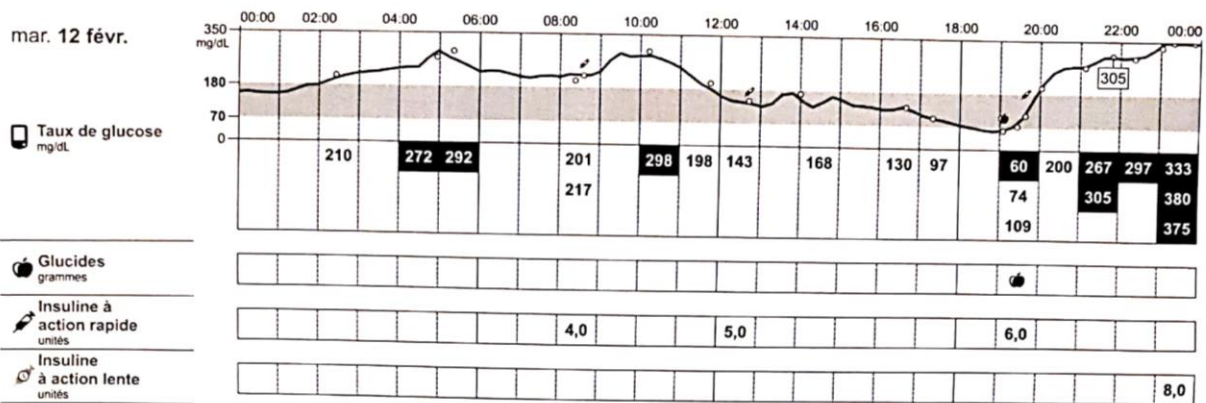


FIGURE 12: VARIATIONS GLYCEMIQUES JOUR PAR JOUR (PATIENT V)

Patiente VII :

Nous pouvons observer sur une période de 15 jours une variation glycémique importante mise en évidence via le relevé *FreeStyleLibre*. Figure 13 Figure 14 Les hypoglycémies sont variables sur toute la journée et non reproductibles d'un jour à l'autre. La patiente et son endocrinologue n'étaient pas favorables à un traitement par pompe à insuline.

Image instantanée

5 août 2018 - 19 août 2018 (15 jours)



Taux de glucose

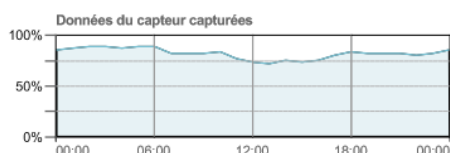
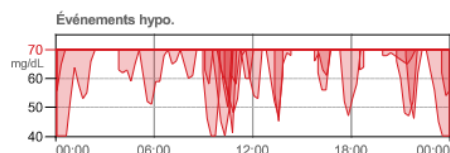
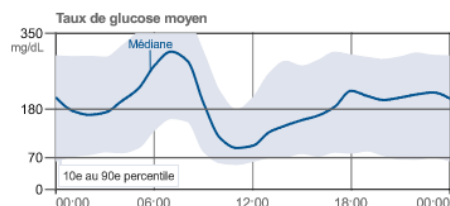
A1c estimée **8,3%** ou 67 mmol/mol

TAUX DE GLUCOSE MOYEN	192 mg/dL
% au-dessus de la cible	51 %
% dans la cible	39 %
% au-dessous de la cible	10 %

ÉVÉNEMENTS HYPO.	17
Durée moyenne	117 min

Usage du capteur

DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES	82 %
Scans quotidiens	11



Glucides enregistrés

GLUCIDES QUOTIDIENS	grammes/jour
---------------------	--------------

Insuline enregistrée

Insuline à action rapide	unités/jour
Insuline à action lente	unités/jour
INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE	unités/jour

FIGURE 13: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE CHEZ LE PATIENT VII : CUMUL DES DONNÉES SUR 15 JOURS

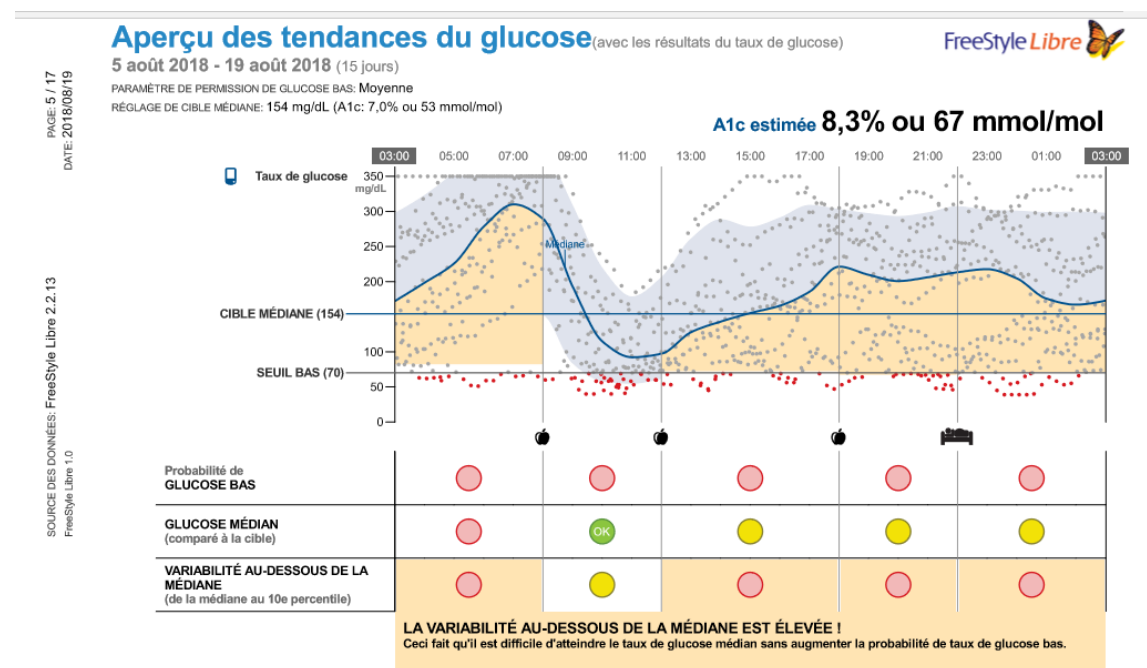


FIGURE 14: MESURE CONTINUE DU GLUCOSE : DISPERSION DES GLYCÉMIES (PATIENT III)

Patiente IX :

Sur ce carnet, Figure 15 nous notions une adaptation de dose réalisée par la patiente qui n'était pas toujours adaptée (par exemple une hypoglycémie nocturne n'avait pas entraîné la baisse de la dose d'insuline lente), les doses des *boli* sont modifiées régulièrement sans explication.

Nous pouvions néanmoins tenter de calculer le coefficient de variabilité (même s'il y avait peu de valeurs) : Lundi : 32 %, Mardi : 21 %, Mercredi : 48 %, Jeudi : 55 %, Vendredi : 34 %, Samedi : 29 %, Dimanche : 57 %.

Sur cette semaine, l'équilibre du diabète n'était globalement pas satisfaisant : avec un coefficient de variation supérieur à 36 % sur 3 jours mais surtout beaucoup d'hypoglycémies (7 au total).

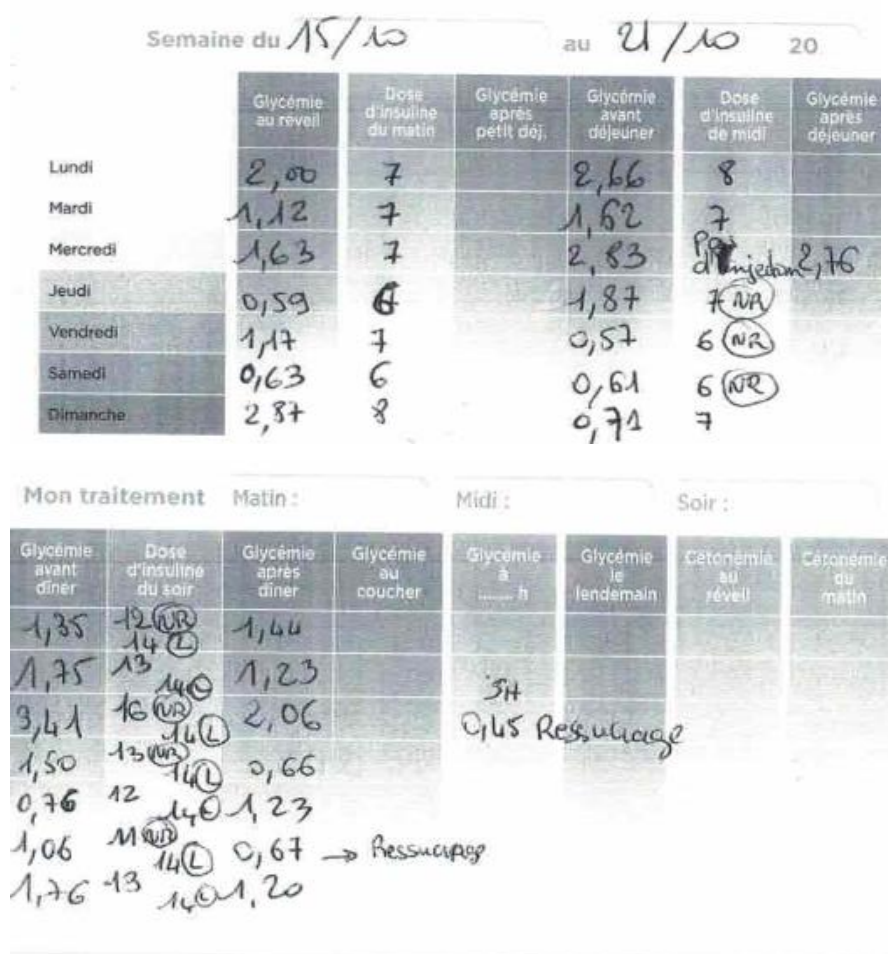


FIGURE 15 : CARNET DE GLYCEMIES DE LA PATIENTE IX

Même si ces données témoignent d'un instant T, elles appuient le caractère instable de ces diabètes et rendent comptent de la difficulté que peuvent présenter leurs diabétologues à équilibrer ces diabètes.

IV - Discussion

1 - Conclusion de l'étude

Notre étude portant sur la délivrance du Nivolumab depuis octobre 2014 jusqu'en juillet 2017 chez 377 patients a identifié deux cas de diabètes décompensés par l'immunothérapie soit une prévalence de 0,5 %.

Dix-neuf autres cas de diabètes déséquilibrés sous immunothérapie ont été identifiés mais associés à des facteurs pouvant expliquer une variabilité glycémique :

- la dénutrition ou l'hypo albuminémie qui favorisent les hypoglycémies
- les cures de corticoïdes qui favorisent l'hyperglycémie

Ces deux éléments ont donc été analysés et en effet les majorations de traitement étaient surtout liées à une corticothérapie alors que certaines diminutions de traitement étaient liées à une dénutrition favorisant les hypoglycémies. Il est également connu que la présence d'un cancer favorise l'instabilité glycémique.

Parmi les autres cas :

- pour la moitié des patients diabétiques : pas d'aggravation du diabète chez les patients DT2 d'après leurs médecins traitants,
- la plupart des cas de diabète non mentionnés dans les ATCD du patient (et supposés sur la biologie) apparaissaient tardivement, et en lien avec une corticothérapie ou avec une pathologie très sévère.

L'étude des 12 cas de diabètes identifiés par la suite a permis de mettre en évidence l'effet du Nivolumab sur l'équilibre glycémique de patients diabétiques ou pré-diabétiques, car dans 4 cas sur 12 la décompensation survient sur une prédisposition au diabète de type 2 déjà connue. Cela souligne donc la possibilité de décompensation acidocétosique d'un diabète pré-existant, induite par le Nivolumab.

La décompensation du diabète est souvent brutale et concorde avec les données de la littérature : soit en rapport avec un tableau d'acidocétose soit en rapport avec un diabète d'apparition fulminante (avec une HbA1c à peine augmentée au diagnostic, une insulino-pénie profonde et d'apparition brutale).

L'examen des dossiers des 12 patients a permis de mettre en évidence que les patients ayant présenté cette décompensation sous anti-PD1 ont par ailleurs souvent un diabète très difficile à équilibrer par la suite. C'était le cas chez huit patients. Parmi eux, trois patients avaient des AC anti-insuline (sur les quatre patients chez qui le dosage a été effectué) or ils sont parfois le témoin d'un diabète instable.

2- Forces et limitations

La particularité de notre étude et sa nouveauté concerne la notion de diabète instable chez ces patients sous Nivolumab avec l'apparition d'hypoglycémies relativement fréquentes.

Cependant nous ne pouvons pas éliminer les différents biais liés à la survenue d'hypoglycémies, notamment la dénutrition et l'hypoalbuminémie.

Cela ne nous permet pas de faire un lien direct entre l'instabilité glycémique et le Nivolumab, mais de formuler des hypothèses nouvelles.

Notre étude comporte bien évidemment un biais lié au caractère rétrospectif.

Il s'agit d'une étude monocentrique dont l'ensemble des données est issu principalement du CHU de Nantes.

Par rapport à la période de suivi, elle est limitée car trop peu de prescriptions ont débuté en 2014 (cinq patients) et ce nombre a progressivement augmenté au cours du temps.

Pour la deuxième partie, les données fondées sur la déclaration des médecins en charge des patients exerçant à Nantes et dans sa région proche (CH de La Roche Sur Yon et clinique Jules Vernes) ne sont pas exhaustives. Il existe un défaut de puissance car la taille de notre cohorte est très limitée. Par ailleurs, nos critères d'inclusion étaient larges. Nous avons choisi notamment d'inclure tous les diabètes ou « pré-diabètes » qui ont décompensé au cours d'un traitement par Nivolumab. Il n'est pas exclu qu'une proportion de ces patients ont évolué « naturellement » vers l'aggravation et l'insulinodépendance sans que l'on puisse formellement attribuer cet effet au Nivolumab. Au final nous avons relevé 4 patients qui n'ont pas présenté de décompensation cétosique brutale mais seulement une décompensation hyperglycémique et parmi eux :

- Deux patients avaient un terrain personnel de DT2 (dont un qui gardait un peptide C détectable)
- Un patient avait une prédisposition familiale de DT2

On peut néanmoins souligner que le déséquilibre était rapide avec une nécessité d'insulinothérapie précoce alors que cette évolution est habituellement tardive chez les patients DT2.

3 - Comparaison avec la littérature

Plusieurs études s'accordent sur les caractéristiques des diabètes sous Nivolumab. Ce type de diabète est mieux défini grâce aux revues de la littérature Tableau 5 ou à des études de cohortes de plus en plus importantes Tableau 6 :

TABLEAU 5: REVUES DE LA LITTÉRATURE

Auteurs	Hughes	Perri	Byun	Clotman
Date	2015	2015	2017	2018
Nombre de cas	5	42	8	42
Age moyen	65	61		63
Acidocétose	80%	67%	78%	71%
GAD positifs	60%		56%	56%
Intervalle (médiane)	1 sem à 5 mois	1 sem à 1 an		1 à 52 sem (6 ^{ème} semaine)

TABLEAU 6 : COHORTES

Auteurs	Hofmann	Scott	Stamatouli
Date	2016	2017	2018
Nombre de cas	4/496	1/177	27/2960
Age moyen	61.5	58	66
Prévalence	0.8%	0.6%	0.9%
Acidocétose	4/4	1/1	16/27 (59%)
GAD positifs	2/3	0/1	9/25
Délais apparition	4.5 cures (environ 9 sem)	62 jours (environ 4 sem)	6.2 semaine

La première série de cinq cas a montré que le diabète pouvait apparaître une semaine à cinq mois après le début de l'anti-PD1, quatre patients sur cinq avaient une présentation cétosique voire acido-cétosique, trois des patients avaient des AC anti-GAD positifs. L'âge moyen était de 65 ans (16).

Plusieurs études ont réalisé des revues de la littérature :

- L'étude de 2015 de Perri et al. : sur 42 cas, l'âge moyen était de 61 ans, il n'y avait pas de différence de sexe ou de type de cancer, 2/3 des patients avaient une présentation acidocétosique avec un intervalle d'apparition entre une semaine et un an après l'initiation du traitement. Dans la moitié des cas, les AC étaient négatifs (10).
- L'étude de 2017 réalisée par l'équipe de Byun et al. montrait une incidence de 0,4 % (9).
- L'étude de 2017 réalisée par l'équipe de Sznol et al. rapportait une incidence de 0,4 % également (10).
- L'étude de 2018 de Clotman et al. montrait que sur une cohorte de 42 cas de diabètes induits par immunothérapie anti-PD1, l'âge moyen était de 63 ans, la présentation acido-cétosique concernait 85,7 % des cas, l'intervalle d'apparition variait de une à 52 semaines, avec une médiane de six semaines soit trois cures, 56 % des cas testés avaient des AC anti-GAD positifs (18).

Les études de cohortes :

- Une cohorte rassemblant 15 centres suisses et allemands ayant inclus 496 patients traités par Nivolumab ou Pembrolizumab pour un mélanome ont mis en évidence une prévalence de 0,8 % soit quatre patients ayant développé un diabète (19).
- Une autre cohorte australienne cette fois incluant 177 patients sous anti-PD1 ou anti-PDL1 montrait que l'apparition de diabète était estimée à 0,6 % (20).
- La plus grande cohorte américaine de 2 960 patients traités soit par anti-PD1 soit par anti-PDL1, estimait à 0,9 % l'apparition d'un diabète. Cinquante-sept pourcent avaient présenté une acidocétose, 42 % des signes de pancréatite, 40 % avaient au moins un AC positif, et une prédominance HLA DR4 était notée chez 76 % des patients. Un effet secondaire endocrinologique était associé dans 44 % des cas (11).

L'analyse de la littérature par le consensus d'expert de la SFE retrouvait un délai médian d'apparition de 20 semaines après le début du traitement par inhibiteur PD-1 ou anti-PD-L1. Les anticorps semblent être présents chez environ la moitié des patients et parmi ces patients les AC anti-GAD seraient toujours retrouvés (7,8).

- ➔ L'étude de nos 12 patients était concordante avec la plupart de ces résultats décrits dans la littérature (âge moyen de 69,7 ans, médiane d'apparition de cinq cures, présentation acido-cétosique dans 58 % des cas) sans différence entre les deux sexes.
- ➔ Pas contre aucun de nos patients n'avaient d'AC anti-GAD positif, ce qui est un élément surprenant. Il semblerait intéressant de confirmer ces dosages et de voir leurs évolutions dans le temps.
- ➔ La prévalence évaluée sur les 377 dossiers patients était de 0,5 %, comparable avec ce qui est décrit dans la littérature.

4 - La question du type de diabète reste entière !

Pour rappeler l'état des connaissances à l'heure actuelle concernant les types de diabètes

A) Les diabètes de types 2 (DT2)

Ils sont caractérisés par une résistance à l'insuline dans un premier temps, favorisés par des facteurs génétiques et souvent associés à un syndrome métabolique et évoluent vers l'insulinopénie à long terme.

B) Les diabètes de type 1 (DT1)

Parmi lesquels l'OMS et l'ADA distinguent deux grandes catégories :

a) Le type 1A

- Il existe le DT1 classique du sujet jeune qui est causé par une perte de l'insulinosécrétion due à une destruction auto-immune des cellules *béta* du pancréas par les cellules T. La réaction typique est l'insulite qui correspond à l'infiltration des îlots pancréatiques par les cellules mononucléées comprenant les CD4+ et CD8+ et qui est le résultat direct du processus auto-immun. Les anticorps anti-îlot, anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*), anti-insuline et anti-IA2 (ICA512) ou IA2β (*anti-thyrosine phosphatase like protein*) et plus récemment anti-ZNT8 (*zinc transporter 8*) qui apparaissent avant le diagnostic sont de bons marqueurs de ce processus auto-immuns. Ce diabète est fréquemment associé à d'autres pathologies auto-immunes (3).

- Le type 1 lent (LADA) qui se présente comme un type 2 mais avec présence d'AC et chez des sujets habituellement minces et sans ATCD familiaux. Il évolue vers l'insulinodépendance mais dans un délai variable.

b) Le type 1B

Les diabètes de type 1B se présentent comme des types 1 mais sans qu'aucun anticorps n'ait été mis en évidence : cette catégorie regroupe donc les diabètes cétosiques de l'Africain et les diabètes fulminants japonais.

Le diabète fulminant a été décrit pour la première fois en 2000 par les Japonais Imagawa et al. (12) et concernerait 15 à 20 % des DT1 au Japon. Il associe HbA1c basse, peptide C indétectable et se révèle sur le mode cétosique ou acido-cétosique. Tableau 7 Il serait favorisé par une infection virale sur terrain prédisposé génétiquement (haplotype HLA DR4-DQ4).

L'analyse de biopsies de pancréas a montré la présence d'une atteinte additionnelle des fonctions exocrines du pancréas.

Les AC sont souvent indétectables au diagnostic ce qui pour certains suggère une complète destruction des îlots de Langerhans qui n'est pas totalement similaire à la physiopathologie classiquement reconnue du DT1. Pour autant, le mécanisme auto-immun de ce diabète est de plus en plus discuté (21). En effet, certains patients ont positivé des AC parfois après le début de la maladie ce qui suggère qu'une réponse humorale participe également à la physiopathologie (5). De plus l'insulite semble être présente à la phase aigüe. Dans tous les cas, cette absence d'AC est reconnue comme témoin de la rapidité de déclaration de diabète.

Table 1. Criteria for Definite Diagnosis of FT1DM (2012)¹

FT1DM is confirmed when all of the following three findings are present:

1. Occurrence of diabetic ketosis or ketoacidosis soon (~7 d) after the onset of hyperglycemic symptoms (elevation of urinary and/or serum ketone bodies at first visit)
2. Plasma glucose level of 16.0 mmol/L (288 mg/dL) and glycated hemoglobin level <8.7% (NGSP value) at first visit.
3. Urinary C-peptide excretion <10 µg/d or fasting serum C-peptide level <0.3 ng/mL (<0.10 nmol/L) and <0.5 ng/mL (<0.17 nmol/L) after intravenous glucagon (or after meal) load at onset

Other findings in FT1DM

1. Islet-related autoantibodies, such as antibodies to glutamic acid decarboxylase, islet-associated antigen 2, and insulin, are undetectable in general
2. Duration of the disease before the start of insulin treatment can be 1-2 wk
3. Elevation of serum pancreatic enzyme levels (amylase, lipase, or elastase-1) is observed in 98% of the patients
4. Flu-like symptoms (fever, upper respiratory symptoms, etc.) or gastrointestinal symptoms (upper abdominal pain, nausea and/or vomiting, etc.) precede the onset of disease in 70% of patients
5. The disease can occur during pregnancy or just after delivery
6. Association with HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 is reported

FT1DM, fulminant type 1 diabetes mellitus; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; HLA, human leukocyte antigen.

C) Les autres types de diabète

Parmi les autres causes de diabète, on retrouve ensuite les diabètes génétiquement induits (MODY et diabète mitochondrial) et les diabètes secondaires (à une endocrinopathie, une pancréatopathie, une hémochromatose, aux médicaments) et les diabètes gestationnels.

D'après les caractéristiques des diabètes sous Nivolumab décrits dans la littérature, il s'agirait d'une entité à part entière :

- qui ne peut pas être considérée comme un diabète de type 1A en raison de la présence inconstante des anticorps (chez la moitié des patients environ),
- ni comme un type 2 devant l'insulinopénie quasi constante et immédiate,
- ces diabètes se rapprochent plus souvent du diabète de type 1B, notamment du diabète fulminant dans sa présentation clinique (dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée).

5 - Les études chez l'animal

- Plusieurs études chez la souris ont montré qu'en bloquant la voie PD1 on pouvait induire un diabète.

Ansari et al. (14) ont mis en évidence que l'inhibition de PD-1 et de PD-L1 favorisait l'apparition de diabète, avec une fréquence augmentée des cellules GAD⁺ chez la souris non obèse pré-diabétique (NOD).

L'analyse du pancréas de ces souris montre une réaction d'insulite.

Une autre étude a montré que le blocage de la voie PD1 chez la souris semblait prévaloir sur leur prédisposition génétique protectrice contre le diabète (22).

Une équipe a montré que le blocage de PD-L1 chez les souris NOD induit une augmentation des cellules T auto réactives CD4⁺ et CD8⁺ qui joue probablement un rôle dans le développement du DT1 (23).

- Et à *contrario* : PD-L1 exprimé sur les îlots pancréatiques confère un rôle dans la protection contre le diabète auto-immun par inhibition des lymphocytes T auto-réactifs (24).

6 - Au niveau biologique chez l'homme

La diminution d'expression de PD1 dans les cellules T CD4⁺ a été rapportée chez les patients atteints de DT1 comparés aux sujets sains dans l'étude de Fujisawa et al. (25).

Il est établi que le DT1 est induit par la destruction des cellules β par les cellules T auto réactives (CD4⁺ et CD8⁺). Les lymphocytes T régulateurs inhibent l'activation des cellules T auto réactives chez les sujets sains.

Les études sont discordantes concernant le nombre de lymphocytes T régulateurs (LyTreg) chez les diabétiques et chez les sujets sains

Dans une étude récente, les cellules mononuclées du sang périphérique de sujets sains et diabétiques ont été stimulées par CD3/CD28 pour induire la prolifération des LyTreg. La prolifération était moins importante chez les patients diabétiques, de même que l'expression de PD1 à la surface des cellules (15). Un mécanisme de développement du DT1 par le biais de la diminution de l'expression de PD1 à la surface des CD4⁺ qui pourrait activer (soit directement, soit par le biais de la diminution des LyTreg) l'expression des cellules T auto réactives qui infiltreraient le pancréas a donc été supposé.

Une expression abaissée du gène PD1 a été retrouvée chez le DT1 (24) et une diminution de l'expression du gène CTLA4 chez les diabètes fulminants (25).

7 – Un mécanisme auto-immun ?

A) Les AC en tant que marqueur de prédisposition ?

TABLEAU 8 : LES DIFFERENTS ANTICORPS RECONNUS DANS LE DIABETE AUTO-IMMUN

ICA	Islet cell antibody	anticorps anti-cellules d'îlot
IAA	Insuline auto-antibody	anticorps anti-insuline
IA2	ICA512 auto-antibody	anticorps anti-tyrosine phosphatase
GAD	Glutamic acid decarboxylase	anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique
ZNT8	Zinc transporter 8	anticorps anti-transporteur de zinc

Ci-dessus un tableau concernant les AC connus actuellement et dosés dans le diabète auto-immuns. Tableau 8 Dans la pratique courante, les AC anti-GAD sont dosés en première intention à la découverte d'un diabète. Les AC anti-ZNT8 ou AC anti-IA2 sont dosés en seconde intention selon les équipes.

Les études longitudinales chez le DT1 ont montré que certains AC (anti-IAA, anti-ICA512, anti-GAD65), définissent un statut de pré-diabète avant l'apparition des symptômes. Ils sont considérés comme annonciateurs de la maladie mais pas directement en cause dans la progression de la maladie (26).

Chez les patients atteints de LADA la progression vers l'insulinodépendance peut être prédite par la présence d'AC anti îlot (27).

D'après ces observations, nous pourrions suggérer que les AC pourraient être un marqueur de prédisposition au diabète, ce qui est suggéré par plusieurs études notamment avec les AC anti GAD (28).

L'intervalle d'apparition des cas de diabètes sous Nivolumab est très large (entre une semaine et 12 mois). L'équipe de Usui et al. a supposé une apparition plus précoce du diabète fulminant chez les patients qui présentaient des AC anti GAD positifs avant la mise sous traitement (anti-PD1 ou anti-PDL1) (29) (deux cas décrits)

D'après une revue de la littérature : cette hypothèse semblait se confirmer, la médiane d'apparition d'un diabète était de 5 semaines chez les AC anti-GAD positifs et de neuf semaines chez les AC anti-GAD négatifs (18).

B) La prévalence des anticorps spécifiques de DT1 chez les diabètes sous Nivolumab

Très peu d'études ont eu la possibilité de réaliser une biocollection/sérothèque afin de doser les AC *a posteriori* et leurs résultats sont discordants :

Dans le *case report* publié par Lowe et al. le patient avait un taux d'AC anti GAD indétectable un mois avant le début du traitement par Ipilimumab et Nivolumab. Le taux s'est positivé à 0,38 nmol/L (normalement inférieur à 0,02 nmol/L) au moment du diagnostic.

A l'inverse dans le *case report* de Gauci et al, une analyse rétrospective du sérum trois mois avant le début du traitement par Nivolumab montrait déjà la présence d'AC, mais un taux normal d'insuline, de peptide C et de glycémie (22). De la même façon, le cas rapporté par Godwin et al. montrait que les AC étaient déjà présents avant la thérapie anti-PD1 (24).

L'ensemble des AC n'a pas toujours été dosé de manière exhaustive, ni suivi dans le temps.

Au diagnostic, certains cas rapportés de diabètes sous anti-PD1 n'ont parfois aucun AC positif (il s'agit par exemple des cas rapportés par les équipes de Okamoto and al., Hughes and al., Mellati and al., Gaudy and al., Marchand and al., Préau and al) (16,30–32).

A l'inverse on retrouve également des patients qui ont des AC anti GAD positifs voire d'autres AC tels que les AC anti-IA2 positifs (trois cas de la série de Hugues and al., un cas de Martin-Liberal and al. et un cas de Mellati and al.) (16,31,33).

Le consensus de la SFE indique qu'environ 50 % des patients seraient porteurs d'AC positifs (anti-GAD, anti-IA2, anti-ZNT8, anti-Ilots) (8).

Malgré toutes ces observations, le rôle de ces anticorps ne semble toujours pas élucidé. Ils semblent donc être présents chez la moitié des patients concernés par l'apparition d'un diabète sous Nivolumab. Il n'est actuellement pas recommandé de les rechercher avant l'introduction de l'immunothérapie car ils ne semblent pas prédire l'apparition d'un diabète.

- ➔ Parmi nos 12 cas de diabète, tous les patients testés étaient étonnamment négatifs pour les AC anti-GAD et les anti-IA2.
- ➔ les AC anti-ZNT8 étaient retrouvés positifs chez une seule patiente sans AC anti-GAD. Ces données ne concordent pas avec celles de la littérature qui observent 50 % environ de positivité des anticorps. Cela peut-être lié à la petite taille de notre cohorte.

C) Un terrain auto-immun

L'association souvent retrouvée avec les autres pathologies auto-immunes suggère quand même un mécanisme auto-immun de l'apparition du diabète fulminant (12 cas sur les 42 étudiés dans une revue récente de la littérature suggérant une vigilance accrue chez ces patients) (18). La fréquence des autres complications endocriniennes des anti-PD1 ou anti-PDL1 est estimée à 44 %.

- ➔ Nous avons pu noter également cette association chez six patients qui ont déclaré soit une dysthyroïdie soit une hypophysite soit les deux atteintes associées. Une polyarthrite rhumatoïde ainsi qu'une colite auto-immune ont également été diagnostiquées chez deux patients de notre cohorte.

8 - L'étude du pancréas

Dans les cas de diabètes fulminants décrits par les japonais, l'élévation des enzymes pancréatiques telles que l'amylase ou la lipase fait partie du tableau clinique.

L'équipe du Pr Thivolet a publié récemment un cas présentant au scanner une augmentation de volume du pancréas ainsi qu'une altération de la fonction exocrine et de la sécrétion de glucagon (34). Cette même équipe a ensuite publié une étude de six cas qui souligne l'hétérogénéité clinique de ces diabètes car parmi les six cas, un seul présentait une altération de la fonction exocrine et endocrine, deux cas présentaient un pancréas diminué de volume au diagnostic et un seul une altération de la réponse au glucagon (35).

L'étude de l'élévation de la lipasémie a également été soulignée dans quelques cas (21).

Dans certains cas décrits l'augmentation de la lipasémie précédait le développement de l'hyperglycémie (12). A l'inverse, chez d'autres patients les mesures de la lipasémie, de l'amylasémie et de l'élastase fécale étaient normales (36).

L'élévation des enzymes renseigne sur l'état d'inflammation du pancréas.

Le dosage de la lipase a donc quand même été évoqué comme marqueur pronostic du développement de diabète.

Il est donc admis qu'il peut exister des lésions de pancréatite qui sont en faveur d'un diabète fulminant.

➔ Chez trois des patients de la cohorte Nantaise il était noté une élévation de la lipasémie dont un ayant présenté une infiltration du pancréas précédant l'acidocétose. Ces patients ont tous eu une présentation fulminante de leur diabète.

➔ A l'inverse, trois autres patients avaient eu une lipase dosée normale et cinq patients avaient eu une imagerie (scanner ou échographie) abdominale interprétée comme normale aux alentours du diagnostic.

Nous manquons de donnée concernant ce dosage de la lipase qui n'est pas réalisée de façon systématique (de même que l'imagerie) mais nous pouvons souligner qu'elle n'est pas non plus augmentée chez tous les patients. Par contre elle concorde avec la présentation fulminant dans notre étude.

9 - Chez les diabétiques préexistants

Les cas de DT2 qui décompensent sur le mode acidocétosique ont été peu étudiés dans la littérature et pourtant quelques cas sont décrits. D'autres cas connus pour être « pré diabétiques » deviennent insulinorequérants parfois très précocement par rapport à l'initiation du Nivolumab. L'équipe de Lee and al. a montré que sur quatre cas de diabètes fulminants apparus dans les deux premières semaines après l'introduction de Nivolumab, deux patients étaient diabétiques de type 2. Les auteurs suggèrent une diminution de la masse *beta*-cellulaire chez les patients DT2 expliquant la rapidité d'apparition des diabètes fulminants (37). De manière surprenante, les quatre patients avaient des anticorps anti-GAD positifs, mais comme nous l'avons vu précédemment, l'explication physiopathologique avec l'apparition précoce de diabète n'est pas évidente. Cela pourrait néanmoins être une méthode pour cibler les patients qui pourraient bénéficier d'une surveillance attentive.

Pour rappel : dans l'étude UKPDS : la présence d'AC anti-GAD ou ICA était prédictive chez les patients considérés comme DT2 de la survenue d'une insulino dépendance dans les six

premières années de la maladie. Le risque est d'autant plus important que les deux types d'anticorps sont présents. Dix pourcent des DT2 seraient en réalité des diabètes LADA (38).

Devant le risque de décompensation de diabètes préexistants, il est recommandé d'intensifier la surveillance glycémique chez ces patients (ou même de l'instaurer si le patient ne possédait pas de lecteur de glycémie auparavant).

➔ Dans notre groupe de patients : quatre patients avaient une prédisposition au diabète ou un DT2 connus avant la décompensation brutale et l'insulinodépendance. Cela représente un tiers des patients concernés. Cependant notre étude va à l'encontre de cette hypothèse car les AC anti-GAD n'étaient pas retrouvés parmi nos trois patients testés.

10 - La prédisposition génétique

Il a été suggéré une association marquée avec les patients ayant une prédisposition HLA (39). Les gènes de susceptibilité au DT1 se situent dans le domaine HLA du chromosome 6p qui code pour une molécule CMH de classe 2.

Concernant l'haplotype HLA : il est reconnu qu'une prédisposition génétique est retrouvée chez les diabètes de type 1 porteurs des haplotypes HLA DR3,DQB1*0201 (aussi connu comme HLA-DR3-DQ2 (DR3)) ou HLA DR4,DQB1*0302 (aussi connu comme HLA-DR4-DQ8 (DR4)) (40) .

Il existe aussi des HLA protecteurs : HLA DR2, DQB1*0602.

Plus de 90 % des DT1 sont porteurs soit de l'haplotype HLA DR3 soit de l'haplotype HLA DR4, et 30 % possèdent les deux haplotypes (DR3/DR4 hétérozygotes) (41).

Dans les cas de diabète fulminant japonais, c'est l'haplotype DRB1*04:05-DQB1*04:01 qui est prédisposant.

Les rares cas de diabète sous anti-PD1 chez lesquels une recherche d'haplotype a été réalisée montrent qu'une prédisposition génotypique pourrait être supposée.

Par exemple : parmi huit cas de diabètes pour lesquels un dosage HLA a été demandé, six patients présentaient un haplotype HLA- DR4 qui est lié avec l'apparition d'un DT1 (40,42). Cela est concordant avec la récente revue de la littérature qui identifie 14 cas sur les 21 testés ayant une prédisposition génétique (18).

La publication récente de la cohorte américaine de Stamatouli et al. montrait une prédominance de HLD DR4 chez 76 % des cas de diabète induits par anti-PD1 et anti-PDL1 (11).

L'haplotype japonais DRB1*04:05-DQB1*04:01 a été retrouvé chez quelques patients (30), (29).

Quelle serait l'utilité de ce dosage en pratique clinique ?

L'équipe de Chae et al. suggère qu'une détermination de l'haplotype systématique avant traitement permettrait de prédire les personnes susceptibles de déclarer un diabète (39).

De même pour Stamatouli et al., c'est l'opportunité d'identifier les patient les plus à risque (11). A l'inverse, certaines équipes pensent que ce dosage n'a pas d'intérêt clinique. C'est le cas de l'équipe de Lowe et al qui appuie son propos par la présentation d'un cas clinique de diabète fulminant sous anti-PD1 présentant des AC anti GAD positifs sans prédisposition génétique connue (27).

En effet, cette prédisposition n'est pas systématique et ne concerne pas 100 % des patients. Elle permettrait de dépister certaines personnes à risque mais pas toutes étant donné que la prédisposition en question est oligogénique. La recherche a montré notamment l'implication d'éléments répétitifs de longueur variable (VNTR) à proximité du gène de l'insuline pouvant influencer son expression. Il existe également une modulation du récepteur T induite par une tyrosine phosphatase (codée par le PTP-N22). Enfin, le gène codant l'*Interferon-Induced with Helicase C domain 1* (IFIH1) a été aussi incriminé.

➔ La recherche génétique ne faisant pas partie des explorations habituelles en pratique clinique, nous n'avons pas pu évaluer cette donnée chez nos patients.

11 - L'association à la réponse tumorale

Dans la littérature, il a été évoqué une meilleure réponse tumorale lorsque les patients présentent des effets secondaires à l'immunothérapie. Cela a été montré par l'étude de Freeman-Keller et al. qui observe une meilleure survie chez les patients atteints de mélanome qui développaient une réaction cutanée (rash et vitiligo) sous Nivolumab (43).

Concernant le diabète, cela reste à démontrer. Cela a été évoqué par certains auteurs (44).

- ➔ Parmi nos patients, on observait une stabilité de la maladie chez sept patients. Un patient a présenté une réponse partielle, un autre une bonne réponse et dernier une disparition complète des lésions. La majorité des patients avait donc une bonne réponse au Nivolumab.
- ➔ Nous pouvons souligner que deux des patients ont présenté une évolution tumorale péjorative (chez l'un d'entre eux le Nivolumab a été arrêté).

12 - Les effets de la combinaison ou de l'alternance des deux immunothérapies anti-PD1

L'association de plusieurs immunothérapies a été décrite comme susceptible d'induire des endocrinopathies isolées ou multiples en comparaison avec l'anti-PD1 utilisé en monothérapie (27 % *versus* 9 % and 7 % *versus* 0 % respectivement, $P < 0,01$). La médiane d'apparition est de huit semaines après une monothérapie (*range*: 12 à 225 jours), alors qu'avec une association d'immunothérapies elle survient plus précocement (médiane: 30 *versus* 76 jours, $P = 0,046$) (20).

L'incidence des effets indésirables (IRAES) grade 3 et 4 a été reportée chez 23% des patients sous Ipilimumab, 14 % des patients sous Nivolumab et 54 % des patients sous la combinaison Ipilimumab et Nivolumab (45).

Ipilimumab n'est généralement pas associé au DT1 : les cas rapportés dans la littérature comportent soit des patients avec une thérapie combinée (comprenant un anti-PD1) soit une thérapie séquentielle (Ipilimumab utilisé à la suite du Nivolumab) (36). Un seul cas a été déclaré comme secondaire à l'Ipilimumab avec une présentation fulminante mais une corticothérapie avait été prescrite avant la découverte du diabète et a sans doute participé à l'hyperglycémie (46).

Cela suggérerait une surveillance particulièrement attentive de ces patients qui auraient un risque majoré.

- ➔ Dans notre série : un des patients était traité par la combinaison Ipilimumab et Nivolumab et contrairement à ce qui est avancé par plusieurs équipes, notre patiente n'a

pas déclaré son diabète plus précocement que les autres cas. Par contre nous pouvons souligner qu'elle a présenté une hypophysite associée.

13 - Effet protecteur ou aggravant des corticoïdes ?

De nombreux effets secondaires induits par les immunothérapies sont traités par corticoïdes. Cela a été le cas par exemple pour les traitements d'hypophysite et de thyroïdite mais les bénéfices n'ont pas été prouvés.

Un cas de diabète a été traité par glucocorticoïdes et comme on pouvait s'y attendre, ce fut un échec (44).

En effet les corticoïdes sont à eux seuls pourvoyeurs d'hyperglycémies. Il semble important de surveiller de manière plus attentive les patients sous corticoïdes forte doses (5).

- ➔ Dans notre groupe de patient : trois des patients avaient reçu des corticoïdes avant de déclarer leur diabète, ce qui suggère un effet plutôt précipitant que protecteur.
- ➔ Nous avons également pu constater que les corticoïdes, même s'ils sont le plus souvent évités chez les patients sous Nivolumab pour ne pas contrebalancer l'effet bénéfique de l'immunothérapie, ils sont néanmoins beaucoup utilisés en cancérologie et souvent susceptible de déséquilibrer un diabète.

14 - La variabilité glycémique

Quelques cas dans la littérature ont montré une variabilité glycémique qui conduit parfois à des conséquences graves (47,48).

- Le premier cas décrit est un homme de 63 ans, afro-américain, atteint d'une tumeur pulmonaire, sans ATCD de diabète, ses AC anti-GAD étaient positifs ainsi que les AC anti-TPO. Le Nivolumab a été arrêté en raison de multiples hospitalisations pour acidocétose. Le patient est décédé secondairement à l'évolution métastatique de son cancer (48).
- Le deuxième cas décrit est une femme de 34 ans, afro-américaine, atteinte d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, chez qui un traitement par pompe à insuline a été proposé en raison de multiples hypoglycémies et réadmissions secondaires à des

épisodes d'acido-cétose. Le Nivolumab a pu être suspendu du fait d'un excellent contrôle tumoral. Il est intéressant de noter chez cette patiente qu'avant l'introduction de Nivolumab les AC anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZNT8 étaient positifs et qu'après l'introduction du Nivolumab les AC anti-insuline se sont positivés. Le diabète est resté instable après l'arrêt de l'immunothérapie, et la patiente n'a pas adhéré au traitement par pompe qu'elle jugeait trop compliqué (47).

La littérature est donc assez pauvre sur la difficulté à équilibrer ces types de diabète.

De nombreux index ont été proposés pour mesurer la variabilité glycémique.

On distingue deux types de variabilité

- La variabilité à court terme (fluctuation aigue de la glycémie) :

La variabilité *intra* journalière qui peut être mesuré selon le coefficient de variation du glucose défini par la déviation standard ajustée sur la moyenne glycémique. La valeur de 36 % validée par l'*International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring* publié dans *Diabetes Care* sépare les diabètes labiles des diabètes stables. Pour affiner la mesure il est possible de déterminer le coefficient de variation sur quelques jours consécutifs et de calculer la moyenne des résultats obtenus (49).

Anciennement l'indice le plus connu pour évaluer la variabilité intra journalière était le MAGE qui correspond à la moyenne des amplitudes des excursions glycémiques. Elle permet de quantifier les excursions majeures mais ne prend pas en compte la fréquence des fluctuations. Pour le calcul de la variabilité *inter* journalière : la méthode est un peu plus complexe et se base sur la méthode décrite dans les années 1970 par Molnar et al. sous le qualificatif de MODD (*Mean of Daily Differences*) : moyenne des différences absolues entre les courbes de glycémie sur deux jours consécutifs. Grace au FSL une évaluation qualitative peut être proposée par l'« *average glucose profil* » calculé par les données enregistrées sur 14 jours. On admet qu'un objectif de 60 % du temps dans la cible 70-180 mg/dL avec moins de 10 % de temps sous 70 mg/dL est souhaitable.

Le retentissement exact sur le long terme de cette variabilité est inconnu.

Mais on constate chez les patients ayant un diabète instable, un poids psychologique et une altération de la qualité de vie importante.

On peut souligner le risque accru d'hypoglycémies associé à la variabilité glycémique à court terme.

- La variabilité à long terme (fonction des fluctuations de l'HbA1c), serait associée à la survenue de complications macro et microvasculaires mais le lien n'est pas clairement établi.

Un diabète instable est habituellement caractérisé par des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'aide d'un tiers pour le resucrage) et/ou acidocétosiques. Ces épisodes sont fréquents et imprévisibles ; ils impactent sévèrement la qualité de vie. Les données glycémiques issues des auto-surveillances ou d'une mesure continue du glucose (MCG) retrouvent une variabilité glycémique sévère

Pour parler de diabète instable il faut théoriquement s'affranchir des autres facteurs pourvoyeurs d'hypoglycémies : cirrhose, insuffisance rénale, dénutrition, gastroparésie, lipodystrophies et s'efforcer de rechercher les causes dont certaines sont listées ci-après. Tableau 9

TABEAU 9 : CAUSES D'INSTABILITE GLYCEMIQUE

	Tendance Hyperglycémique	Tendance Hypoglycémique
Causes extrinsèques	Phobies des hypoglycémies	Corrections excessives des hyperglycémies
	Resucrages excessifs	Activité physique
	Troubles du comportement alimentaire	Alcool
	Dysmorphophobie: volonté de maintenir un état de maigreur	Troubles obsessionnels compulsifs Volonté de maintenir une HbA1c basse
Causes intrinsèques	Médicaments : ie Glucocorticoïdes	Cause d'hypoglycémie auto-immune : Ac anti insuline
	Néoplasie	
	Infections	
	Endocrinopathie	
	Syndrome de Cushing, acromégalies, Hyperthyroïdie	Insuffisance endocrinienne : surrénalienne, hypothyroïdie
	Gastroparésie	
	Troubles de résorption de l'insuline : lipomatrophie, lipohypertrophie	

(50)

Il a été montré depuis longtemps une corrélation inverse entre la fonction *béta* cellulaire résiduelle et l'instabilité du diabète (51).

On tend à admettre également que les patients avec des taux élevés d'AC anti-insuline sont parfois sujets à une variabilité glycémique.

15 - Implications en pratique clinique

A) Concernant la prévention et la gestion des décompensations aiguës de diabètes

Des suggestions telles que l'information aux patients, l'apprentissage à la réalisation de l'auto-surveillance glycémique, l'éducation du patient aux signes d'alerte sont évoquées mais peuvent paraître excessives sachant que nous n'avons actuellement aucun moyen de prédire l'apparition de diabète. (52).

Si on se base sur les études citées ci-dessus ces recommandations devraient particulièrement s'adresser aux patients atteints de « pré-diabète », de DT2, ou aux patients traités par combinaison Ipilimumab et Nivolumab. Cibler les patients atteints de dysthyroïdie ou d'hypophysite semblerait également intéressant. La dérive serait de « trop » médicaliser la prise en charge de ces patients.

De même que le bilan thyroïdien, la glycémie devrait être surveillée de manière systématique avant chaque cure car même si la fréquence d'apparition de ces diabètes est plus rare, leurs conséquences sont bien plus importantes que celles d'une dysthyroïdie.

A ce sujet : des recommandations ont d'ailleurs récemment été rédigées par la SFE insistant sur les dosages à faire avant le début de l'immunothérapie (GAJ, HbA1c), avant chaque cure (GAJ), les signes cliniques devant alerter le clinicien, les dosages de première intention en cas de suspicion de diabète (glycémie, puis HbA1c, Ac anti GAD, lipasémie). Il n'y a pas d'imagerie pancréatique recommandée en premier lieu.

Les Ac anti-GAD sont à réaliser en première intention puis les AC anti-IA2 et AC anti-ZNT8 à envisager en seconde intention (7,8).

Le traitement à proposer est un schéma à multi-injection, les objectifs glycémiques doivent rester raisonnables dans ce contexte : HbA1c inférieure à 8 %.

Les médecins doivent être conscients de ce grave effet indésirable.

Une déclaration à la pharmacovigilance doit être systématique.

Le diabète ne remet pas en question la poursuite de l'immunothérapie, d'autant plus qu'il n'a pas été observé de rémission du diabète à l'arrêt de l'immunothérapie).

B) Concernant notre hypothèse sur la fréquence accrue de diabètes instables

Sur le plan étiologique : il faudrait rechercher une cause évidente (insuffisance hypophysaire ou surrénalienne dans ce contexte notamment, correction d'une éventuelle dénutrition) et éliminer les causes psychologiques ou erreurs dans la réalisation du traitement (oubli d'injection, défaut d'adaptation de doses) qui sont souvent au premier plan des instabilités de diabète.

Sur le plan technique : une mesure plus simple et plus complète du glucose en continu par le système *freestyle* libre, (53,54) et l'utilisation d'analogues lents de l'insuline plus stables apparaissent utiles. Le système de pompes à insuline semble discutable. Il pourrait aider à préciser les besoins en insuline mais médicaliserait d'autant plus la prise en charge. Il serait peut-être intéressant avec le nouveau concept de pompes connectées qui peuvent prévenir des hypoglycémies (« arrêt avant hypoglycémie ») (55–57).

Du fait de l'espérance de vie limitée et des contraintes occasionnées par l'autogestion du traitement par insuline, il faut effectivement pouvoir fixer des objectifs glycémiques plus larges, éduquer les patients à savoir gérer une situation potentiellement grave telle qu'une hypoglycémie ou une décompensation cétosique.

V- Conclusion

L'effet des thérapies anti-PD1 sur la survenue de diabète commence à être connu grâce à la description de plusieurs *case-reports* qui permettent de rassembler les résultats et par la publication récente de cohortes de plus grandes tailles. Il s'agit souvent de diabète insulino-dépendants qui se développent et progressent rapidement d'une manière différente du diabète auto-immun conventionnel, peut-être par activation inappropriée des lymphocytes T.

Il est difficile de trouver des marqueurs prédictifs de l'apparition de ce diabète. Le lien avec les AC spécifiques du diabète ne semble pas retrouvé, avec dans environ la moitié des cas l'absence d'AC au diagnostic (c'était le cas parmi nos patients). La prédisposition à la maladie en rapport avec les haplotypes HLA n'est pas de 100 %.

Notre étude est concordante avec certaines données de la littérature mais apporte une hypothèse nouvelle concernant le risque plus important d'hypoglycémies induisant un caractère instable des diabètes induits par le Nivolumab.

D'autres études sont nécessaires pour élucider la pathogenèse des hypoglycémies dans ce contexte. L'étude précise de l'apparition des auto-anticorps au cours du temps, et du rôle des AC anti-insuline dans l'équilibre glycémique semblerait également intéressante.

VI - Bibliographie

1. Sapoznik S, Hammer O, Ortenberg R, Besser MJ, Ben-Moshe T, Schachter J, et al. Novel anti-melanoma immunotherapies: disarming tumor escape mechanisms. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:818214.
2. Kudo M. Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Liver Cancer.* nov 2016;6(1):1-12.
3. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 1 juill 2010;28(19):3167-75.
4. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* août 2015;23:32-8.
5. Chokr N, Farooq H, Guadalupe E. Fulminant Diabetes in a Patient with Advanced Melanoma on Nivolumab. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:8981375.
6. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
7. Smati S, Buffier P, Bouillet B, Archambeaud F, Vergès B, Cariou B. Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol (Paris).* oct 2018;79(5):545-9.
8. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 1 oct 2018;
9. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):195-207.
10. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* juill 2017;58:70-6.
11. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes.* 2018;67(8):1471-80.
12. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med.* 3 févr 2000;342(5):301-7.
13. Moreau C, Drui D, Arnault-Ouary G, Charbonnel B, Chaillous L, Cariou B. Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: A report of three cases. *Diabetes & Metabolism.* 1 nov 2008;34(5):529-32.

14. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 7 juill 2003;198(1):63-9.
15. Perri V, Russo B, Crinò A, Schiaffini R, Giorda E, Cappa M, et al. Expression of PD-1 Molecule on Regulatory T Lymphocytes in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 18 sept 2015;16(9):22584-605.
16. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of Autoimmune Diabetes With Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care*. 1 avr 2015;38(4):e55-7.
17. Zaied AA, Akturk HK, Joseph RW, Lee AS. New-onset insulin-dependent diabetes due to nivolumab. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018.
18. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed cell death-1 (PD-1) inhibitor induced type 1 diabetes mellitus: mini-review. *J Clin Endocrinol Metab*. 27 juin 2018;
19. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.
20. Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol*. févr 2018;178(2):175-82.
21. Sakurai K, Niitsuma S, Sato R, Takahashi K, Arihara Z. Painless Thyroiditis and Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus in a Patient Treated with an Immune Checkpoint Inhibitor, Nivolumab. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(1):33-40.
22. Kochupurakkal NM, Kruger AJ, Tripathi S, Zhu B, Adams LT, Rainbow DB, et al. Blockade of the programmed death-1 (PD1) pathway undermines potent genetic protection from type 1 diabetes. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89561.
23. Fife BT, Guleria I, Gubbels Bupp M, Eagar TN, Tang Q, Bour-Jordan H, et al. Insulin-induced remission in new-onset NOD mice is maintained by the PD-1-PD-L1 pathway. *J Exp Med*. 27 nov 2006;203(12):2737-47.
24. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 17 avr 2006;203(4):883-95.
25. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. juin 2015;180(3):452-7.
26. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*. 19 juin 2013;309(23):2473-9.

27. Lowe JR, Perry DJ, Salama AKS, Mathews CE, Moss LG, Hanks BA. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:89.
28. Matsuura N, Koh G, Konishi C, Minamino S, Takahara Y, Harada H, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC. *Cancer Immunol Immunother*. 11 juill 2018;
29. Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, Imai K, Ohashi K, Ishibashi M, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. mai 2017;12(5):e41-3.
30. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Ozeki Y, Ando H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig*. nov 2016;7(6):915-8.
31. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. sept 2015;38(9):e137-138.
32. Préau Y, Valéro R, Béliard S. Le diabète fulminant, un effet secondaire grave des anticorps anti-PD1 : à propos de quatre cas survenus en cours de traitement pour mélanome. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2016;10(5):434-7.
33. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother*. juin 2015;64(6):765-7.
34. Marchand L, Thivolet A, Saintigny P, Fabien N, Vouillarmet J, Thivolet C. Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies and the Pancreas: A Diabetic Storm Ahead? *Diabetes Care*. mars 2018;41(3):638-9.
35. Marchand L, Thivolet A, Dalle S, Chikh K, Reffet S, Vouillarmet J, et al. Diabetes mellitus induced by PD-1 and PD-L1 inhibitors: description of pancreatic endocrine and exocrine phenotype. *Acta Diabetol*. 4 oct 2018;
36. Omodaka T, Kiniwa Y, Sato Y, Suwa M, Sato M, Yamaguchi T, et al. Type 1 diabetes in a melanoma patient treated with ipilimumab after nivolumab. *J Dermatol*. oct 2018;45(10):e289-90.
37. Lee S, Morgan A, Shah S, Ebeling PR. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018.
38. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1 nov 1997;350(9087):1288-93.

39. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother.* janv 2017;66(1):25-32.
40. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* déc 2011;11(6):533-42.
41. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* déc 2017;10(3):897-909.
42. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* avr 2008;57(4):1084-92.
43. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2016;22(4):886-94.
44. Aleksova J, Lau PKH, Soldatos G, McArthur G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep.* 23 nov 2016;2016.
45. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
46. Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, Koelblinger P. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(5):524-5.
47. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2017;5:40.
48. Li L, Masood A, Bari S, Yavuz S, Grosbach AB. Autoimmune Diabetes and Thyroiditis Complicating Treatment with Nivolumab. *Case Rep Oncol.* avr 2017;10(1):230-4.
49. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyz A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(7):832-8.
50. Riveline J-P, Hanaire H. Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique. 2017;5.
51. Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, Ikegami H, Yamamoto Y, Kumahara Y, et al. Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control. *Diabetes.* janv 1988;37(1):81-8.

52. Tzoulis P, Corbett RW, Ponnampalam S, Baker E, Heaton D, Doulgeraki T, et al. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018.
53. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ.* 7 juill 2011;343:d3805.
54. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* avr 2011;34(4):795-800.
55. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* juill 2008;25(7):765-74.
56. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):224-32.
57. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 25 sept 2013;310(12):1240-7.

Vu, le Président du Jury et
Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Bertrand CARIOU
Clinique d'Endocrinologie
Maladies Métaboliques - Nutrition
CHU de NANTES

Professeur Bertrand CARIOU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LECLERC

PRENOM : Hélène

**Titre de Thèse : CARACTERISTIQUES DES DIABETES SOUS NIVOLUMAB :
RESULTATS D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE MONOCENTRIQUE**

RESUME

Les anti-PD1 sont des immunothérapies innovantes utilisées dans le traitement des cancers à partir de 2014. Leurs bénéfices dans le contrôle tumoral sont impressionnants mais nous observons des effets secondaires inhabituels, notamment en endocrinologie.

Nous nous sommes intéressés aux cas de diabètes sous Nivolumab dans la région du CHU de Nantes.

Nous avons réalisé que sur la période de 2014 à 2017 la majorité des patients diabétiques connus n'avait pas présenté de déséquilibre hyperglycémique majeur de leur diabète suite à l'introduction de Nivolumab, sauf lorsqu'une corticothérapie était associée. Nous avons pu souligner par contre une prévalence importante du déséquilibre sur le mode hypoglycémique mais pour la plupart en lien avec une hypoalbuminémie associée.

L'apparition d'un diabète (ou l'aggravation d'un diabète préexistant) touche donc une petite partie des patients traités par Nivolumab : prévalence de 0.5%. Nos cas décrits ici se caractérisent fréquemment par une insulino dépendance qui survient de manière brutale qui rappelle le diabète fulminant, avec une médiane d'apparition à partir de la 5^{ème} cure. L'association avec une autre pathologie auto-immune était fréquente. Ces données étaient concordantes avec celles de la littérature.

Le suivi de ces patients a permis de mettre en évidence une tendance à la variabilité glycémique qui reste néanmoins difficile à associer de manière certaine à l'immunothérapie en raison de facteurs confondants.

MOTS-CLES

DIABETE, DIABETE FULMINANT, IMMUNOTHERAPIE ANTI-PD1, NIVOLUMAB, HYPOGLYCEMIES, INSTABILITE