

Diabète de type I de novo sur Pembrolizumab

Immune checkpoint inhibitor–induced diabetes mellitus

GEELHAND M.¹, COUSSEMENT G.¹, BRANDÃO M.² et MEERT A.-P.¹

¹Service de Médecine interne, Soins intensifs et Urgences oncologiques, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Service d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Une patiente de 63 ans, suivie pour une néoplasie pulmonaire traitée par Pembrolizumab, se présente aux urgences avec une acidose métabolique sévère et une hyperglycémie. Le bilan aboutit au diagnostic d'une acidocétose sur diabète de type I de novo induit par le Pembrolizumab. Au vu de l'importance grandissante des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique de certaines tumeurs solides, la connaissance de leurs effets secondaires devient un outil important pour le clinicien. Parmi les complications, il est bon de reconnaître les endocrinopathies induites, les atteintes les plus fréquentes étant thyroïdiennes et hypophysaires. Bien que plus rare, le développement d'un diabète de type I de novo, comme illustré par le cas de notre patiente, est également possible. La pathologie pancréatique induite peut présenter une installation rapide avec fréquemment une présentation d'acidocétose d'emblée. L'éducation du patient aux prodromes diabétiques et à la reconnaissance des signes d'alerte, est une stratégie recommandable en plus de la surveillance glycémique à chaque visite. Le traitement de l'acidocétose et le suivi du diabète par la suite, ne diffèrent pas de la prise en charge classique.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 127-129

Doi : 10.30637/2023.22-025

Mots-clés : Pembrolizumab, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, diabetes mellitus, effets indésirables liés à l'immunité (IRAE)

ABSTRACT

A 63-year-old patient with lung cancer, treated with Pembrolizumab, presented a severe metabolic acidosis and hyperglycemia. The work-up showed ketoacidosis due to a de novo type I diabetes induced by Pembrolizumab. Given the growing importance of immunotherapies in the therapeutic arsenal of certain solid tumors, knowledge of their side effects is becoming an important tool for the clinician. Among the complications, it is good to recognize induced endocrinopathies, the most frequent attacks being thyroid and pituitary. Although rarer, the development of de novo type I diabetes, as illustrated by the case of our patient, is also possible. The induced pancreatic pathology can present a rapid onset with frequent presentation of ketoacidosis from the outset. Patient education on diabetic prodromes and recognition of warning signs is a recommended strategy in addition to glycemic monitoring at each visit. The treatment of ketoacidosis and the monitoring of diabetes thereafter do not differ from conventional care.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 127-129

Doi : 10.30637/2023.22-025

Key words : Pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors, diabetes mellitus, immune-related adverse events (IRAE)

INTRODUCTION

Au vu de l'importance grandissante des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique de certaines tumeurs solides, la connaissance de leurs effets secondaires devient un outil important pour le clinicien. Nous rapportons ici le cas d'une patiente présentant un diabète de type I induit par Pembrolizumab.

DESCRIPTION DU CAS

Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans consultant aux urgences dans un contexte de dyspnée et confusion. La patiente est suivie pour un adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules d'emblée métastatique au niveau pleural et médiastinal (PD-L1 positif à plus de 50%, présence d'une mutation *KRAS - G12V*; *EGFR*,

ALK et *ROS1* négatifs). Six cures d'immunothérapie par Pembrolizumab sont administrées mais arrêtées suite au développement d'une néphrite interstitielle d'origine médicamenteuse probable (Pembrolizumab versus Amoxicilline-acide clavulanique). Une progression locale de la maladie est mise en évidence neuf mois après l'arrêt du Pembrolizumab qui sera alors repris. Au total, la patiente a bénéficié de 20 cures d'immunothérapie, dont la dernière 20 jours avant l'admission.

Comme autres antécédents, la patiente a une hypertension artérielle non-traitée, une hypertension artérielle pulmonaire légère, une gastrite peptique et une bronchite chronique GOLD II traitée par salmétérol-fluticasone. Il existait un tabagisme estimé à 25 paquets-années, arrêté il y a 20 ans. La patiente se connaît une allergie aux produits iodés ainsi qu'à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Quatre jours après avoir reçu la seconde dose du vaccin anti-SARS-CoV-2 (Comirnaty, de Pfizer/BioNTech), la patiente est admise aux urgences via le SMUR dans un contexte de dyspnée et confusion. La famille rapporte une dégradation de l'état général depuis cinq jours, accompagnée de polyurie et polydipsie. A l'examen physique, la patiente est confuse et polypnéique (fréquence respiratoire 28/min). La fréquence cardiaque est à 95 bpm, la tension artérielle à 130/90 mmHg, la saturation en oxygène à 98% à l'air ambiant et la patiente est apyrétique. L'auscultation pulmonaire montre des râles crépitants en base gauche. Le reste de l'examen physique est sans particularité. La gazométrie artérielle montre une acidose métabolique sévère (pH 6,95, PaCO₂ 17 mmHg, PaO₂ 106 mmHg, lactate 1,7 mmol/L) et une glycémie à 847 mg/dL. La biologie met en évidence une insuffisance rénale aiguë et des corps cétoniques sont présents lors de l'examen des urines. Le diagnostic d'acidocétose est retenu. L'acidocétose est traitée par hydratation et insuline en intraveineux. Pour une suspicion de récurrence de néphrite interstitielle, des corticoïdes sont administrés. La patiente s'est rapidement améliorée et a pu être transférée en salle pour poursuivre la prise en charge du diabète.

Face au tableau clinique, la démarche étiologique s'est centrée sur une mise au point d'endocrinopathie. Un diabète de type 2 n'était pas connu dans le dossier. L'hémoglobine glyquée est à 9,6%, le C-Peptide est effondré à 0,160 nmol/L (référence 0,370-1,470). L'anti-GAD est négatif à 2 UI/ml (<5UI/ml). La fonction thyroïdienne est normale et la fonction surrénalienne est ininterprétable au vu des corticoïdes administrés pour suspicion de complication auto-immune. Compte tenu de ces résultats, un diabète de type 1 *de novo* induit par l'immunothérapie est diagnostiqué. Au vu de cette deuxième complication immunologique, le Pembrolizumab est arrêté, malgré un bon contrôle de la maladie néoplasique au moment de l'apparition du diabète.

En raison d'une récurrence tumorale locale six mois après l'arrêt du Pembrolizumab, la patiente est traitée par radiothérapie au niveau thoracique. Le diabète est traité par un schéma insulinaire strict.

DISCUSSION

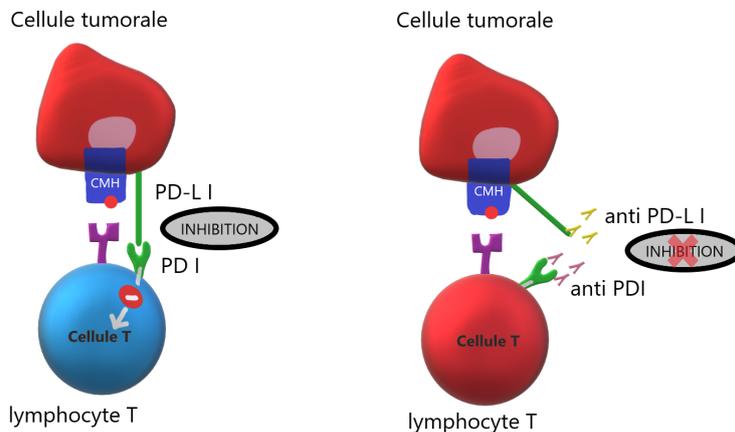
Les immunothérapies prennent de plus en plus de place dans la prise en charge des cancers solides^{4,6-9}. Leur mécanisme d'action et les effets secondaires sont différents des chimiothérapies classiques. Leur développement part du postulat que le système immunitaire présente une série de freins afin d'éviter un emballement et maintenir une tolérance au soi. Un de ces mécanismes est l'expression du ligand de PD-1 (PD-L1) qui peut également être retrouvé dans le micro-environnement tumoral. La liaison de PD-L1 avec PD-1, présent à la surface des lymphocytes T CD4+ et d'autres cellules immunitaires, a un effet suppresseur en limitant la prolifération, la sécrétion de cytokines

et la survie des cellules T CD4^{+13,7}. Ce mécanisme de tolérance est donc une brèche immunitaire exploitée par certaines tumeurs.

Le Pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 kappa) anti PD-1, cible ce mécanisme en tant que *checkpoint inhibitor* (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) (figure). Il fait partie des immunothérapies indiquées dans le traitement de plusieurs néoplasies, dont le cancer pulmonaire non à petites cellules². Parmi les effets secondaires des *checkpoint inhibitors*, les endocrinopathies peuvent toucher jusqu'à 10% des patients selon une méta-analyse reprenant 7551 patients⁶. L'atteinte la plus fréquente est thyroïdienne suivie par l'atteinte hypophysaire^{4,6}. L'incidence du diabète de type 1 varie en fonction des séries entre 0,2 et 1,9% des cas^{3,5,7}. Similairement au diabète de type 1 classique, on retrouve une chute du taux de c-peptide. Certaines séries rapportent une fréquence importante d'acidocétose (entre 67 et 85,7%) et la majorité des cas rapportés se présentent d'ailleurs sous cette forme^{3,7,8}. De plus, la rapidité d'installation des hyperglycémies semble supérieure au diabète de type 1 non-induit^{3,7}. Le Pembrolizumab et les autres *checkpoint inhibitors* peuvent également provoquer une perte de contrôle glycémique chez des patients atteints d'un diabète de type 2 bien contrôlé au préalable^{3,5,6}.

Malgré une absence de consensus, plusieurs facteurs favorisant l'apparition d'un diabète *de novo* sous immunothérapie pourraient exister: un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, un antécédent d'une autre atteinte auto-immune liée au traitement, l'association de plusieurs immunothérapies ainsi que certains variants HLA^{3,7,8,12}. Quant à un potentiel rôle de la vaccination anti-Sars-Cov-2 dans l'apparition d'une endocrinopathie sous *checkpoint inhibitor*, la littérature ne démontre pas de lien actuellement⁹. Il existe cependant un cas clinique décrivant un potentiel lien causal¹⁰. En outre, dans le cas qui nous concerne, la temporalité joue en défaveur d'une implication causale de la vaccination. Celui-ci fut administré quatre jours avant l'acidocétose et lors de son hospitalisation la patiente présentait une hémoglobine glyquée élevée orientant vers un processus moins aigu.

Les recommandations américaine et européenne suggèrent une gestion de l'acidocétose selon les protocoles habituels^{6,11}. En cas de présentation moins aiguë, en présence de cétose et/ou d'hyperglycémie, une suspension de l'immunothérapie le temps d'un retour à un contrôle glycémique est recommandée, mais il est possible de reprendre l'immunothérapie ultérieurement. En outre, une prise en charge en endocrinologie avec une éducation au diabète et la mise en place d'une insulinothérapie adéquate sont à prévoir^{6-8,11}. Dans le traitement d'urgence des atteintes immunes, les corticostéroïdes ont une place de choix. Toutefois, dans ce cadre précis, ceux-ci n'ont pas montré de bénéfice, l'atteinte pancréatique étant irréversible^{3,7,8}.



L'activation des lymphocytes est dépendante de plusieurs signaux régulateurs, le premier étant la liaison au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Certains de ces signaux ayant une activité stimulante d'autres inhibitrice. Le récepteur inhibiteur programmed death 1 (PD-1) est exprimé par les cellules T et a une action de régulation négative sur les cellules T quand il se lie à PD-L1 et PD-L2 principalement exprimés dans le tissu inflammatoire ou le micro environnement tumoral. L'utilisation d'anticorps bloquant le couple PD-1/PDL-1 résulte en une activation des cellules T avec une spécificité pour la cellule cancéreuse.

CONCLUSION

La surveillance glycémique sous Pembrolizumab semble importante pour les patients sans et avec diabète à l'initiation du traitement^{6,11}. Au vu de l'installation rapide de la pathologie, une éducation du patient aux symptômes typiques (comme la polyurie et polydipsie) pourrait s'avérer être un outil précieux dans la prise en charge anticipée des effets secondaires^{7,8}, surtout si le patient a déjà subi d'autres effets secondaires de type auto-immun auparavant.

Conflits d'intérêt : aucun.

BIBLIOGRAPHIE

- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-9.
- European Medicines Agency: EMA/237774/2021- (Consulté le 10/02/2022) Keytruda, Pembrolizumab, 2021 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000591.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE *et al.* Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
- Food and Drug Administration Web site, (Consulté le 10/02/2022) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda>
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-126 Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40(3):315.
- Zand Irani A, Almuwais A, Gibbons H. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus with pembrolizumab. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e245846.
- Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3144-54.
- Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):581-3.
- Makiguchi T, Fukushima T, Tanaka H, Taima K, Takayasu S, Tasaka S. Diabetic ketoacidosis shortly after COVID-19 vaccination in a non-small-cell lung cancer patient receiving combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: A case report. *Thorac Cancer.* 2022;13(8):1220-3.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J *et al.* ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
- Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, Roblot P, Puyade M, Martin M. Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):955.

Travail reçu le 25 février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} avril 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. GEELHAND

Institut Jules Bordet

Service de Médecine interne

Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles

E-mail : marie.geelhand.de.merxem@ulb.be