

**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA**  
**SANTÉ**

**ANNÉE : 2023**

**N° : 172**

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Diplôme d'État**  
**Mention Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition**

**PAR**  
**Pauline PELTE**  
**Née le 10 décembre 1996 à SARREBOURG**

**Hypophysite immuno-induite : une étude rétrospective monocentrique**  
**d'une cohorte strasbourgeoise de 33 cas**

**Président de thèse : Professeur Bernard GOICHOT**  
**Directeur de thèse : Docteur Thibault BAHOUGNE**

# Liste des professeurs et des maîtres de conférences de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Science de la Santé



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022  
Année universitaire 2022-2023

Président de l'Université	M. DENEKEN Michel
Doyen de la Faculté	M. SIBILIA Jean
Première Vice Doyenne de la Faculté	Mme CHARLOUX Anne
Doyens honoraires :	(1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
	(1989-1994) M. VINCENDON Guy
	(1994-2001) M. GERLINGER Pierre
	(2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
Chargé de mission auprès du Doyen	M. VICENTE Gilbert
Responsable Administratif	M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX  
UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M.  
GALY Michaël

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL

Jean- Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM S Immunologie biologique  
DOLLFUS H Génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>

ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRDNE - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation	53.02 Chirurgie générale

		- Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico- chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillessement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie

MARK Manuel	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie- Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio- vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico- chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU- SMUR	48.01 Anesthésiologie-Réanimation

		- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)



SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH- BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA- Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes

VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)  
 Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

#### B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie- Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)

BLONDET Cyrille	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Imagerie</li> <li>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS</li> </ul>	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme BRU Valérie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS</li> <li>• Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Imagerie</li> <li>- Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS</li> </ul>	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Imagerie</li> <li>- Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC</li> </ul>	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête-Cou</li> <li>- Service de Neurochirurgie / HP</li> </ul>	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC</li> </ul>	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Imagerie</li> <li>- UF6237 - Imagerie Préclinique / HP</li> </ul>	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire</li> <li>- Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC</li> </ul>	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC</li> </ul>	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou - CETD</li> <li>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC</li> </ul>	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC</li> </ul>	46.03 Médecine Légale et droit de la santé

• Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine			
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

LECOINTRE Lise		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie-Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil</li> </ul>	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil</li> </ul>	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC</li> </ul>	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim</li> </ul>	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC</li> </ul>	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC</li> </ul>	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Imagerie</li> <li>- Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS</li> </ul>	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC</li> </ul>	49.01 Neurologie

Mme SABOU Alina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04 Génétique
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS* Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
SCHRAMM Frédéric	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)</li> <li>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
TALHA Samy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim</li> </ul>	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil</li> </ul>	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC</li> </ul>	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONA  
Christian  
P0166

Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS)  
Institut d'Anatomie Pathologique

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

#### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire  
 Pr Ass. GRIES Jean-Luc  
 Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne  
 Pr Ass. GUILLOU Philippe  
 Pr Ass. HILD Philippe  
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

#### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette

Dr LORENZO Mathieu

#### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
 Dr GIACOMINI Antoine  
 Dr HOLLANDER David  
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
 Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP</li> </ul>
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU</li> </ul>

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)** BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
  - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
  - ROUL Gérald (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)



- o *pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)*  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

## **F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)**

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## **F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KREMER Michel / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67 **HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)** :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**ICANS** - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette – 67200 Strasbourg – Tél. : 03 68 76 67 67

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES,  
TECHNIQUES ET SANTÉ, DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER,  
NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

(Version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Remerciements

J'adresse mes plus respectueux remerciements à mon directeur de thèse, Docteur Thibault BAHOUGNE, qui a su diriger mon travail avec rigueur, à son aide précieuse et sa disponibilité. Son expérience et ses observations avisées m'ont été primordiales dans la réussite de ce présent travail.

Toute ma reconnaissance au Professeur Bernard GOICHOT, de l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, à son expertise et sa bienveillance.

Je souhaite remercier également les membres du jury de thèse, Professeur COLLONGUES, Docteur BALTZINGER et Docteur BARTHELEMY, qui ont volontiers accepté de faire partie de ce jury et qui se sont rendus disponibles pour ce jour important.

Un grand merci à ma famille, à mes parents Jean-Pierre et Chantal, à ma grande sœur Alison, à mon grand-père, Robert dit Pierre ou « Pierrot », ma défunte grand-mère Irène, ma tante Thérèse et mon oncle Patrick qui m'ont soutenue toutes ces années et qui ont toujours cru en moi. Leur générosité et leur bienveillance ont été un exemple pour moi.

Je tiens à remercier particulièrement mon compagnon, Aurélien, qui n'a jamais douté en ma réussite. A sa patience pendant toutes ces années, à son soutien moral. Merci d'avoir pris soin de moi.

Merci à mes beaux-parents, Michèle et Sylvain, qui m'ont épaulée ces dernières années, en qui j'ai toujours pu compter et qui ont constamment été de bon conseil.

J'exprime ma gratitude à mon cher ami Thibaut qui m'a aidée dans ce travail, à la réalisation des analyses statistiques.

A mes amies de toujours, Valentine, Coline, Gwennaëlle et Meriem, et mes amis plus récents, Thibaut et Louise qui ont été une épaule quand il le fallait.

Je remercie ma deuxième maman Viviane, partie trop tôt, pour sa joie de vivre, sa force et son indépendance qui m'ont toujours impressionnée.

A mes co-internes, Cédric, Ariane, Grégoire, Guillaume, Lucie, Sophia, Marine et Ombeline qui ont su me supporter tous les jours. Merci pour leur entraide dans les moments difficiles.

Un grand merci également à Docteur Elsa FASCIGLIONE, qui a toujours su me guider et me rassurer quand il le fallait.

# Table des matières

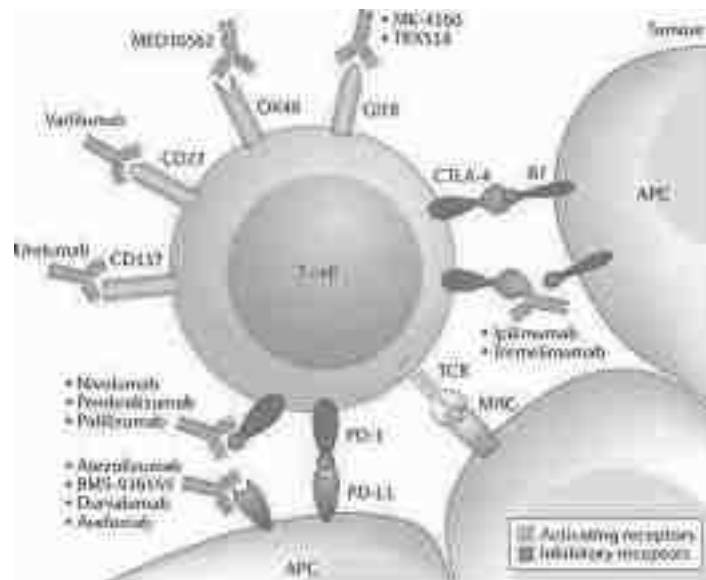
<b>Introduction.....</b>	<b>24</b>
<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>30</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>36</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>53</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>70</b>

## Table des illustrations

Tableau 1 Caractéristiques de la population.....	37
Tableau 2 Principaux résultats.....	42
Tableau 3 Récupération des déficits antéhypophysaires .....	48
Tableau 4 Comparaison des différentes études.....	65
Figure 1 Mécanismes d'action des immunothérapies .....	24
Figure 2 Expression ectopique de la protéine CTLA-4 par le tissu hypophysaire .....	25
Figure 3 Effets secondaires endocriniens des immunothérapies.....	26
Figure 4 Bilan biologique avant et pendant l'immunothérapie .....	28
Figure 5 Conduite à tenir devant une suspicion d'hypophysite induite par l'immunothérapie ...	29
Figure 6 Diagramme de flux de la population .....	36
Figure 7 Age au diagnostic d'hypophysite .....	38
Figure 8 Indication de l'immunothérapie dans la population totale.....	39
Figure 9 Signes cliniques au diagnostic d'hypophysite .....	40
Figure 10 Grade de sévérité de l'hypophysite .....	40
Figure 11 Délai d'apparition des signes cliniques après le début de l'immunothérapie .....	43
Figure 12 Délai de réalisation de la première biologie évocatrice d'hypophysite après le début de l'immunothérapie .....	44
Figure 13 Déficits hypophysaires au diagnostic d'hypophysite.....	45
Figure 14 Cortisol au diagnostic d'hypophysite, en nmol/l .....	46
Figure 15 ACTH au diagnostic d'hypophysite, en pmol/l.....	47
Figure 16 Natrémie au diagnostic d'hypophysite, en mmol/l .....	48
Figure 17 Récupération des déficits anté-hypophysaires .....	49
Figure 18 Résultats de l'IRM hypophysaire.....	51
Figure 19 Thyroïdites immuno-induites .....	52

## Introduction

Le Docteur James Allison de l'université du Texas et le Professeur Tasuku Honjo de l'université de Kyoto ont reçu le prix Nobel de Médecine en 2018 pour leur « découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative ». En validant l'efficacité de l'immunothérapie, ils ont ouvert la voie à l'élaboration d'une nouvelle classe d'agents anticancéreux, les inhibiteurs du contrôle immunitaire (ICI). Les immunothérapies ont révolutionné la prise en charge oncologique des patients ces dix dernières années. Ce changement de prise en charge, avec l'utilisation en constante augmentation des inhibiteurs de checkpoints, s'est accompagné de l'apparition de complications systémiques propres à ces traitements (1). Les anticorps anti-PD-L1/PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab) et les anticorps anti-CTLA-4 (Ipilimumab) sont des anticorps monoclonaux de type IgG qui permettent de restaurer l'immunité anti-tumorale en bloquant certaines interactions moléculaires, respectivement PD-L1/PD1 et CTLA-4/B7, rétablissant ainsi la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques (*Figure 1*).



*Figure 1 Mécanismes d'action des immunothérapies*

[Extrait de *Checkpoint inhibitors and other novel immunotherapies for advanced renal cell carcinoma*, Carlo et al., *Nature Reviews urology*, 2016]



Cette levée de l'immunos tolérance induite par les cellules tumorales peut être entachée de l'émergence de manifestations auto-immunes (2).

L'hypophysite post immunothérapie est caractérisée par une inflammation de la glande d'origine iatrogène. Les cellules hypophysaires peuvent exprimer à leur surface un récepteur membranaire CTLA-4 ectopique qui, en se liant à sa cible, va entraîner d'une part une réaction d'hypersensibilité de type II médiée par l'activation du complément et d'autre part entraîner une auto-immunité par hypersensibilité de type IV (3) (Figure 2).

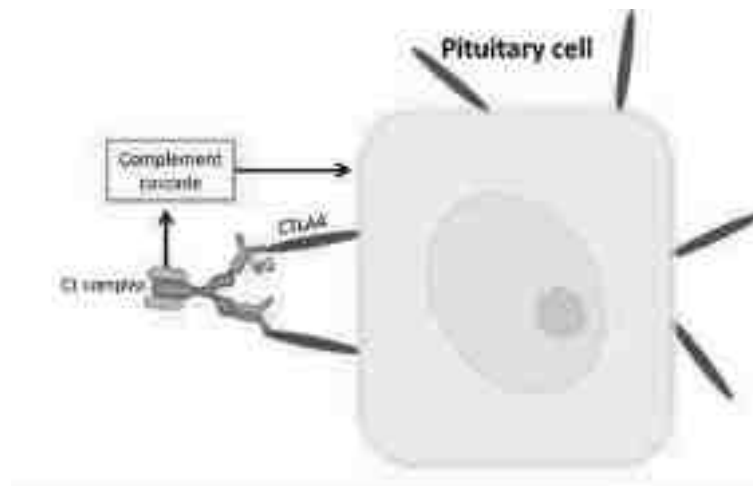


Figure 2 Expression ectopique de la protéine CTLA-4 par le tissu hypophysaire

[Extrait de Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies, Byun et al.]

Une méta-analyse de 7551 patients comportant 38 études randomisées met en évidence que l'utilisation de ces molécules est responsable d'effets endocriniens dans 10% des cas (Figure 3) (4). La thyroïdite immuno-induite est l'effet secondaire endocrinien le plus fréquemment rapporté dans cette méta-analyse, que nous pouvons retrouver jusqu'à 50% des cas dans certaines études, hors formes frustes (5). L'hypophysite est la deuxième des complications endocriniennes des immunothérapies, retrouvée jusqu'à 17% des cas (6,7), selon une relation dose dépendante marquée (8,9). Il est par ailleurs à noter la faible mortalité secondaire à un

effet toxique endocrinien après instauration d'une immunothérapie (< 4%) et l'augmentation significative de la survie médiane à 5 ans apportée par ces traitements (10).

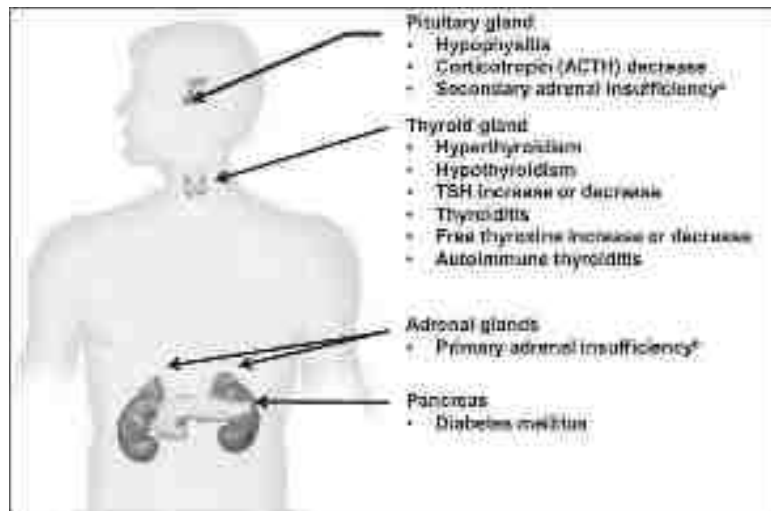


Figure 3 Effets secondaires endocriniens des immunothérapies

[Extrait de *Examen du traitement du cancer*, Sznol et al., 2017].

La prévalence des hypophysites post immunothérapie est très hétérogène dans la littérature, pouvant varier en fonction du type d'immunothérapie, des doses administrées, des modalités de diagnostic étiologique ou de dépistage. L'hypophysite est plus fréquemment retrouvée en cas de traitement par anticorps anti-CTLA-4 (4 à 20%) ou en cas d'association avec les anticorps anti-PD-L1/PD1 (jusqu'à 8%) (11). Certaines études ont retrouvé une corrélation entre la prévalence de l'hypophysite et la dose d'immunothérapie administrée pour les anticorps anti-CTLA-4 (12). La prévalence peut varier également en fonction de l'existence d'un diagnostic étiologique adapté ; un déficit en cortisol ne peut être considéré comme périphérique ou central uniquement si un dosage de l'ACTH est réalisé au moment ou dans les suites du diagnostic.

Le diagnostic d'hypophysite est difficile et bien souvent présomptif compte tenu du manque de spécificité de ses manifestations cliniques (asthénie, anorexie, amaigrissement, troubles digestifs), biologiques (hyponatrémie, déficit d'au moins une lignée hypophysaire) et radiologiques (hypophyse « ballonnée » à l'IRM hypophysaire), à l'origine d'un retard

diagnostic et de prise en charge avec ses répercussions potentiellement graves voire fatales. Le délai de survenue de l'hypophysite serait variable selon la molécule utilisée, plus précoce en cas de traitements par anticorps anti-CTLA-4 seuls et en cas de combinaison de plusieurs immunothérapies (anticorps anti-PD-L1/PD1 et anticorps anti-CTLA-4).

La Société Française d'Endocrinologie (SFE) a émis des recommandations en 2018 à partir d'un avis d'experts (11) étant donné l'utilisation de plus en plus fréquente des immunothérapies anticancéreuses, non dénuées d'effets secondaires, afin que les professionnels prescripteurs puissent dépister précocement, prendre en charge et surveiller l'apparition de ces effets. Dans ces recommandations, les experts conseillent de réaliser un bilan hormonal avant l'initiation de l'immunothérapie afin de s'assurer de l'absence d'anomalie hormonale avant le traitement mais aussi de suivre l'évolution des paramètres hormonaux au cours du traitement. Ils nous rendent attentifs sur le fait que la survenue d'endocrinopathies est majoritairement retrouvée dans les premiers mois suivant l'initiation de l'immunothérapie et qu'il convient donc de réaliser une surveillance rapprochée du bilan hormonal les six premiers mois de traitement. Les six mois suivants, la surveillance est à poursuivre mais de façon plus espacée. Au-delà d'une année, l'incidence de survenue d'une endocrinopathie devient nettement plus faible même si certains cas ont été décrits plusieurs années après l'initiation du traitement (1). C'est pourquoi il est important de maintenir une surveillance clinique (au minimum) au long cours des patients ayant été traités par immunothérapies (*Figure 4*).

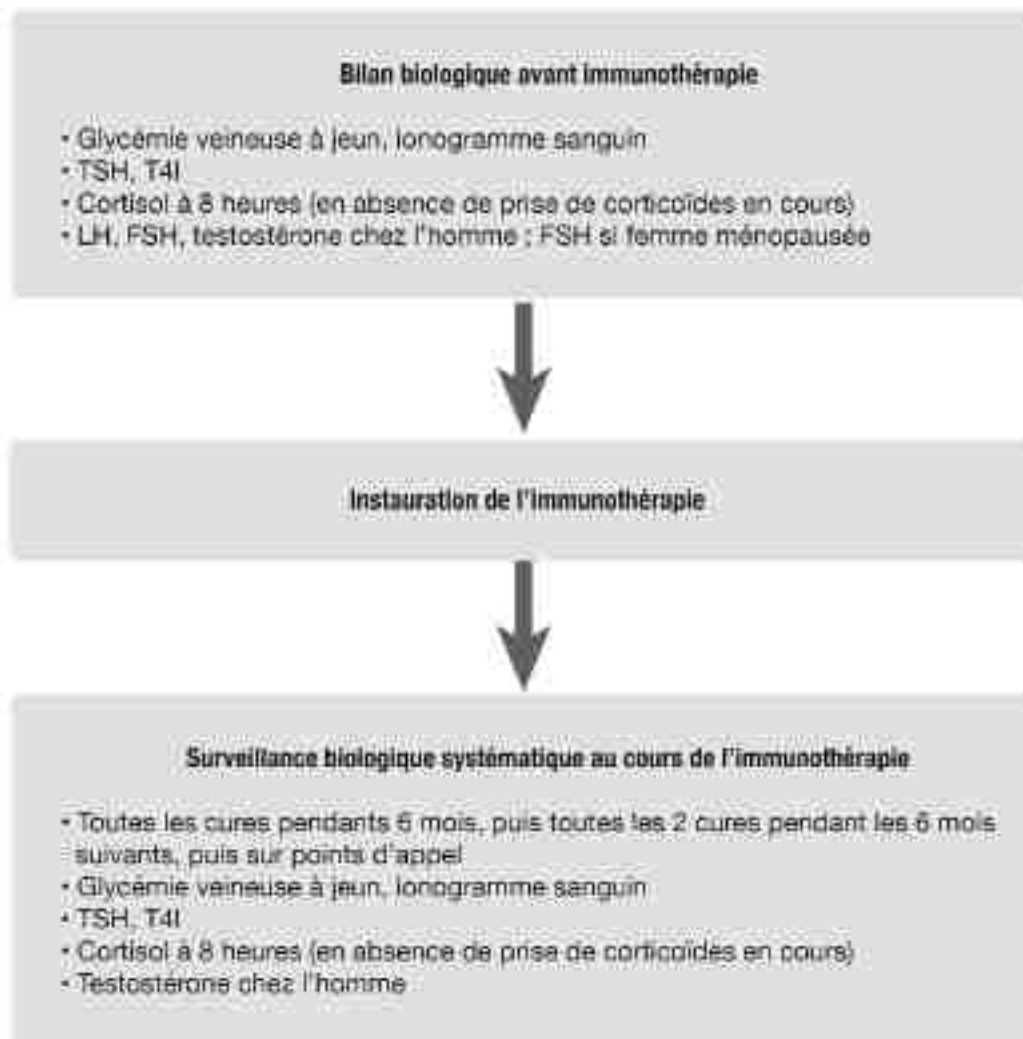


Figure 4 Bilan biologique avant et pendant l'immunothérapie, en l'absence d'effet secondaire endocrinien  
[Extrait de *Endocrinopathies induites par l'immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société Française d'Endocrinologie, Castinetti, et al., mai 2019.*]

La *Figure 5* ci-dessous, extraite des recommandations de la Société Française d'Endocrinologie de 2018 (11), résume la conduite à tenir en cas de suspicion d'hypophysite secondaire à l'immunothérapie.

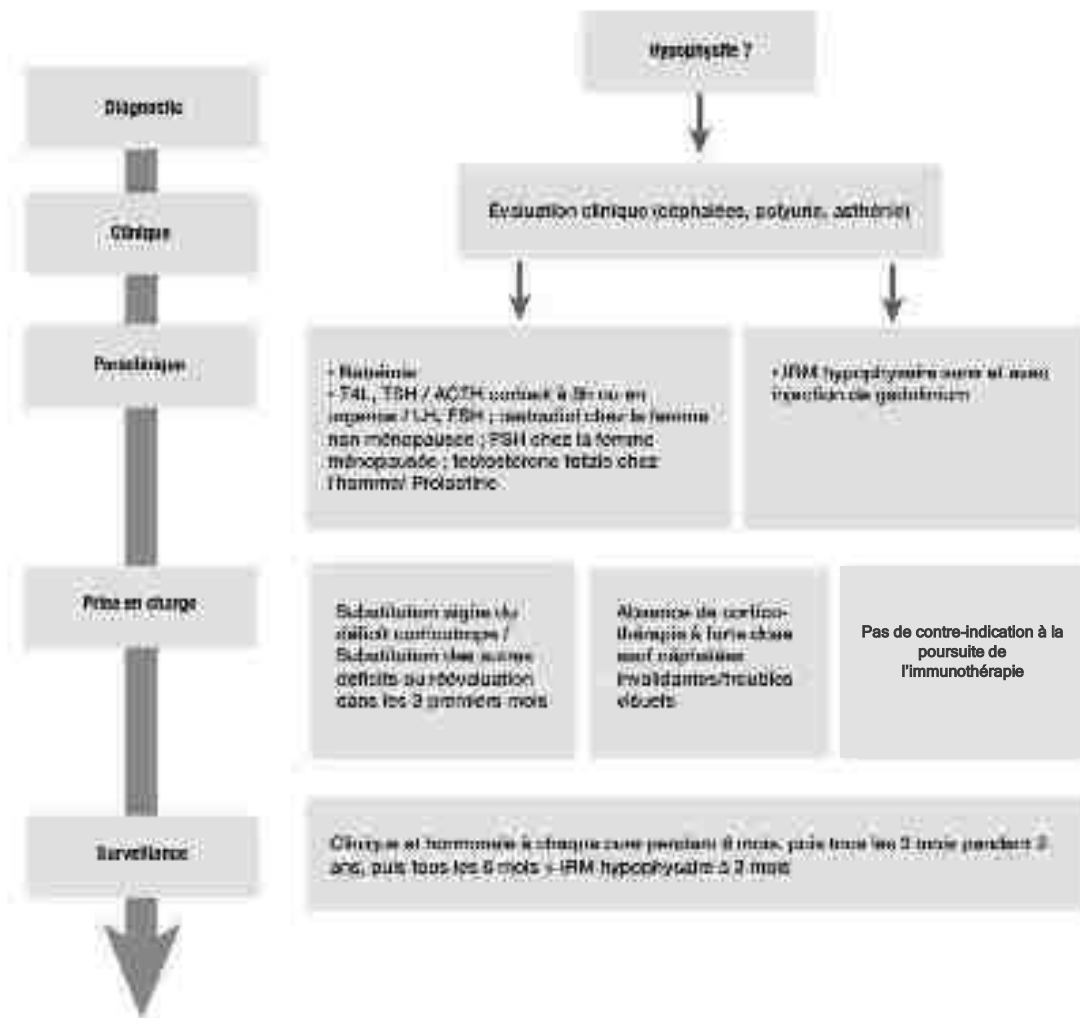


Figure 5 Conduite à tenir devant une suspicion d'hypophysite induite par l'immunothérapie

[Extrait de *Endocrinopathies induites par l'immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société Française d'Endocrinologie*, Castinetti, et al., mai 2019.]

L'objet de cette étude est d'évaluer rétrospectivement le délai diagnostique clinique, biologique et radiologique des hypophysites post-immunothérapies anti-cancéreuses ainsi que l'éventuelle récupération de certains axes hypophysaires à distance de l'hypophysite. Nous comparerons également les patients traités uniquement par anticorps anti-PD-L1/PD1 et les patients ayant reçu une combinaison d'anticorps anti-PD-L1/PD1 et d'anticorps anti-CTLA-4.

## Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective observationnelle monocentrique menée dans le service d'endocrinologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le recueil de données a été réalisé à partir de dossiers médicaux disponibles dans le logiciel DxCare® (Medasys) des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (observations, courriers médicaux, comptes rendus d'imagerie et résultats de biologie) et de l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS), rapportant les signes cliniques d'insuffisance hypophysaire (céphalées, asthénie, troubles digestifs...) ainsi que les examens d'imagerie et de biologie évocateurs d'hypophysite.

L'étude a été menée sur une cohorte de 33 patients, tous traités par immunothérapie anticancéreuse et ayant développé une hypophysite post immunothérapie. Cette étude a été menée sur une période de 10 ans, d'avril 2013 à mars 2023. Tous les patients de plus de 18 ans ayant présenté une hypophysite post-immunothérapie entre avril 2013 et mars 2023 ont été inclus, à l'exception des patients présentant de potentiels facteurs confondants à savoir une radiothérapie cérébrale, la présence de métastases hypophysaires et un antécédent de traitement par corticothérapie au diagnostic. Concernant l'antécédent de traitement par corticothérapie, seuls étaient acceptés les patients traités par une dose inférieure à 7,5 mg de prednisolone ou équivalent pendant moins de 3 semaines consécutives ou la présence d'un taux de cortisol normal dans les suites de l'arrêt de la corticothérapie.

Les caractéristiques des patients ont été recueillies telles que l'âge au diagnostic d'hypophysite post immunothérapie, le sexe, le type d'immunothérapie et ses indications, les éventuelles combinaisons d'immunothérapie, les signes cliniques évocateurs, le délai d'apparition des signes cliniques d'hypophysite après la première cure d'immunothérapie, le délai de réalisation de la biologie évocatrice d'hypophysite après la première cure d'immunothérapie, les différents

dosages hormonaux au moment du diagnostic, les éventuels facteurs confondants, le délai de réalisation de l'IRM hypophysaire après l'apparition des signes cliniques d'hypophysite et après la première cure d'immunothérapie ainsi que les résultats de ces IRM hypophysaires. Nous avons également recherché une éventuelle récupération des différents axes hypophysaires ainsi que le délai de récupération suite au diagnostic d'hypophysite.

Le but de notre étude est d'observer le retard diagnostique de l'hypophysite post immunothérapie en se basant sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Enfin nous comparerons les données des patients traités par simple immunothérapie (anticorps anti-PD-L1/PD1) avec les données des patients traités par une combinaison d'immunothérapies (anticorps anti-PD-L1/PD1 et anticorps anti-CTLA-4).

### **Analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel en ligne [stats.pvalue.io](https://stats.pvalue.io).

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane  $\pm$  écart type avec les valeurs minimales et les valeurs maximales recensées. Nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann Whitney pour comparer les variables quantitatives en raison d'une distribution non normale des variables et d'un faible effectif de patient. Concernant les variables qualitatives, nous avons opté pour un test de Fisher, test plus approprié pour la comparaison de groupes de faibles effectifs.

### Définitions :

L'hypophysite est caractérisée par une infiltration de cellules pro-inflammatoires responsable d'une inflammation de la glande pituitaire aussi appelée hypophyse. Le diagnostic d'hypophysite était posé en cas d'atteinte d'un ou plusieurs axes antéhypophysaires.

L'évaluation biologique hormonale est basée sur les définitions suivantes :

- L'insuffisance corticotrope était retenue devant un cortisol bas, inférieur à 138 nmol/l (< 50 µg/l) avec une ACTH normale ou inférieure à la norme du laboratoire, souvent déterminée à 13,2 pmol/l), ou un cortisol intermédiaire entre 138 nmol/l (50 µg/l) et 400 nmol/l (145 µg/l) avec un test au Synacthène® négatif (cortisol < 400 nmol/l soit < 145 µg/l après Synacthène®).
- L'insuffisance thyroïdienne était définie par un dosage de la TSH dans les normes du laboratoire ou à un taux inférieur aux normes du laboratoire associé à une T4 libre inférieure aux normes du laboratoire, donc une TSH normale ou basse associée à un ratio T4 libre/ norme inférieure du laboratoire <1.
- L'insuffisance gonadotrope était retenue chez l'homme devant une testostérone basse, inférieure aux normes du laboratoire, associée à une LH (et une FSH) normale(s) ou basse(s). Chez la femme ménopausée, l'insuffisance gonadotrope était définie par un œstradiol bas, inférieur aux normes du laboratoire, associé à une FSH inférieure à 40 Ui/l selon les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) de 2022 (Item 124, CEEDMM, août 2022). Chez la femme non ménopausée et sans contraception hormonale, l'insuffisance gonadotrope était retenue devant une aménorrhée et un œstradiol bas, inférieur aux normes du laboratoire, associé à une FSH (et une LH) basse(s), inférieure(s) aux normes du laboratoire selon la période du cycle



menstruel. Chez la femme non ménopausée prenant une contraception hormonale, l'axe gonadotrope était non interprétable.

- Concernant l'axe lactotrope, une insuffisance lactotrope était définie par un taux de prolactine inférieur aux normes du laboratoire et un excès de sécrétion par un taux de prolactine supérieur aux normes du laboratoire.
- L'insuffisance somatotrope était portée devant un taux d'IGF-1 inférieur aux normes du laboratoire mais il est important de rappeler que l'insuffisance somatotrope ne peut être exclue catégoriquement qu'après la réalisation d'un test d'hypoglycémie insulinique et qu'étant donné le contexte oncologique des patients de cette étude (dénutrition, insuffisance d'organes...), l'IGF-1 peut être diminuée sans pour autant qu'il existe une réelle insuffisance somatotrope.

L'évaluation morphologique par IRM hypophysaire tenait compte de la forme de l'hypophyse à savoir le caractère symétrique, la « ballonnisation » ou élargissement et la convexité de la glande, un épaississement de la tige pituitaire, une extension suprasellaire et le caractère vide de la selle turcique. Elle tenait également compte de son rehaussement homogène ou non après injection de gadolinium et une perte de signal spontané de la post-hypophyse.

Le délai diagnostique clinique correspond au délai entre le début de l'immunothérapie et l'apparition des premiers signes cliniques d'hypophysite.

Le délai diagnostique biologique correspond quant à lui au délai entre la première cure d'immunothérapie et la réalisation de la première biologie évocatrice d'hypophysite (critère le plus souvent retenu pour définir une hypophysite).

Le délai diagnostique radiologique est défini comme le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques d'hypophysite et la réalisation de l'IRM hypophysaire.

Les grades de sévérité de l'hypophysite sont définis par les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0 de 2017.

- Le grade 1 est défini par un patient asymptomatique ou présentant de légers symptômes, le diagnostic est fait à l'examen clinique uniquement et il n'y a pas de nécessité d'introduction d'une thérapeutique.
- Le grade 2 est défini par un patient présentant des symptômes modérés nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif et interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- Le grade 3 s'applique à un patient présentant des symptômes d'intensité sévère ou médicalement significatifs mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital. Il y a indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation. Ces symptômes sont invalidants et interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Le grade 4 correspond à une mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge médicale en urgence.
- Le grade 5 correspond quant à lui au décès du patient.

L'hypotension artérielle est déterminée dans cette étude par une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 60 mmHg.

La guérison partielle de l'hypophysite était définie par la récupération d'au moins un déficit anté-hypophysaire et la guérison complète par une récupération de l'ensemble des déficits anté-hypophysaires.

Le diabète immuno-induit est caractérisé ici par la découverte brutale d'un diabète dans les suites d'une immunothérapie associée au diagnostic à des signes d'hyperglycémie (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement, asthénie) et des signes d'insulinopénie (cétose ou acido-cétose) et éventuellement à la positivité des anticorps du diabète de type 1 (anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-îlots et anti-ZnT8).

La thyroïdite immuno-induite correspond dans sa forme d'hypothyroïdie vraie, à l'association de signes cliniques et d'une TSH augmentée, supérieure aux normes du laboratoire, avec une T4 libre inférieure aux normes du laboratoire. La forme hyperthyroïdie de la thyroïdite est définie par l'association de signes cliniques et d'une TSH basse, inférieure aux normes du laboratoire, et une T4 libre dans les normes du laboratoire dans sa forme fruste ou à une T4 libre augmentée, supérieure aux normes du laboratoire, dans sa forme franche. La thyroïdite immuno-induite peut être biphasique avec une première phase inflammatoire (destructive-hyperthyroïdie peu ou non symptomatique) suivie d'une phase séquellaire (hypothyroïdie).

# Résultats

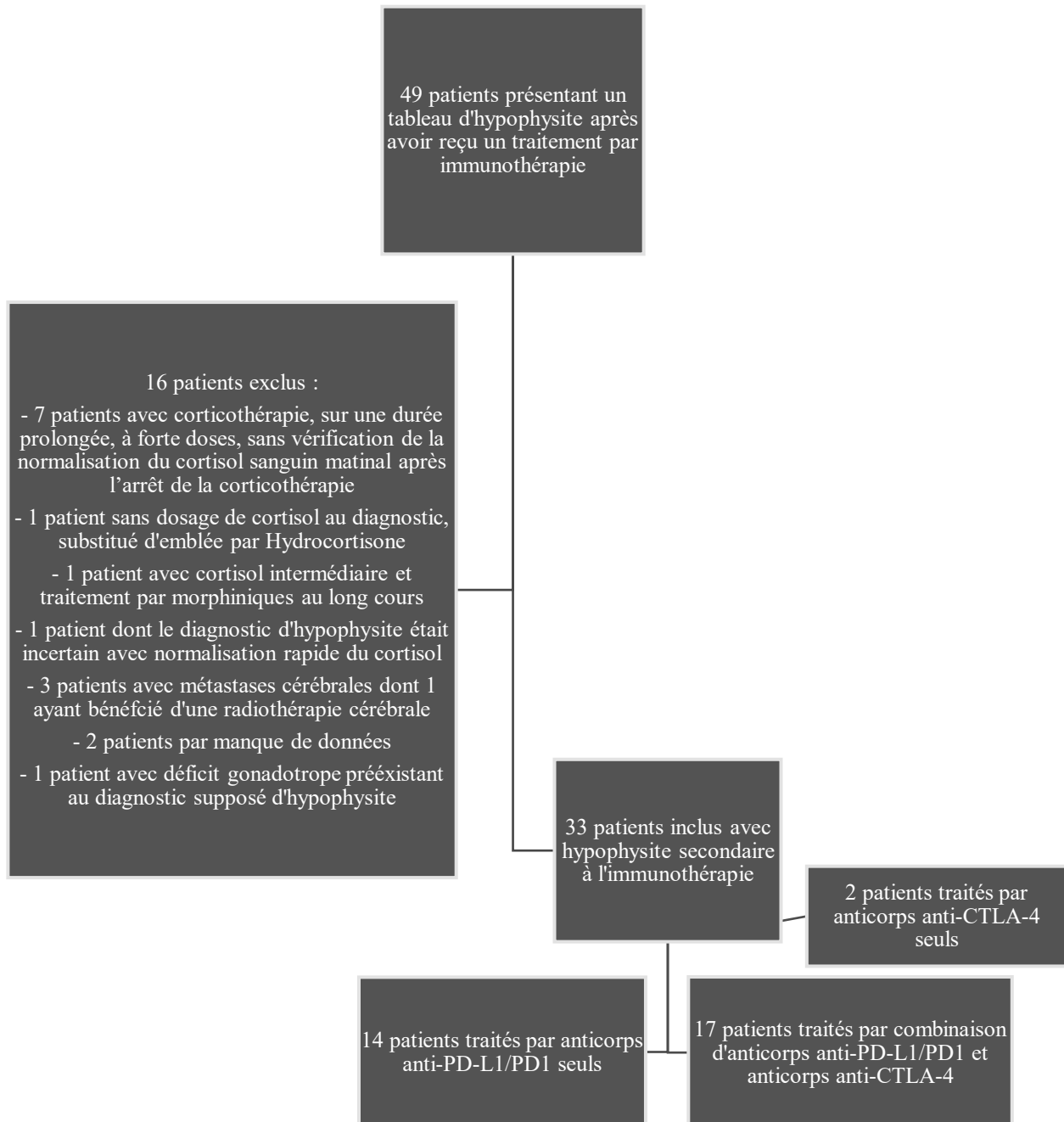


Figure 6 Diagramme de flux de la population

	Population entière (N=33)	Anti-PD-L1/PD1 seuls (N=14)	Combinaison anti-PD-L1/PD1 + anti-CTLA-4 (N=17)	Test de Fisher (p)	Test de Mann Whitney (p)
<b>Age médian au diagnostic (années)</b>	63 ± 13,23 (32-82)	66,5 ± 11,42 (47-83)	57 ± 13,31 (32-74)		0,049
<b>Sex ratio (H/F)</b>	2,3 (23/10)	2,5 (10/4)	2,4 (12/5)	1	
<b>Indication immunothérapie (% ,n)</b>					
<b>Cancer pulmonaire</b>	15,15 , n=5/33	28,57, n=4/14	5,88, n=1/17	0,148	
<b>Cancer du rein</b>	27,27, n= 9/33	28,57, n=4/14	29,41, n=5/17	1	
<b>Mélanome malin</b>	33,33, n= 11/33	7,14, n=1/14	47,06, n=8/17	0,021	
<b>Mésothéliome</b>	6,06, n= 2/33	0, n=0/14	11,76, n=2/17	0,49	
<b>Cancer de la sphère ORL</b>	6,06, n= 2/33	14,29, n=2/14	0, n=0/17	0,2	
<b>Cancer du sein</b>	6,06, n= 2/33	14,29, n=2/14	0, n=0/17	0,2	
<b>Autres (Cholangiocarcinome, sarcome de Kaposi)</b>	6,06, n= 2/33	7,14, n=1/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Type d'immunothérapie (% ,n)</b>					
<b>Anti-PD-L1/PD1</b>	42,42, n=14/33	100, n=14/14	0, n=0/17		
<b>Anti-CTLA-4</b>	6,06, n=2/33	0, n=0/14	0, n=0/17		
<b>Combinaison</b>	51,51, n=17/33	0, n=0/14	100, n=17/17		
<b>Signes cliniques au diagnostic (% ,n)</b>					
<b>Asthénie</b>	93,94, n=31/33	92,86, n=13/14	94,11, n=16/17	1	
<b>Anorexie</b>	75,76, n=25/33	71,43, n=10/14	76,47, n=13/17	1	
<b>Amaigrissement</b>	57,58, n=19/33	50, n=7/14	58,82, n=10/17	0,72	
<b>Céphalées</b>	18,18, n=6/33	7,14, n=1/14	23,53, n=4/17	0,34	
<b>Troubles visuels</b>	3,03, n=1/33	0, n=0/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Troubles digestifs</b>	57,58, n=19/33	42,86, n=6/14	70,59, n=12/17	0,12	
<b>Vomissements</b>	30,30, n=10/33	35,71, n=5/14	29,41, n=5/17	1	
<b>Diarrhées</b>	24,24, n=8/33	14,26, n=2/14	29,41, n=5/17	0,41	
<b>Hypotension artérielle</b>	15,15, n=5/33	14,26, n=2/14	17,64, n=3/17	1	
<b>Syndrome polyuro-polydipsique</b>	3,03, n=1/33	0, n=0/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Asymptomatique</b>	3,03, n=1/33	0, n=0/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Grade de toxicité (critères CTCAE v. 5.0 2017) (% ,n)</b>				0,85	
<b>Grade 1</b>	3,03, n=1/33	0, n=0/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Grade 2</b>	54,54, n=18/33	64,26, n=9/14	47,06, n=8/17	0,47	
<b>Grade 3</b>	39,39, n=13/33	35,71, n= 5/14	41,18, n=7/17	0,48	
<b>Grade 4</b>	3,03, n=1/33	0, n=0/14	5,88, n=1/17	1	
<b>Grade 5</b>	0, n=0/33	0, n=0/14	0, n=0/17		
<b>Facteurs confondants (% , n)</b>					
<b>Corticothérapie</b>	45,45, n=15/33	57,14, n=8/14	41,18, n=7/17	0,48	
<b>Morphiniques</b>	9,09, n=3/33	14,26, n=2/14	5,88, n=1/17	0,58	
<b>Radiothérapie cérébrale</b>	0, n=0/33	0, n=0/14	0, n=0/17		
<b>Métastases hypophysaires</b>	0, n=0/33	0, n=0/14	0, n=0/17		

Tableau 1 Caractéristiques de la population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique se basant sur une cohorte de 49 patients suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS), d'avril 2013 à mars 2023.

Au total, comme présenté dans le *Tableau 1* reprenant les caractéristiques principales de la population, 33 patients ont été inclus, âgés de 32 à 82 ans (âge médian  $63 \pm 13,23$  ans)(*Figure 7*). Nous avons séparé les patients ayant été traités par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls soit 14 patients (42,42%) et ceux ayant bénéficié d'une combinaison d'immunothérapies soit 17 patients (51,51%). Seulement 2 patients étaient traités par anticorps anti-CTLA-4 seuls (6,06%). L'âge médian sous anticorps anti-PD-L1/PD1 est de  $66,5 \pm 11,42$  ans et de  $57 \pm 13,31$  ans dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une combinaison ( $p < 0,05$ ). Le sex ratio hommes/femmes est de 2,3 dans la cohorte entière, 2,5 dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PDL1 seuls et 2,4 dans le groupe combinaison.

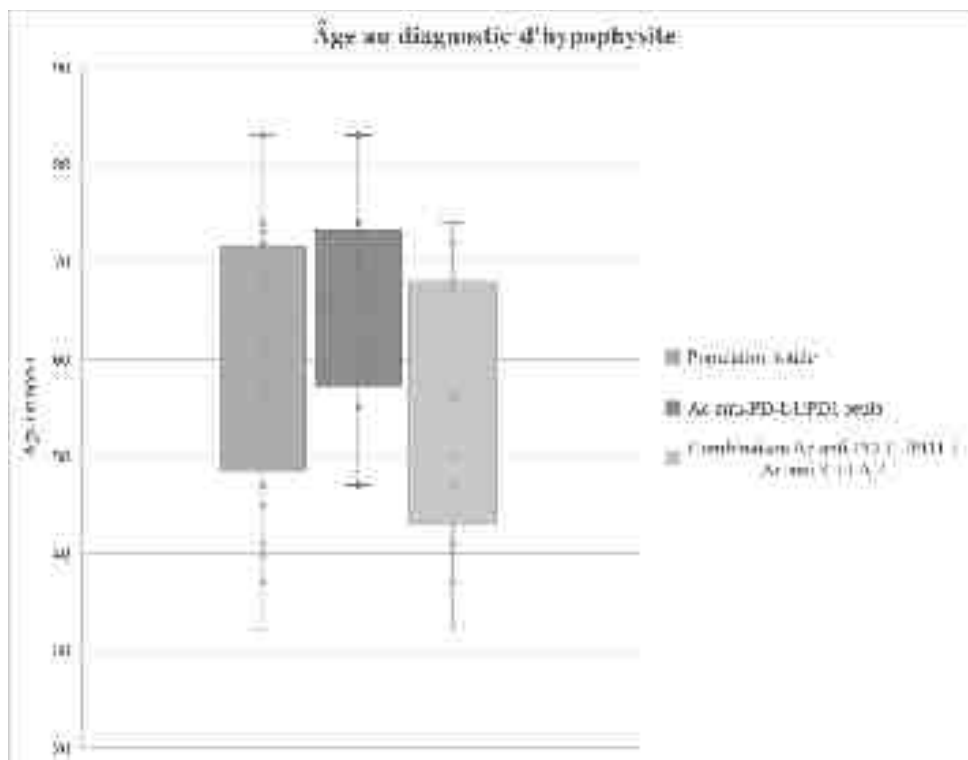
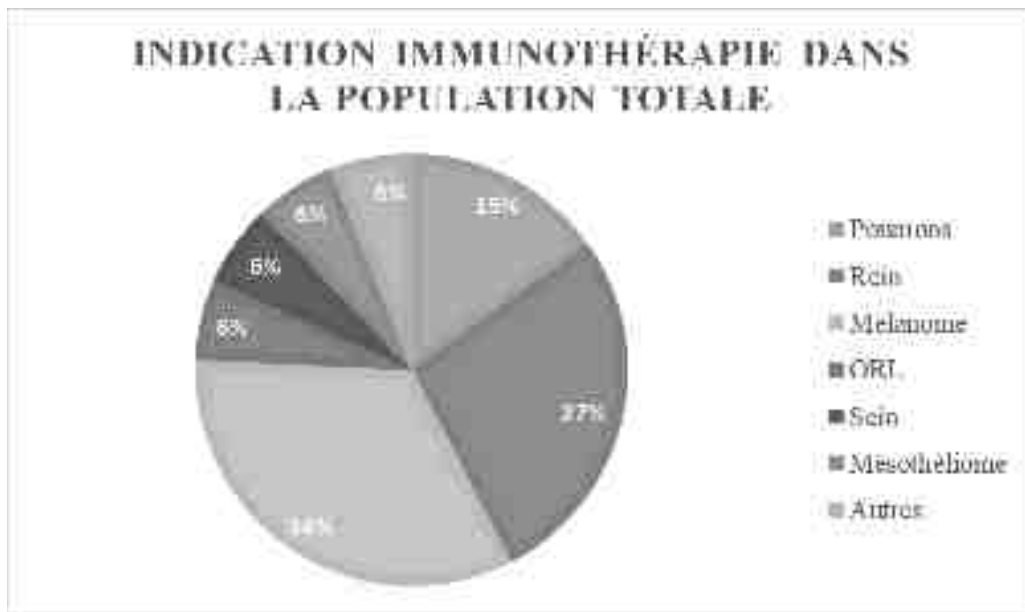


Figure 7 Age au diagnostic d'hypophysite

Sur l'ensemble de la cohorte, 5 patients étaient traités pour un cancer pulmonaire (15,15%), 9 patients pour un cancer du rein (27,27%), 11 patients pour un mélanome malin (33,33%), 2 patients pour un mésothéliome (6,06%), 2 patients pour un cancer d'origine ORL (6,06%), 2 patients pour un cancer du sein (6,06%), 1 patient pour un cholangiocarcinome et 1 patient pour un sarcome de Kaposi (*Figure 8*).



*Figure 8 Indication de l'immunothérapie dans la population totale*

### **Présentation clinique :**

Trente-et-un patients présentaient une asthénie au diagnostic (93,94%), 25 patients une anorexie (75,76%) et 19 patients un amaigrissement (57,58%), 19 patients présentaient des troubles digestifs (57,58%), 10 patients des vomissements (30,30%) et 8 patients des diarrhées (24,24%). Seulement 6 patients décrivaient des céphalées dans notre cohorte (18,18%), 5 patients avaient une hypotension artérielle au diagnostic (15,15%), 1 patient présentait un syndrome polyuro-polydipsique (3,03%) et 1 patient était asymptomatique (3,03%) (*Figure 9*). Il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes de traitements.

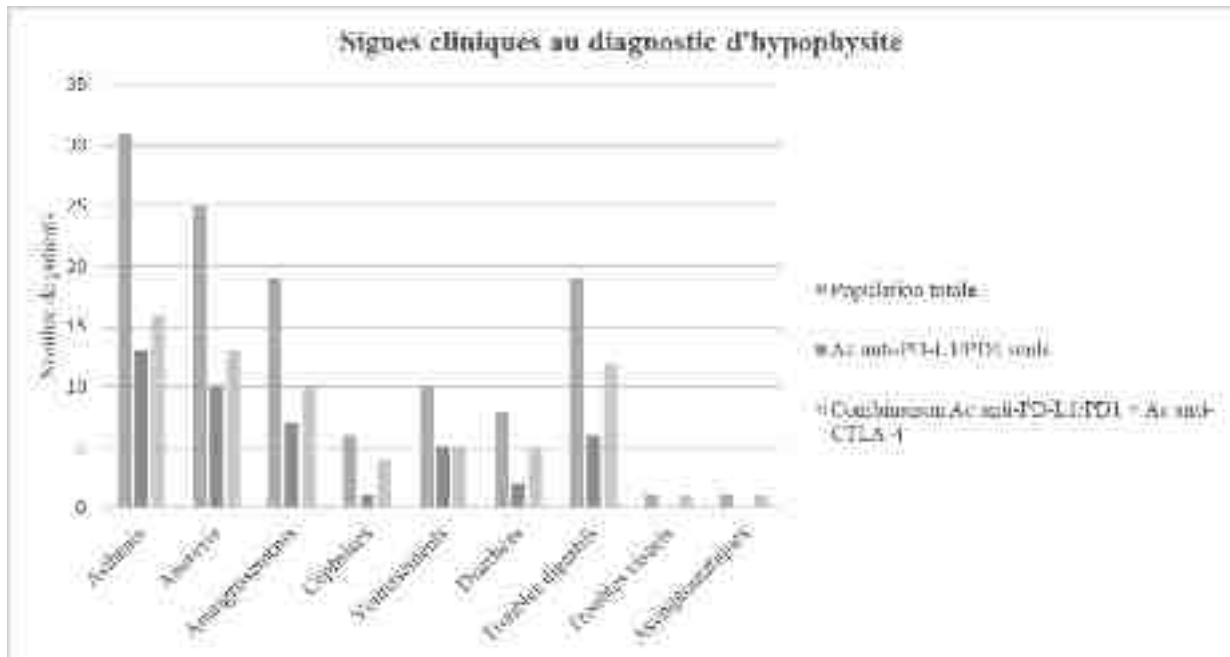


Figure 9 Signes cliniques au diagnostic d'hypophysite

Selon les critères CTCAE version 5.0 de 2017 portant sur les grades de toxicité reliés à un traitement, 42% des patients ont présenté une toxicité de grade  $\geq 3$  (n=14/33) et ont donc nécessité une hospitalisation pour la prise en charge initiale (Figure 10). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitements.

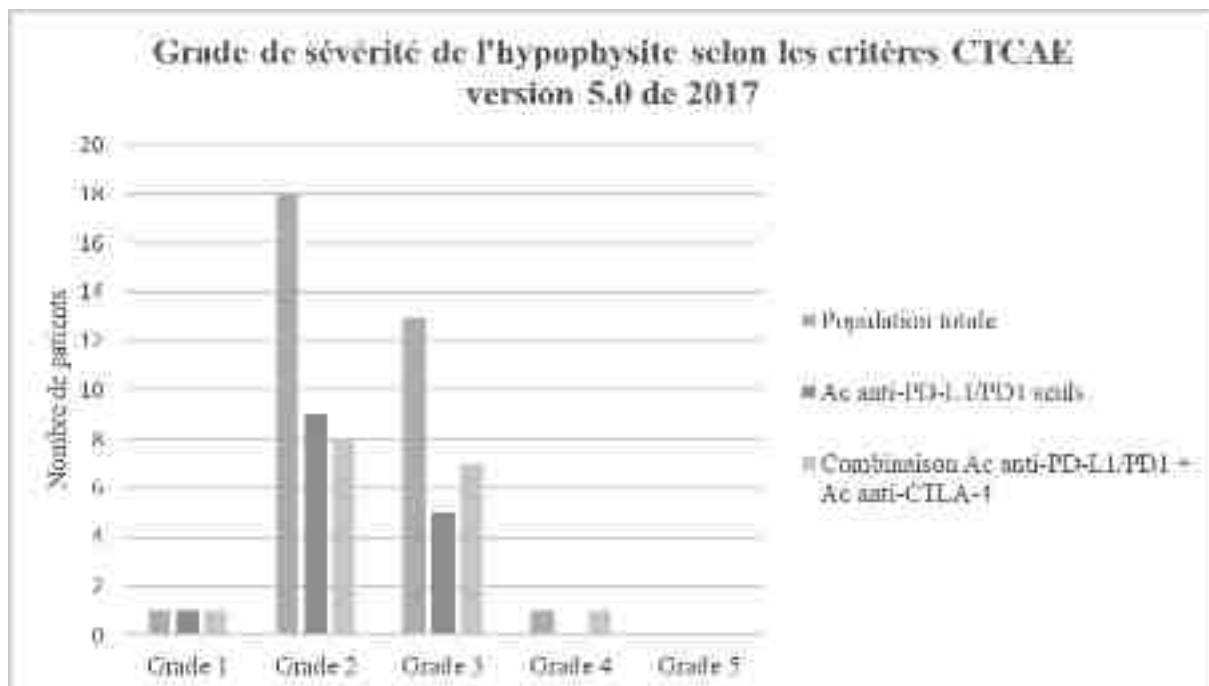


Figure 10 Grade de sévérité de l'hypophysite



**Facteurs confondants :**

Dans notre cohorte, nous avons inclus 15 patients (n=15/33, 45,45%) traités avant le diagnostic d'hypophysite par une corticothérapie sur une courte durée, 57,14% (n=8/14) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 41,18% (n=7/17) dans le groupe associant un traitement par anticorps anti-PD-L1/PD1 et anticorps anti-CTLA-4, sans différence significative entre les groupes. Trois patients (n=3/33, 9,09%) ont reçu des morphiniques préalablement au diagnostic d'hypophysite, 2 patients dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls (14,26%) et 1 patient dans le groupe combinaison, sans différence significative entre les groupes. Aucun patient de notre cohorte n'a bénéficié de radiothérapie cérébrale et aucun n'avait de métastases hypophysaires.

Nos principaux résultats sont présentés dans le *Tableau 2 ci-dessous*.

	Population entière (N=33)	Ac anti- PL1/PD1 seuls (N=14)	Combinaison Ac anti-PDL1/PD1 + Ac anti-CTLA4 (N=17)	Test de Fisher (p)	Test de Mann Whitney (p)
<b>Délai médian entre début immunothérapie et signes cliniques (mois)</b>	4 ± 5,78 (0,2- 23,5)	5,25 ± 6,50 (0,2- 22,5)	2,8 ± 5,48 (1,8- 23,5)		0,183
<b>Délai médian entre début immunothérapie et 1ère biologie évocatrice (mois)</b>	4 ± 6,04 (0,36- 24)	4,95 ± 6,45 (0,36-24)	3 ± 5,97 (1,3-24)		0,301
<b>Suivi médian après diagnostic (mois)</b>	10 ± 12,6 (1- 48)	8,15 ± 14,09 (1- 48)	14,6 ± 11,68 (1-39)		0,275
<b>Arrêt immunothérapie après diagnostic d'hypophysite (% ,n)</b>	9,09, n=3/33	7,14, n=1/14	11,76, n=2/17	1	
<b>Insuffisances hypophysaires</b>					
<b>Insuffisance corticotrope (% ,n)</b>	100, n=33/33	100, n=14/14	100, n=17/17		
<b>Insuffisance thyroïdienne (% ,n)</b>	27,27, n=9/33	21,43, n=3/14	23,53, n=4/17	1	
<b>Insuffisance gonadotrope (% ,n)</b>	34,38, n=11/32	7,69, n=1/13	47,06, n=8/17	0,042	
<b>Insuffisance somatotrope (% ,n)</b>	4,55, n=1/22	10, n=1/10	0, n=0/10	1	
<b>Insuffisance lactotrope (% ,n)</b>	3,13, n=1/32	0, n=0/13	0, n=0/17		
<b>Hyperprolactinémie (% ,n)</b>	62,5, n=20/32	76,92, n=10/13	52,94, n=9/17	0,26	
<b>Diabète insipide (% ,n)</b>	0, n=0/33	0, n=0/14	0, n=0/17		
<b>Biologie</b>					
<b>ACTH au diagnostic (pmol/l)</b>	0,49 ± 1,45 (0- 6,3)	0,9 ± 1,74 (0-6,3)	0,51 ± 1,28 (0-4)		0,597
<b>ACTH &lt; 13 pmol/l au diagnostic (% ,n)</b>	100, n=31/31	100, n=13/13	100, n=16/16		
<b>Cortisol au diagnostic (nmol/l)</b>	30 ± 53,04 (4,94-234)	42,5 ± 57,33 (16,5-234)	28 ± 53,52 (4,94- 171)		0,404
<b>Cortisol &lt; 138 nmol/l au diagnostic (% ,n)</b>	90,91, n=30/33	92,86, n=13/14	88,24, n=15/17	1	
<b>Natrémie au diagnostic (mmol/l)</b>	134,5 ± 7,91 (114-145)	138 ± 6,53 (120- 142)	134 ± 9,19 (114- 145)		0,529
<b>Natrémie &lt; 135 mmol/l au diagnostic (% ,n)</b>	50, n=15/30	33,33, n=4/12	62,5, n=10/16	0,25	
<b>T4 libre basse au diagnostic (% ,n)</b>	36,36, n=12/33	28,57, n=4/14	41,18, n=7/17	0,707	
<b>Résultats IRM (% , n)</b>					
<b>Anomalies à l'IRM</b>	17,86, n=5/28	9,09, n=1/11	26,67, n=4/15	0,356	
<b>Hypophyse ballonisée</b>	10,71, n=3/28	0, n=0/11	20, n=3/15	0,24	
<b>Selle turcique vide</b>	3,57, n=1/28	0, n=0/11	6,67, n=1/15	1	
<b>Hypophyse de petite taille</b>	3,57, n=1/28	9,09, n=1/11	0, n=0/15	0,42	
<b>Hypophyse de taille normale</b>	82,14, n=23/28	90,91, n=10/11	73,33, n=11/15	0,36	
<b>Délai médian de réalisation de l'IRM après apparition des premiers signes cliniques (mois)</b>	2 ± 2,13 (0,16- 10)	2 ± 1,68 (0,4-6)	2,25 ± 2,5 (0,16- 10)		0,891
<b>Délai médian de réalisation de l'IRM après l'initiation de l'immunothérapie (mois)</b>	6,6 ± 6,23 (2- 27)	10 ± 6,18 (3,7- 24)	6,5 ± 6,60 (2-27)		0,275
<b>Autres effets secondaires endocriniens</b>					
<b>Thyroïdite (% ,n)</b>	31,25, n=10/32	7,69, n=1/13	52,94, n=9/17	0,017	
<b>Diabète immuno-induit (% ,n)</b>	6,25, n=2/32	0, n=0/13	11,76, n=2/17	0,49	

Tableau 2 Principaux résultats

### Délai diagnostic et durée de suivi :

Le délai diagnostic clinique médian entre la première cure d'immunothérapie et les premiers signes cliniques d'hypophysite était de  $4 \pm 5,78$  mois (extrêmes : 0,2-23,5) dans l'ensemble de la cohorte (Figure 11). On remarque que ce délai était de  $2,8 \pm 5,48$  mois (extrêmes : 1,8-23,5) dans le groupe combinaison contre  $5,25 \pm 6,5$  (extrêmes : 0,2-22,5) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls, sans différence significative ( $p = 0,183$ ).

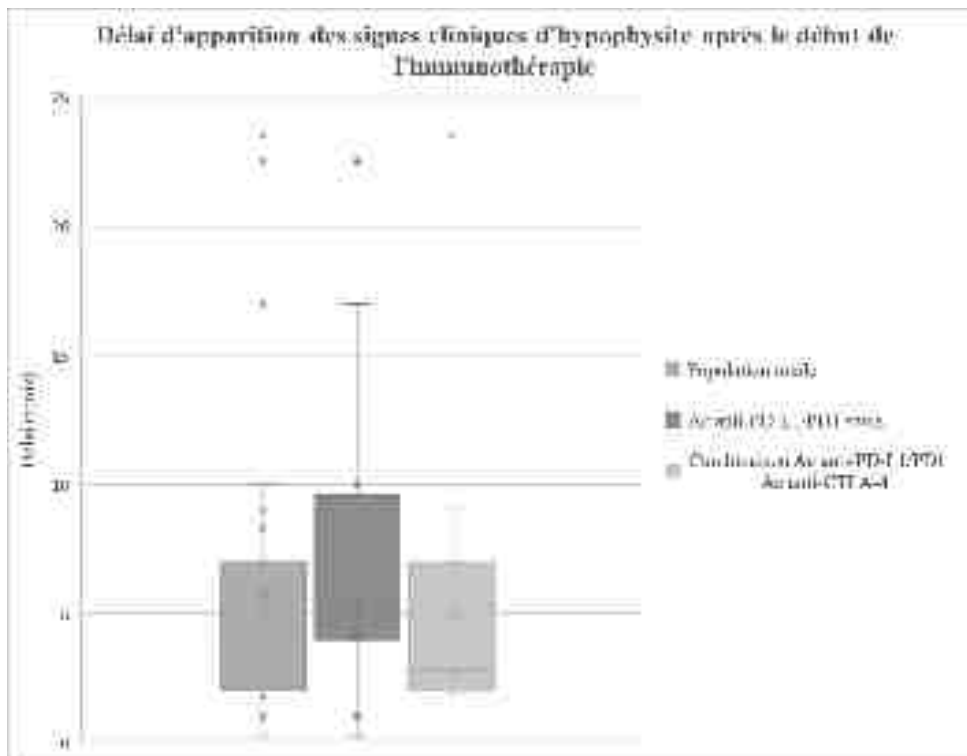


Figure 11 Délai d'apparition des signes cliniques après le début de l'immunothérapie (en mois)

Le délai diagnostic biologique médian entre la première perfusion d'immunothérapie et la première biologie évocatrice d'hypophysite était de  $4 \pm 6,04$  mois (extrêmes : 0,36-24) sur l'ensemble de la population,  $4,95 \pm 6,45$  mois (extrêmes : 0,36-24) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et  $3 \pm 5,97$  mois (extrêmes : 1,3-24) dans le groupe combinaison, sans différence significative entre les groupes ( $p = 0,301$ ) (Figure 12).

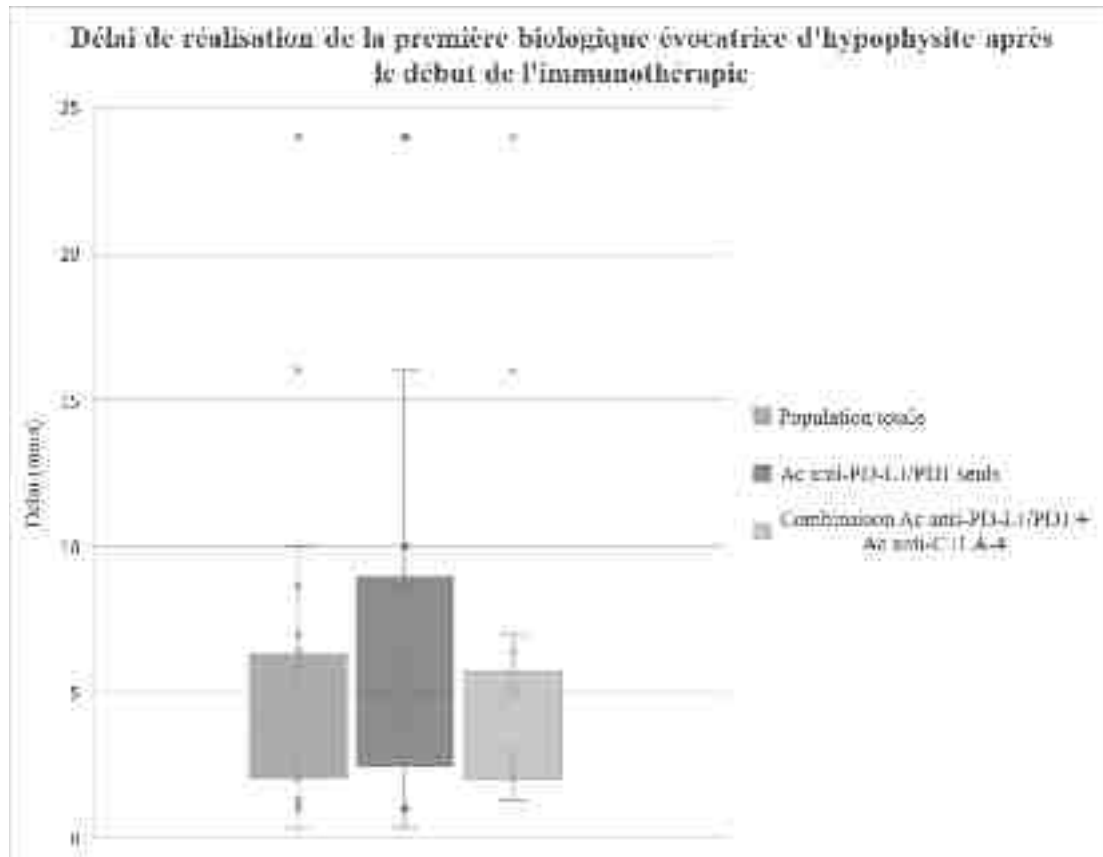


Figure 12 Délai de réalisation de la première biologie évocatrice d'hypophysite après le début de l'immunothérapie, en mois

Les patients ont été suivis sur une durée médiane de  $10 \pm 12,6$  mois (extrêmes : 1-48) sur l'ensemble de la cohorte,  $8,15 \pm 14,09$  mois (extrêmes : 1-48) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et  $14,6 \pm 11,68$  mois (extrêmes : 1-39) dans le groupe combinaison.

Sur l'ensemble de la cohorte, 3 patients ont arrêté l'immunothérapie après le diagnostic d'hypophysite, 1 patient dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 2 patients dans le groupe combinaison. L'arrêt de l'immunothérapie a été décidé devant une altération de l'état général associée à une dénutrition sévère chez un patient, à de multiples toxicités immuno-induites notamment un diabète immuno-induit chez un autre patient et dans un contexte hyponatrémie sévère chez le dernier patient.

## Résultats biologiques :

Tous les patients de la cohorte ont présenté une insuffisance corticotrope au diagnostic (33/33) (Figure 13). Neuf patients (27,27%) présentaient une insuffisance thyroïdienne, 21,43% (3/14) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 23,53% (4/17) des patients traités par combinaison. De plus, 34,38% (11/32) avaient une insuffisance gonadotrope, 7,69% (1/13) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 47,06% (8/17) dans le groupe combinaison avec une différence significative entre les groupes ( $p = 0,042$ ). Concernant l'axe somatotrope, nous avons des données uniquement pour 22 patients sur les 33. Un patient présentait une insuffisance somatotrope dans le groupe traité par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls. On retrouvait une hyperprolactinémie chez 62,5% (20/32) des patients de l'ensemble de la cohorte, 76,92% (10/13) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 52,94% (9/17) dans le groupe combinaison, sans différence significative entre les groupes. On note une seule insuffisance lactotrope sur l'ensemble de la cohorte (3,13%), présente chez un des deux patients traités par anticorps anti-CTLA-4 seuls. Aucun diagnostic de diabète insipide n'a été posé sur l'ensemble de la population étudiée.

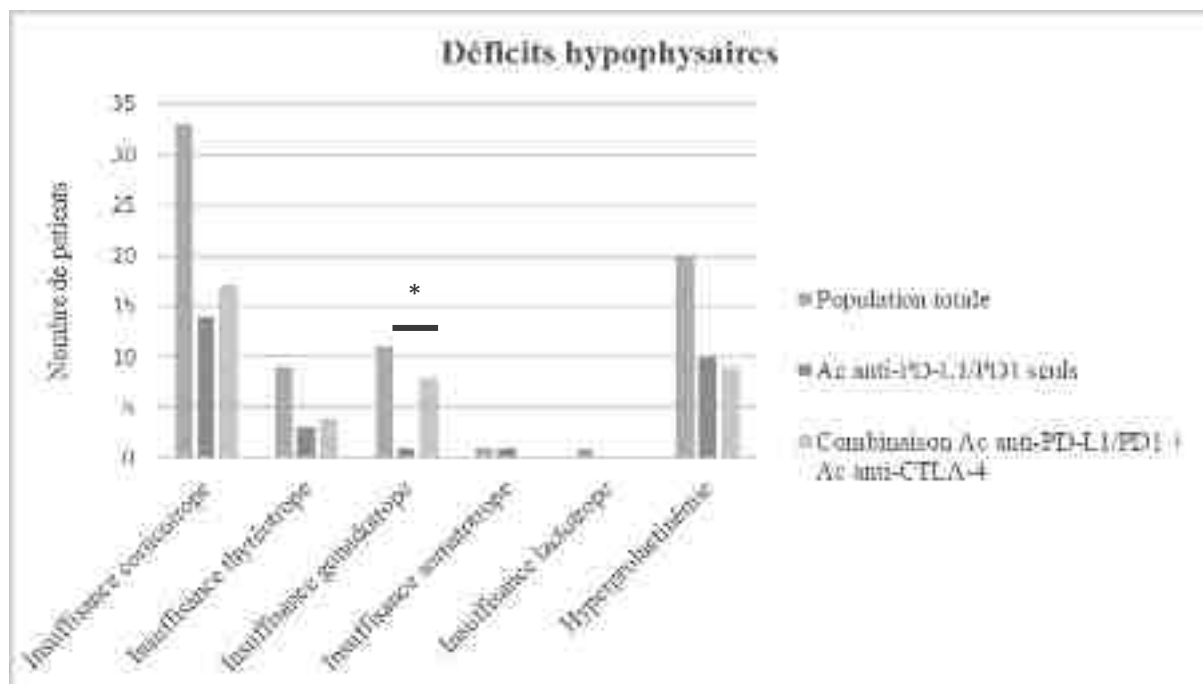


Figure 13 Déficits hypophysaires au diagnostic d'hypophysite

Les résultats biologiques au diagnostic retrouvaient un cortisol bas, < 138 nmol/l, chez 90,91% des patients (30/33) avec un cortisol médian à  $30 \pm 53,04$  nmol/l (extrêmes : 4,94-234) (Figure 14).

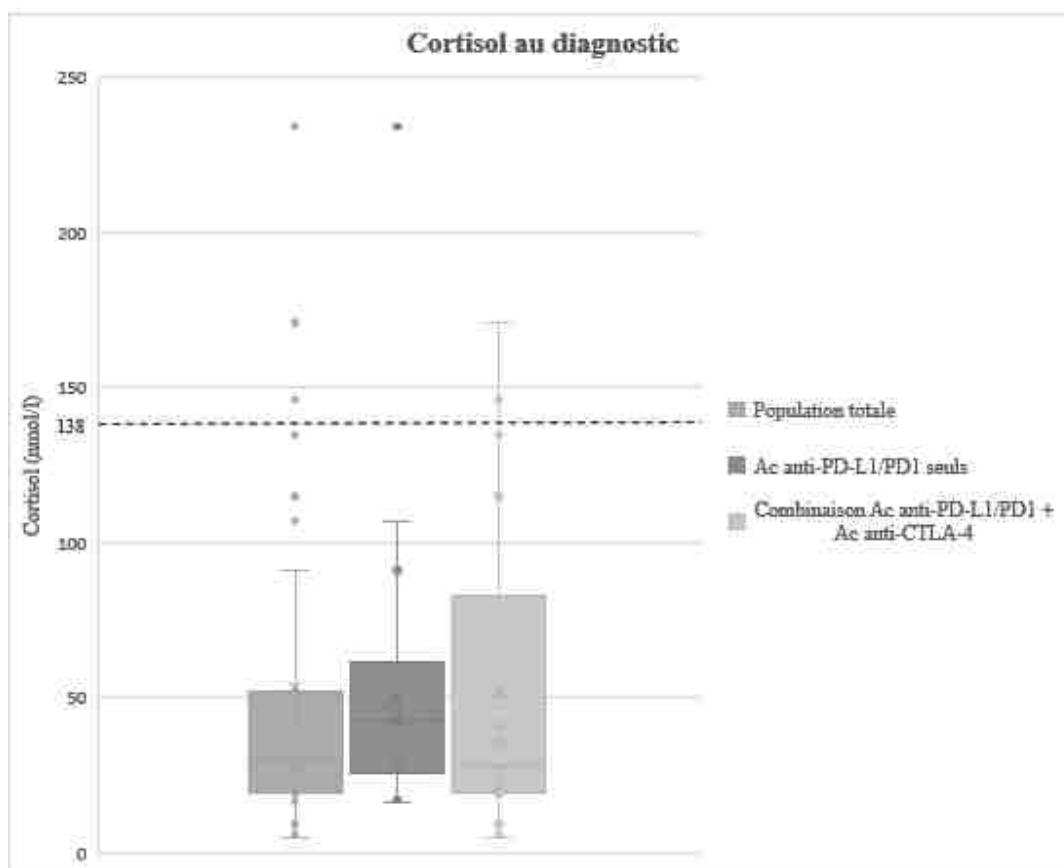


Figure 14 Cortisol au diagnostic d'hypophysite, en nmol/l

L'ACTH au diagnostic était bas, < 13,2 pmol/l, chez 100% des patients (31/31) avec un taux médian mesuré à  $0,49 \pm 1,45$  pmol/l (extrêmes : 0-6,3), sans différence significative entre les 2 groupes de traitement (Figure 15).

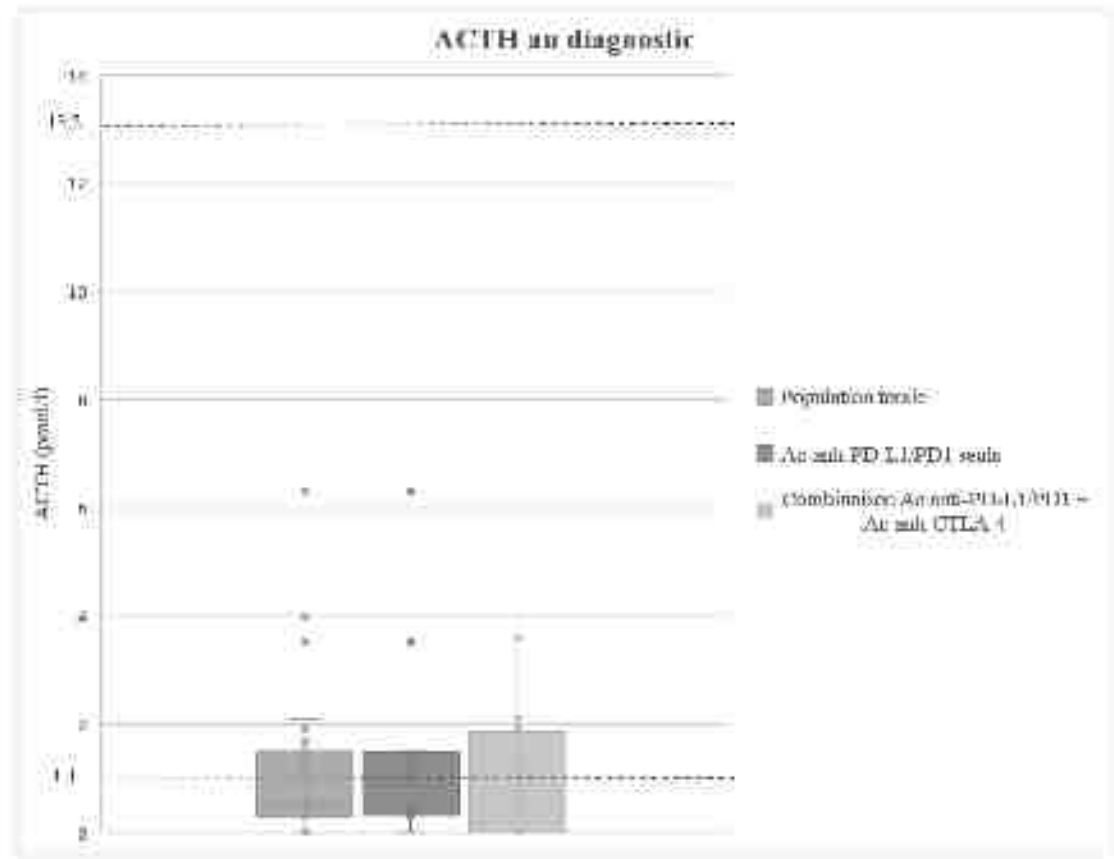


Figure 15 ACTH au diagnostic d'hypophysite, en pmol/l

Nous avons constaté la présence d'une hyponatrémie dans 50% des cas au diagnostic (15/30) avec une natrémie médiane à  $134,5 \pm 7,91$  mmol/l (extrêmes : 114-145), présente dans 33,33% des cas (4/12) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 62,5% des cas dans le groupe combinaison, sans différence significative entre les groupes ( $p = 0,25$ ) (Figure 16).

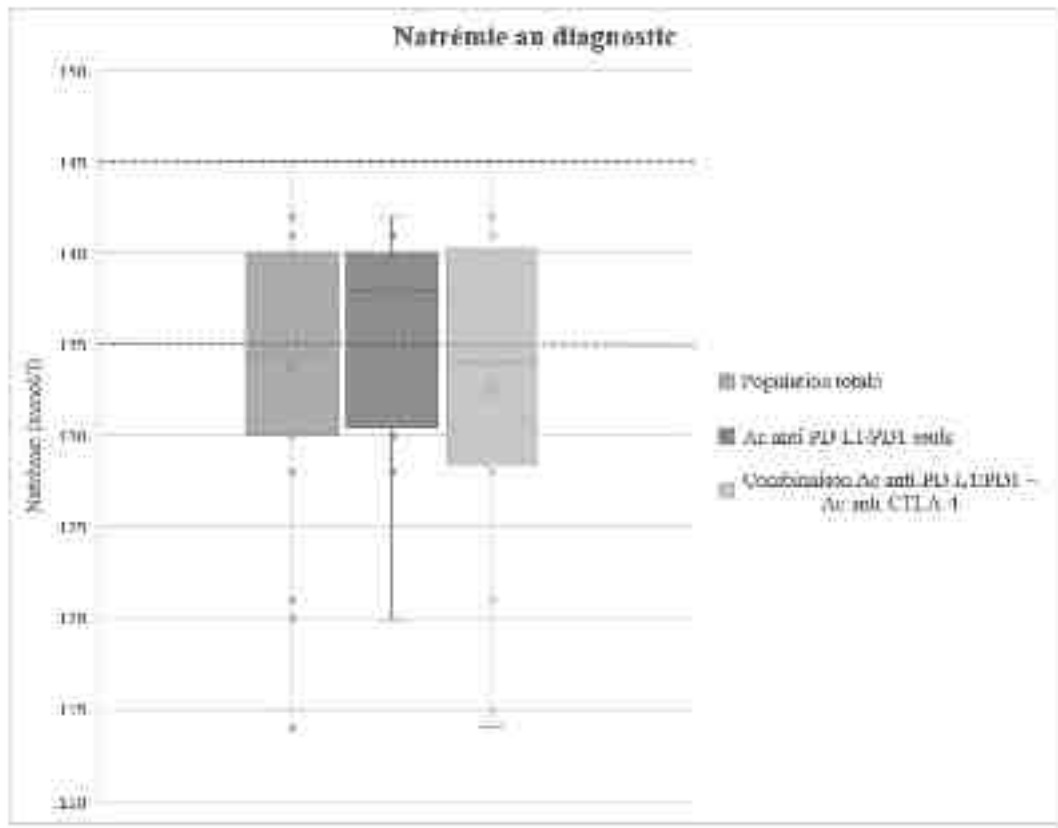


Figure 16 Natrémie au diagnostic d'hypophysite, en mmol/l

	Population entière (N=33)	Ac anti-PL1/PD1 seuls (N=14)	Combinaison Ac anti-PDL1/PD1 + Ac anti-CTLA4 (N=17)	Test de Fisher (p)	Test de Mann Whitney (p)
<b>Récupération des axes hypophysaires au dernier bilan (% ,n)</b>					
<b>Axe corticotrope</b>	6,06, n=2/33	0, n=0/14	11,76, n=2/17	0,49	
<b>Délai médian (mois)</b>	10,18 ± 13,89 (0,36-20)		10,18 ± 13,89 (0,36-20)		
<b>Axe thyroïdote</b>	77,78, n=7/9	100, n=3/3	75, n=3/4	1	
<b>Délai médian (mois)</b>	1 ± 1,91 (0,5-5,6)	0,6 ± 2,9 (0,56-5,6)	1 ± 0,29 (0,5-1)		1
<b>Axe gonadotrope</b>	77,78, n=7/9	0, n=0/1	83,33, n=5/6	0,29	
<b>Délai médian (mois)</b>	3 ± 3,92 (0,6-12)		3 ± 1,87 (1,2-6)		
<b>Persistance du déficit hypophysaire au dernier bilan (% , n)</b>					
<b>Persistance insuffisance corticotrope</b>	93,94, n=31/33	100, n=14/14	88,24, n=15/17	0,488	
<b>Persistance insuffisance thyroïdote</b>	22,22, n=2/9	0, n=0/3	25, n=1/4	1	
<b>Persistance insuffisance gonadotrope</b>	22,22, n=2/9	100, n=1/1	16,67, n=1/6	0,286	

Tableau 3 Récupération des déficits antéhypophysaires



Au dernier bilan biologique réalisé en notre possession, comme rapporté dans le *Tableau 3* et illustré dans la *Figure 17*, on note une récupération de l'axe corticotrope uniquement pour 2 patients de la cohorte (6,06%), traités par combinaison, avec un délai médian de  $10,18 \pm 13,89$  mois (extrêmes : 0,36-20) entre la première biologique retrouvant le déficit corticotrope et la première biologie montrant la récupération de l'axe. Sur ces 2 patients, un seul avait un antécédent de corticothérapie de courte durée précédant le diagnostic d'hypophysite. L'axe thyroïdoteurpe récupère chez 7 patients sur les 9 patients ayant présenté un déficit thyroïdoteurpe sur l'ensemble de la cohorte soit dans 77,78% des cas, 3 patients sur 3 dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 3 patients sur 4 dans le groupe combinaison, avec un délai médian de récupération de  $1 \pm 1,91$  mois (extrêmes : 0,5-5,6), sans différence significative entre les groupes ( $p = 1$ ). Concernant l'axe gonadotrope, 7 patients récupèrent une fonction gonadotrope sur les 9 ayant présenté un déficit sur l'ensemble de la cohorte (77,78%), 5 patients sur 6 dans le groupe de patients traités par combinaison (83,33%), 2 patients traités par anticorps anti-CTLA-4 seuls (100% de récupération). Le seul patient présentant un déficit gonadotrope dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls n'a pas récupéré à la fin du suivi. Le délai médian de récupération de l'axe était de  $3 \pm 3,92$  mois (extrêmes : 0,6-12).

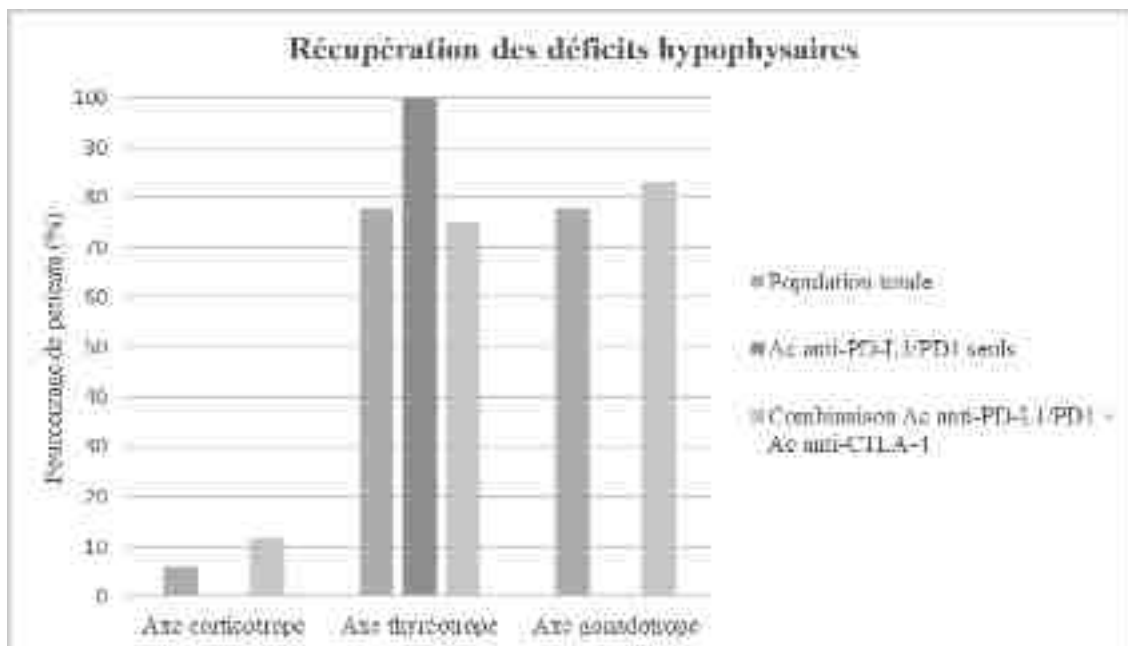


Figure 17 Récupération des déficits anté-hypophysaires

En corolaire, on observe une persistance de l'insuffisance corticotrope chez 93,94% des patients sur l'ensemble de la cohorte à la fin du suivi, une persistance de l'insuffisance thyroïdienne et de l'insuffisance gonadotrope tous deux dans 6,06% des cas à la fin du suivi, sans différence significative entre les 2 groupes.

### **Imagerie :**

Sur l'ensemble de la cohorte, 28 patients sur 33 (85%) ont bénéficié d'une imagerie hypophysaire. Le délai médian de réalisation de l'imagerie, c'est-à-dire le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques d'hypophysite et la réalisation de l'IRM hypothalamo-hypophysaire était de  $2 \pm 2,13$  mois (extrêmes : 0,16-10) sur l'ensemble de la cohorte,  $2 \pm 1,68$  mois (extrêmes : 0,4-6) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et  $2,25 \pm 2,5$  mois (extrêmes : 0,16-10) dans le groupe combinaison. Le délai médian entre l'initiation de l'immunothérapie et la réalisation de l'IRM hypothalamo-hypophysaire était de  $6,6 \pm 6,23$  mois (extrêmes : 2-27) sur l'ensemble de la cohorte,  $10 \pm 6,18$  mois (extrêmes : 3,7-24) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et  $6,5 \pm 6,6$  mois (extrêmes : 2-27) dans le groupe combinaison, sans différence significative entre les groupes ( $p = 0,275$ ).

Seuls 17,86% des patients (5/28) présentaient une anomalie hypophysaire à l'IRM (*Figure 18*). L'imagerie hypophysaire était « typique » d'une hypophysite (i.e. hypophyse élargie ou « ballonnée ») chez 3 patients (10%), tous ayant reçu un traitement par combinaison, avec un délai médian de réalisation de l'IRM hypophysaire de 0,5 mois après l'apparition des premiers signes cliniques d'hypophysite contre 2,25 mois sur le reste de la cohorte. L'IRM a retrouvé une selle turcique vide chez un patient (3,5%), également traité par combinaison. L'hypophyse était de petite taille chez un patient (3,5%), traité par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls. En outre,

82,14% (n=23/28) des patients avaient une IRM hypophysaire normale sur l'ensemble de la cohorte.

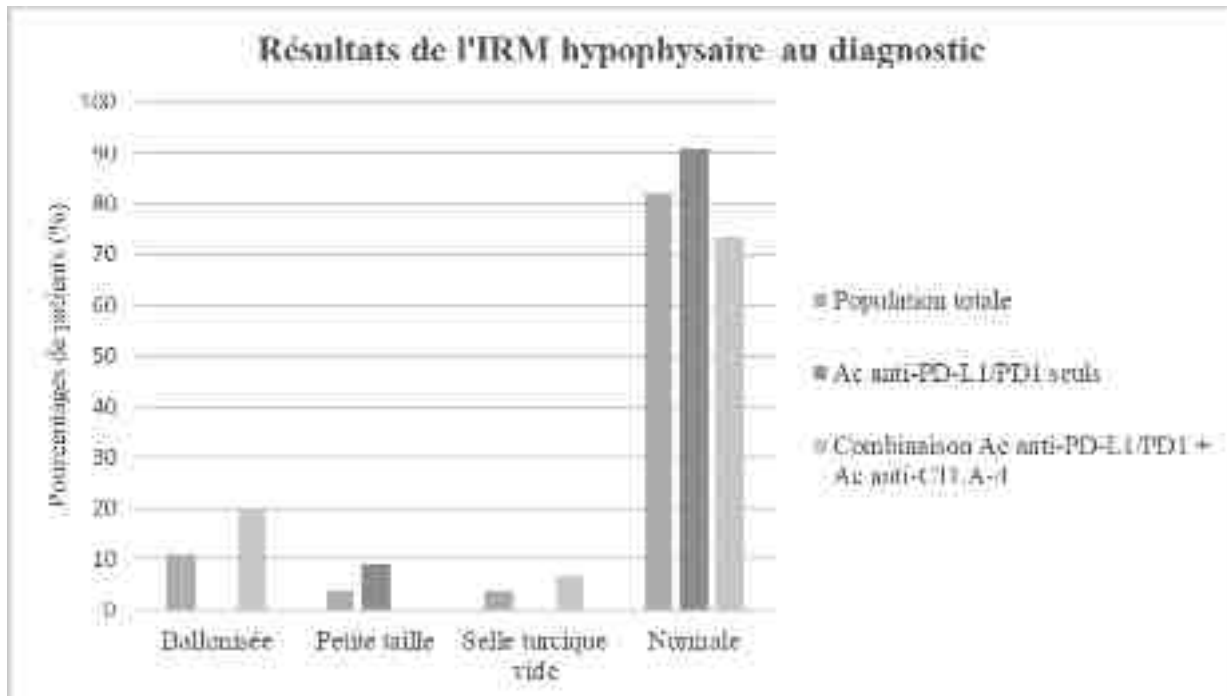


Figure 18 Résultats de l'IRM hypophysaire

#### Autres effets secondaires endocriniens :

On observe sur l'ensemble de la cohorte la présence d'une thyroïdite chez 31,25% des patients (10/32), 1 patient (7,69%) dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et 9 patients (52,94%) dans le groupe combinaison avec une différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,017$ ) (Figure 19). Deux patients ont développé un diabète immuno-induit (6,25%), tous deux dans le groupe de patients traités par combinaison, sans différence significative ( $p = 0,49$ ). Ces 2 patients présentaient également une thyroïdite.

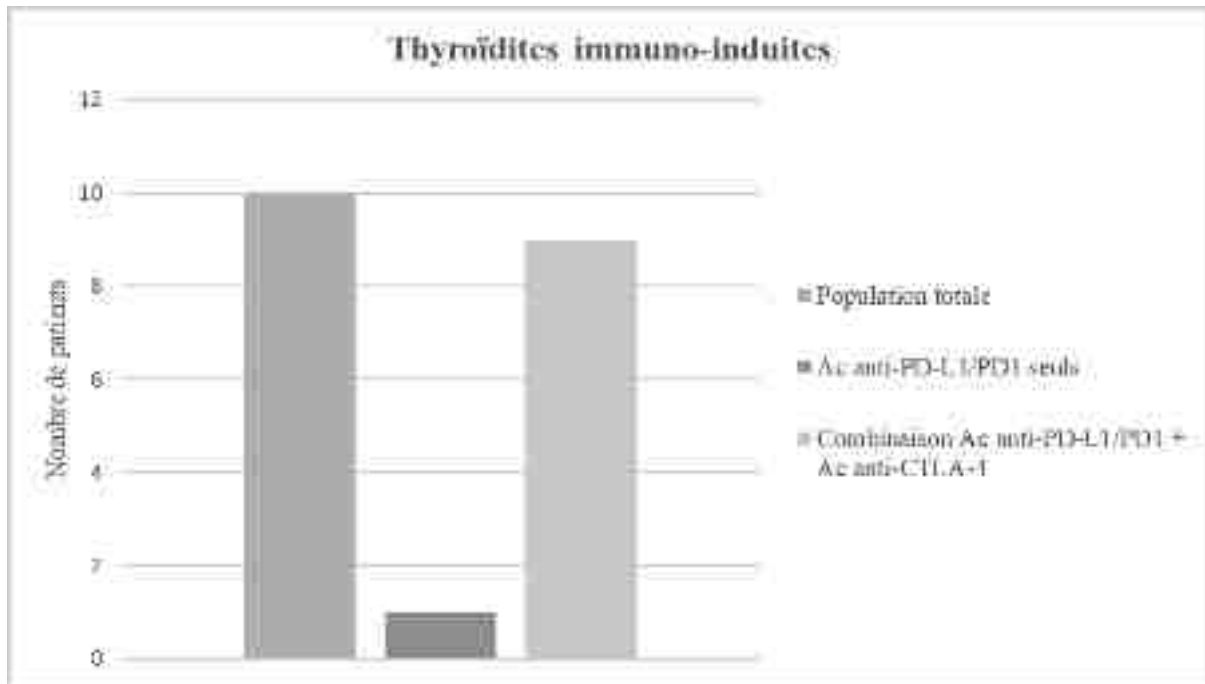


Figure 19 Thyroïdites immuno-induites

## Discussion

L'hypophysite immuno-induite est une complication fréquente des immunothérapies qui doit être systématiquement dépistée car elle peut potentiellement impacter le pronostic vital des patients traités.

Nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et radiologiques d'une cohorte de 33 patients ayant présenté une hypophysite secondaire à un traitement par immunothérapie. Il s'agit d'une des plus grandes cohortes à l'heure actuelle retrouvée dans la littérature.

L'hypophysite est retrouvée chez environ 3 à 6% des patients traités par immunothérapie (4). Les études menées par Faje et al. et Albarel et al. ont cependant retrouvé une incidence de 11% d'hypophysites immuno-induites chez des patients traités par anticorps anti-CTLA-4 seuls (13,14). Ces études ont permis de constater que les patients développant une hypophysite post-immunothérapie étaient relativement âgés avec un âge moyen d'apparition se situant entre 55 et 68 ans, l'âge étant significativement plus élevé chez les patients ayant développé une hypophysite par rapport aux patients de la cohorte n'ayant pas développé l'hypophysite (68,2 ans contre 59,9 ans,  $p=0,005$ )(13). Dans notre étude, l'âge moyen est de 60 ans, ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. Nous observons une différence significative entre les 2 groupes de traitements avec un âge moyen de 65 ans dans le groupe traité par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls contre 55 ans dans le groupe combinaison ( $p=0,049$ ). Cette différence peut être expliquée par une proportion plus importante de patients traités pour un mélanome malin dans le groupe combinaison (47% contre 7% dans le groupe anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls), ces patients étant généralement plus jeunes que les patients souffrant de cancer du rein ou d'adénocarcinome pulmonaire. Nous avons également constaté qu'il y a plus d'hommes que de femmes qui présentent une hypophysite immuno-induite (environ 70% des patients sont des hommes dans les différentes études (13–16)). Notons que l'incidence de certains cancers traités

par immunothérapie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes notamment dans le cancer pulmonaire avec 32 500 nouveaux cas chez les hommes contre 17 000 nouveaux cas chez les femmes, dans le cancer du rein avec 9500 nouveaux cas chez les hommes contre 4650 nouveaux cas chez les femmes et 8100 nouveaux cas de mélanome malin chez les hommes contre 7300 chez les femmes en France en 2017 (17), pouvant expliquer en partie la prédominance d'hommes atteints d'hypophysite immuno-induite.

Nous pouvons observer dans la littérature que l'hypophysite apparaît généralement après 3 à 4 cures d'immunothérapie avec des médianes de diagnostic de 8,4 et 28 semaines (13,16) et des moyennes de 9,5 et 10,5 semaines selon les études (15,14). Dans l'étude de Di Dalmazi et al., le délai médian d'apparition de l'hypophysite est de 10,5 semaines chez les patients traités par anticorps anti-CTLA-4 seuls, donc plus court comparativement aux patients traités par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls (27 semaines)(16). Dans notre cohorte, le délai diagnostic médian est plus court dans le groupe de patients traités par combinaison d'immunothérapies mais n'est significativement pas différent du délai diagnostic du groupe de patients traités par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls (3 mois (12 semaines) contre 4,95 mois (20 semaines),  $p=0,183$ ). Nous pouvons constater que le diagnostic d'hypophysite est plus tardif dans notre cohorte en comparaison de la littérature avec un délai médian de 4 mois (extrêmes : 0,36-24) soit 16 semaines. Ce retard diagnostic peut être expliqué par l'absence de mesure systématique du cortisol sanguin avant chaque cure chez les patients traités par immunothérapies à Strasbourg. En effet, une mesure du cortisol sanguin a été retrouvée chez seulement 45% des patients (15/33) avant le diagnostic d'hypophysite. Nous avons peu de données concernant la fréquence de mesure du cortisol sanguin dans les autres études excepté dans l'étude menée par Albarel et al. où le cortisol sanguin était contrôlé avant et après chaque cure pendant toute la durée de l'immunothérapie puis tous les 3 mois après la dernière cure (14).

Les symptômes cliniques retrouvés au diagnostic dans notre cohorte sont similaires aux symptômes décrits dans les autres études (13–15). L'asthénie est présente au diagnostic chez la quasi-totalité des patients dans l'ensemble des études. L'anorexie et l'amaigrissement sont des symptômes très fréquemment retrouvés dans notre étude, chez plus de 75% et 50% des patients respectivement, ces symptômes sont moins souvent rencontrés dans l'étude de Faje et al., chez 23% et 6% des patients respectivement (13). Le diagnostic deux fois plus précoce de l'hypophysite dans cette étude (délai diagnostic médian de 8,4 semaines) pourrait expliquer la faible proportion de patients présentant une altération de l'état général, les patients bénéficiant d'une substitution hormonale plus précoce. Cependant il s'agit de symptômes non spécifiques fréquemment retrouvés chez des patients atteints de cancers et pouvant être reliés à la maladie oncologique et non à une hypophysite.

Les études se concentrant sur les hypophysites secondaires aux anticorps anti-CTLA-4 seuls ont retrouvé une proportion très importante de patients présentant des céphalées au diagnostic d'hypophysite (82% chez Faje et al. et 86% chez Albarel et al.)(13,14), ces céphalées étant beaucoup moins retrouvées chez les patients traités par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls (17,6% chez Levy et al.)(15). Dans notre cohorte, nous retrouvons effectivement une proportion plus importante de patients présentant des céphalées au diagnostic dans le groupe de patients traités par combinaison par rapport au groupe traité par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls mais de façon non significative ( $p = 0,34$ ). Les troubles visuels sont rarement présents, concordant avec un élargissement léger à modéré de l'hypophyse à l'imagerie cérébrale, à distance du chiasma optique (13–15). Une patiente a présenté des troubles visuels dans notre cohorte et a bénéficié d'un traitement par corticothérapie avant l'examen ophtalmologique qui était normal le lendemain.

Une hyponatrémie est retrouvée chez près d'un patient sur deux au diagnostic, parfois sévère jusque 114 mmol/l dans notre cohorte, reflétant la profondeur de l'insuffisance corticotrope au diagnostic et se normalisant rapidement après la mise en place de la substitution hormonale.

L'insuffisance corticotrope est le plus souvent présente en cas d'hypophysite immuno-induite, car ce sont les symptômes secondaires à une carence en cortisol qui permettent le plus souvent de porter le diagnostic. L'insuffisance corticotrope est souvent définitive, on observe très peu de récupération de l'axe corticotrope à distance de l'hypophysite, entre 0 et 6% selon les études (13–15). Dans notre cohorte, 6% (n=2/33) des patients ont récupéré de leurs insuffisances corticotropes. Les deux patients étaient symptomatiques au diagnostic et les IRM hypophysaires étaient décrites comme normales. Un patient présentait un cortisol au diagnostic à 146 nmol/l, sans antécédent de corticothérapie, et a récupéré un axe corticotrope normal dans le mois suivant le diagnostic. Le second patient présentait un cortisol à 27 nmol/l au diagnostic, avait un antécédent de corticothérapie de courte durée et a récupéré l'axe corticotrope après un délai de 20 mois. Dans l'étude de Levy et al.(15), un seul patient sur une cohorte de 17 patients a récupéré une fonction corticotrope normale, 2 mois après le diagnostic d'hypophysite. Ce patient était asymptomatique au diagnostic et n'avait pas d'atteinte des autres axes antéhypophysaires.

Au moment du diagnostic d'hypophysite, trois patients avaient un cortisol supérieur à 138 nmol/l. Un patient avait un cortisol intermédiaire à 243 nmol/l associé à une ACTH basse dans un contexte de pneumopathie avec altération de l'état général, nausées et vomissements. On a constaté une amélioration des symptômes après l'introduction d'un traitement par antibiothérapie et hydrocortisone. Un second patient avait un cortisol intermédiaire bas à 146 nmol/l sans ACTH dosé en regard, associé à des douleurs abdominales ayant disparu après substitution par hydrocortisone. Le troisième patient présentait une altération de l'état général avec un cortisol intermédiaire bas à 171 nmol/l au diagnostic puis, à la biologie de contrôle



quelques jours plus tard, le cortisol était à 55 nmol/l permettant de confirmer le diagnostic d'insuffisance corticotrope. Chez ce dernier, une nette amélioration des symptômes était observée après l'introduction d'hydrocortisone. Dans l'étude de Faje et al.(13), seul 50% des patients présentaient un déficit corticotrope au diagnostic. L'insuffisance corticotrope était définie dans cette étude soit par le dosage d'un cortisol matinal sanguin < 83 nmol/l associé à une ACTH inférieure à 2,2 pmol/l, soit par un cortisol < 496 nmol/l après stimulation par Synacthène®. Il est à noter dans cette étude un manque de données pouvant expliquer la proportion moindre d'insuffisance corticotrope au diagnostic avec une absence de dosage du cortisol sanguin chez presque la moitié des patients (47%) inclus.

L'insuffisance thyroïdienne est quant à elle inconstamment retrouvée selon les études. Cette insuffisance serait principalement retrouvée chez les patients traités par anticorps anti-CTLA-4 avec pour hypothèse une expression du CTLA-4 préférentiellement par les cellules thyroïdiennes de l'hypophyse (13). Les études réalisées par Faje et al. et Albarel et al, portant toutes deux sur des patients traités uniquement par anticorps anti-CTLA-4, retrouvent un déficit thyroïdienne dans 100% et 86% des cas respectivement (13,14). Dans notre cohorte, nous observons 27% d'insuffisance thyroïdienne et nous ne remarquons pas de différence significative concernant l'incidence de cette insuffisance entre les patients traités uniquement par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls et les patients traités par combinaison. La récupération de l'axe survient dans un délai d'un mois environ chez près de 80% des patients (14,16). On note par ailleurs la récupération de l'axe chez seulement un patient (1/17) dans l'étude de Faje et al. après un délai médian de suivi de 11,5 mois (13).

L'apparition d'une insuffisance gonadotrope est très variable selon les études, retrouvée dans 78% des cas dans l'étude de Faje et al.(13), 85% dans l'étude d'Albarel et al.(14), 75% chez Dalmazi et al.(16), seulement 18% dans l'étude de Levy et al. (15) et 34% dans notre étude. Elle apparaît moins fréquente chez les patients traités uniquement par anticorps anti-PD-

L1/PD1. Nous soulignons dans notre étude la présence d'une hyperprolactinémie au diagnostic (pouvant favoriser une insuffisance gonadotrope) chez 6 patients sur les 11 présentant une insuffisance gonadotrope (54%). Sur les 7 patients récupérant l'axe gonadotrope, 3 patients avec une prolactine augmentée au diagnostic et on remarque une normalisation de la prolactine chez 1 seul de ces patients en regard de la récupération de l'axe.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'insuffisance somatotrope, car il n'est pas recommandé par la SFE en 2018 de dépister cette dernière. En effet, la mise en évidence d'une insuffisance ne justifierait pas la mise en place d'une substitution par hormone de croissance dans un contexte oncologique. De plus, dans une situation de potentielle dénutrition, fréquente dans un contexte oncologique, l'IGF-1 peut être basse sans qu'il existe une insuffisance somatotrope.

L'hyperprolactinémie au diagnostic a une incidence variable selon les études. Nous la retrouvons dans près de deux tiers des cas dans notre cohorte (62,5%) contre 11% chez Albarel et al. (14) et 47% chez Levy et al. (15). L'hypothèse principale que nous évoquons serait une inflammation à la phase initiale de l'hypophysite, responsable de cette hyperprolactinémie. L'incidence plus élevée de l'hyperprolactinémie dans notre cohorte pourrait être expliquée par un délai médian de découverte de l'hypophysite plus court comparativement à l'étude menée par Levy et al. (15) (16 semaines versus 28 semaines). Après revue de la littérature, nous remarquons que l'insuffisance lactotrope est plus souvent retrouvée chez les patients traités par anticorps anti-CTLA-4 (13,14). Dans notre cohorte, le seul patient présentant une insuffisance lactotrope au diagnostic était traité par anticorps anti-CTLA-4 seuls.

L'atteinte de la post-hypophyse est très rarement retrouvée dans la littérature, dans environ 3% des cas (13,16,18). Aucun patient de notre cohorte n'a développé de diabète insipide. On note dans notre cohorte la présence d'un patient présentant un syndrome polyuro-polydipsique au diagnostic, en lien avec la découverte concomitante d'un diabète immuno-induit.

L'élargissement ou « ballonisation » de l'hypophyse objectivé à l'IRM est probablement très transitoire, mis en évidence majoritairement dans les 40 jours suivant les premiers signes cliniques d'hypophysite (13). Cet élargissement serait léger à modéré, sans compression du chiasma optique et précéderait de plusieurs semaines les premiers signes cliniques d'hypophysite. Cette anomalie à l'IRM a principalement été décrite chez les patients sous anticorps anti-CTLA-4 seuls, retrouvée chez 100% des patients dans l'étude menée par Faje et al. (13) et 85% des patients dans l'étude d'Albarell et al (14). Chez Di Dalmazi et al., 81% des patients sous anticorps anti-CTLA-4 contre 18% sous anticorps anti-PD-L1 seuls présentaient un aspect « ballonné » (16). L'élargissement hypophysaire précédait de plusieurs semaines le diagnostic d'hypophysite chez 47% des patients alors qu'on ne retrouvait un aspect « ballonné » de l'hypophyse que chez 3% des patients traités par anticorps anti-CTLA-4 qui ne développaient pas d'hypophysite (13), ces patients ayant bénéficié d'une IRM hypophysaire dans les 3 mois précédents le début du traitement par immunothérapie, puis suivis régulièrement par IRM pendant le traitement et puis par une IRM dans les 3 mois après la fin du traitement. On observait une normalisation de l'hypophyse chez 15 des 17 des patients dans les 40 jours suivant le diagnostic d'hypophysite, 2 patients n'ayant pas eu d'imagerie cérébrale de contrôle. De plus, on retrouvait une normalisation de l'hypophyse dans les 12 jours suivant le diagnostic d'hypophysite chez un patient, ce dernier ayant reçu des glucocorticoïdes à doses supra-physiologiques au diagnostic. Dans notre cohorte, nous retrouvons seulement 10% d'hypophyse ballonnée (n= 3/28) au diagnostic, tous les patients recevaient une combinaison anticorps anti-PD1/PD-L1 et anticorps anti-CTLA-4. La faible proportion d'élargissement hypophysaire dans notre cohorte peut être expliquée par le délai entre le diagnostic d'hypophysite et la réalisation de l'IRM hypophysaire, estimé à plus de 2 mois après les premiers signes cliniques, avec possiblement une normalisation de l'hypophyse lors de la réalisation de l'imagerie. Cet élargissement hypophysaire apparaît donc très sensible et

spécifique pour le diagnostic d'hypophysite mais il n'est toutefois pas recommandé de dépister l'hypophysite chez les patients asymptomatiques par une IRM hypophysaire en partie en raison de son coût et de sa disponibilité.

Nous remarquons que près de 42 % des patients de notre cohorte ont nécessité une hospitalisation au diagnostic d'hypophysite en raison d'une altération de l'état général (toxicité de grade 3) parmi lesquels un patient dont le pronostic vital était engagé (toxicité de grade 4). Par ailleurs, aucun patient inclus dans notre cohorte n'est décédé des suites de l'hypophysite (toxicité de grade 5). Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Levy et al. qui retrouvent 41% de grade de toxicité supérieur ou égal à 3 (15). Ces résultats sont possiblement secondaires à l'absence de mesure systématique du cortisol sanguin qui permettrait un diagnostic d'hypophysite avec insuffisance corticotrope plus précoce et donc un grade de toxicité inférieur à 3. Notons que la SFE ne recommande pas l'arrêt du traitement par immunothérapies après le diagnostic d'hypophysite en raison d'un bénéfice carcinologique important tout en sachant que l'arrêt du traitement ne changera pas l'évolution de l'atteinte antéhypophysaire. En effet, dans un contexte d'hypophysite, l'insuffisance corticotrope est le plus souvent définitive, comme dans notre cohorte, nécessitant donc un traitement substitutif par hydrocortisone à vie. De plus, l'existence d'une hypophysite secondaire à une première molécule d'immunothérapie ne contre-indique pas l'utilisation d'une nouvelle molécule d'immunothérapie (11).

Le diagnostic d'hypophysite reposant essentiellement sur le diagnostic d'une insuffisance corticotrope, la recherche de facteur confondant est primordiale, notamment les antécédents de prise de glucocorticoïdes car, en cas de prise prolongée, ils peuvent être eux aussi responsables d'une insuffisance corticotrope par rétrocontrôle de l'axe. L'étude de Joseph et al. (19) met en évidence une prévalence de 15% de déficit corticotrope 3 ans après l'arrêt de la prise de glucocorticoïdes. Dans une cohorte de patients en oncologie, il n'est pas anecdotique d'encadrer les chimiothérapies par des glucocorticoïdes à faibles doses, sur une courte durée. Ce facteur

confondant est probablement sous-estimé dans certaines études, notamment dans l'étude réalisée par Levy et al. (15) dans laquelle ils ont exclu les patients ayant reçu des glucocorticoïdes dans les 6 mois précédents la suspicion d'hypophysite et seuls 7 patients sur les 25 initialement ont été exclus pour ce motif. Dans notre étude, nous retrouvons un antécédent de corticothérapie dans presque 50% des cas, mais tous les patients inclus ont reçu des doses de glucocorticoïdes inférieures à 7,5 mg par jour de prednisolone ou équivalent sur une durée n'excédant pas 3 semaines ou avait un dosage du cortisol sanguin normal après l'arrêt des glucocorticoïdes et ce avant le diagnostic d'hypophysite. Notons par ailleurs que les patients traités par immunothérapies pour un mélanome malin ne bénéficient pas de chimiothérapie, mais peuvent avoir bénéficié d'un traitement par glucocorticoïdes dans le cadre de la gestion d'effets secondaires imputables aux immunothérapies (colite, dermatite, hépatite, polyarthrite...).

Selon l'étude de Faje et al. (13), la médiane de survie des patients ayant présenté une hypophysite immuno-induite serait significativement plus élevée ( $p = 0,05$ ) comparativement aux patients n'ayant pas fait d'hypophysite, le stade de la maladie étant similaire dans les deux groupes. La principale hypothèse apportée par l'auteur serait que les patients survivants bénéficieraient d'un nombre plus important de cures d'immunothérapies et seraient donc plus à risque de développer une hypophysite ainsi que d'autres effets secondaires.

Selon certaines études portant sur les effets des anticorps anti-CTLA-4, il semblerait également qu'il y ait une corrélation entre l'incidence de l'hypophysite, la dose d'immunothérapie délivrée et la réponse antitumorale, le plus souvent chez des patients recevant de hautes doses d'immunothérapies (9 mg/kg) (12). Ce paramètre n'a pas été étudié dans notre cohorte.

L'utilisation de glucocorticoïdes à hautes doses lors du diagnostic d'hypophysite ne modifie pas l'évolution de l'atteinte antéhypophysaire. Ils ne sont pas recommandés excepté en cas de troubles visuels avec compression du chiasma optique, à visée symptomatique en cas de

symptômes d'hypophysite invalidants et persistants ou d'autres effets secondaires auto-immuns justifiant un tel traitement (11).

D'autres effets secondaires endocrinologiques sont fréquemment retrouvés chez les patients traités par immunothérapies notamment la thyroïdite, retrouvée dans notre cohorte dans plus de 31% des cas et plus significativement chez les patients traités par combinaison ( $p = 0,017$ ). Le diabète immuno-induit est quant à lui beaucoup plus rare (0,2% des cas). Seul deux patients de notre cohorte ont développé un diabète immuno-induit (6,25%), ces deux patients étaient traités par combinaison.

Les immunothérapies font partie des traitements privilégiés dans les mélanomes et les cancers du sein, même au stade métastatique. Ces cancers ont une prévalence importante chez les patients de moins de 40 ans. L'incidence de ces cancers chez les 15 - 44 ans était de 34 à 99 cas/100 000/an pour les mélanomes et de 153 à 225 cas /100 000/an pour les cancers du sein entre 2002 et 2017 (17). Se pose alors la question de la fertilité chez ces patients jeunes qui ont un potentiel projet de procréation. Plusieurs cas d'orchites, orchi-épididymites et azoospermies secondaires aux anticorps anti-PD-L1/PD1 et aux anticorps anti-CTLA4 ont été rapportés dans la littérature (20–27). Un rapport de cas mentionne la survenue d'une orchite après combinaison, spontanément résolutive (26). Un autre rapport nous fait part d'un cas d'orchi-épididymite après anticorps anti-PD1 compliqué d'encéphalite (28). De plus, il a été décrit un cas d'azoospermie chez un patient, deux ans après avoir bénéficié d'un traitement par combinaison avec un spermogramme normal préalablement à l'immunothérapie (25) et ce sans autre traitement pouvant être responsable d'azoospermie. Une analyse rétrospective de l'histologie testiculaire sur série autopsique de 7 patients ayant bénéficié d'un traitement par immunothérapies a mis en évidence des anomalies de la spermatogénèse dans 86% des cas contre 33% dans le groupe contrôle dans lequel les patients n'avaient pas reçu d'immunothérapies (1 cas de spermatogénèse active focale, 2 cas d'hypospermatogénèses, 3 cas de Sertoli-cell-

only syndrome) (22). Une analyse du spermogramme de 22 patients en cours de traitement par immunothérapies ou après avoir été traités par immunothérapies retrouvait 13% d'azoospermie, 4% d'oligo-astheno-térato-zoospermie (24). A noter qu'on retrouvait de nombreux facteurs confondants dans cette étude potentiellement responsables de ces anomalies de la spermatogénèse comme la consommation d'alcool, l'antécédent d'irradiation inguinale, de chimiothérapie et d'orchite bactérienne. De plus, peu de spermogrammes préalables au traitement étaient disponibles. Une étude rétrospective réalisée sur une cohorte de 49 patients retrouvait une testostérone abaissée chez 69% des patients traités par anticorps anti-PD1 et/ou anticorps anti-CTLA-4 (27). Dans cette étude, les taux de testostérone initiaux étaient normaux chez 29% des patients, on retrouvait des taux abaissés chez 24% des patients et il n'y avait pas de taux basal chez 38% des patients. Le taux de testostérone se normalisait chez seulement 16% des patients à 3 mois et chez 18% des patients à 1 an. Il n'y avait pas de normalisation du taux de testostérone chez 51% à 3 ans. Ici encore, on retrouvait de nombreux biais. Les taux initiaux de testostérone étaient disponibles chez seulement 62% des patients, le temps d'échantillonnage était inconstant et on ne retrouvait pas de dosage de la LH.

On se demande alors quelle est l'incidence de l'hypogonadisme hypergonadotrope après immunothérapie ? Quels sont les impacts de ses anomalies sur la fertilité des patients ? Y-a-t-il une récupération de la fonction gonadique après l'arrêt de l'immunothérapie ?

En outre, nous ne retrouvons à l'heure actuelle aucune données publiées sur la fonction gonadique de la femme après un traitement par immunothérapies.

L'insuffisance gonadotrope est fréquente suite à l'hypophysite immuno-induite, décrite dans 18 à 85% des cas selon les études, avec récupération de l'axe gonadotrope dans plus de 50 à 70% des cas à la fin du suivi (13–16). Mais quelle est l'imputabilité de cette insuffisance gonadotrope sur la fertilité des jeunes patients ?

Malgré l'absence de consensus clair dans la pratique clinique chez ces patients jeunes avec un éventuel projet de procréation, il est indispensable de discuter avec eux des potentiels effets secondaires des immunothérapies sur la fertilité et d'envisager une cryoconservation de sperme ou d'ovocytes.

Vous trouverez ci-après le *Tableau 4* comparant les principales études citées dans ce travail.



	<b>Etude Strasbourgeoise</b>	<b>Etude Faje et al. (13)</b>	<b>Etude Levy et al. (15)</b>	<b>Etude Albarel et al. (14)</b>
<b>Définition de l'hypophysite</b>	Atteinte d'au moins un axe antéhypophysaire ± signes cliniques évocateurs ± élargissement hypophysaire à l'IRM		Atteinte d'au moins un axe antéhypophysaire ± signes cliniques évocateurs ± élargissement hypophysaire à l'IRM	Association de symptômes cliniques évocateurs et d'anomalies hormonales antéhypophysaires ou de signes radiologiques (IRM ou scanner)
<b>Définition de l'insuffisance corticotrope</b>	Cortisol <138 nmol/l avec ACTH inadaptée, inférieure aux normes du laboratoire.  Cortisol entre 138 et 400 nmol/l et test au Synacthène® négatif (cortisol < 400 nmol/l)	Cortisol 8h < 83 nmol/l avec ACTH < 2,2 pmol/l  Cortisol < 496 nmol/l après test au Synacthène®	Cortisol 8h < 138 nmol/l avec ACTH < 11 pmol/l	Cortisol < 200 nmol/l avec ACTH basse ou inadaptée à 8h  Test d'hypoglycémie insulinique si cortisol entre 200 et 360 nmol/l
<b>Indication de l'immunothérapie</b>	Mélanomes (34%), carcinomes rénaux (27%), carcinomes pulmonaires (15%), cancers du sein (6%), mésothéliomes (6%), cancers ORL (6%), autres (sarcome de Kaposi, etc...) (6%)	Mélanomes métastatiques	Mélanomes (47,1%), carcinomes pulmonaires non à petites cellules (23,5%), carcinomes hépatocellulaires (11,8%), carcinomes rénaux (11,8%), lymphomes T cutanés (5,9%)	Mélanomes
<b>Type d'immunothérapie</b>	Ac anti-PD-L1/PD1 seul Ac anti-PD-L1/PD1 + Ac anti-CTLA4	Ac anti-CTLA-A	Ac anti-PD-L1/PD1	Ac anti-CTLA4
<b>Âge moyen au diagnostic d'hypophysite (années)</b>	60,67 +/- 13,23	68,2	64 +/- 8,2	55,5 +/- 11,2
<b>Signes cliniques au diagnostic</b>	Asthénie (94%), anorexie (75%), amaigrissement (58%), céphalées (18%), troubles visuels (3%)	Asthénie (59%), anorexie (24%), amaigrissement (6%), céphalées (82%), troubles visuels (6%)	Asthénie (94%), anorexie (70%), céphalées (17,6%)	Asthénie (73%), céphalées (87%)
<b>Grade de toxicité de l'hypophysite (%)</b>	Grade 1 : 3% Grade 2 : 55% Grade 3 : 40% Grade 4 : 3% Grade 5 : 0%	Données non disponibles	Grade 1 : 5,9% Grade 2 : 52,9% Grade 3 : 41,2% Grade 4 : 0% Grade 5 : 0%	Données non disponibles
<b>Facteurs confondants / critères d'exclusion</b>	Antécédents de corticothérapie prolongée et absence de dosage cortisol dans la norme avant le diagnostic, métastases hypophysaires, antécédents de radiothérapie cérébrale	Données non disponibles	Corticostéroïdes dans les 6 mois, antécédent de radiothérapie cérébrale, métastases hypophysaires	Données non disponibles

Tableau 4 Comparaison des différentes études

	Etude Strasbourgeoise	Etude Faje et al. (13)	Etude Levy et al. (15)	Etude Albarel et al. (14)
<b>Modalités de dépistage de l'hypophysite</b>	Pas de dosage systématique du cortisol sanguin, retrouvé chez seulement 45% des patients avant le diagnostic (étude rétrospective)	Données non disponibles	Données non disponibles	Avant et après chaque cure : TSH, T4L, ACTH, cortisol, testostérone (chez l'homme), puis tous les 3 mois après la dernière cure
<b>Délai diagnostic entre le début de l'immunothérapie et la première biologie évocatrice (semaines)</b>	16	8,4	28	9,5
<b>Incidence de l'hypophysite (%)</b>	/	11	/	11,5
<b>Insuffisance corticotrope (%)</b>	100	50	100	73,3
<b>Insuffisance thyroïdienne (%)</b>	27,27	100	11,8	86,6
<b>Insuffisance gonadotrope (%)</b>	34,38	78,57	18,8	85,7
<b>Insuffisance somatotrope (%)</b>	4,55	16,67	13,3	25
<b>Insuffisance lactotrope (%)</b>	3,13	92,31	0	33,33
<b>Hyperprolactinémie (%)</b>	62,5	Données non disponibles	47,1	11,11
<b>Récupération axe corticotrope (%)</b>	6,06	7,14	5,88	0
<b>Délai de récupération de l'axe</b>	10,18 ± 13,89 mois (0,36-20)	Données non disponibles	Données non disponibles	Données non disponibles
<b>Récupération axe thyroïdienne (%)</b>	77,78	5,88	0	84,66
<b>Délai de récupération de l'axe</b>	1 ± 1,91 mois	Données non disponibles	Données non disponibles	Données non disponibles
<b>Récupération axe gonadotrope (%)</b>	77,78	14,26	50	71,43
<b>Délai de récupération de l'axe</b>	3 ± 3,92 mois	Données non disponibles	Données non disponibles	Données non disponibles
<b>Élargissement hypophysaire à l'IRM (%)</b>	10,71	100	0	85,71 (élargissement de l'hypophyse ou de la tige pituitaire)

Tableau 4 (suite) Comparaison des différentes études

## Conclusion

Les immunothérapies anti-cancéreuses occupent actuellement une place importante dans la stratégie thérapeutique oncologique de nombreux cancers. Elles ont révolutionné la prise en charge de patients métastatiques, permettant parfois l'évolution vers une rémission. Ces molécules peuvent être responsables d'effets secondaires, notamment endocriniens comme l'hypophysite immuno-induite que l'on retrouve dans la littérature dans 3,2% en cas de monothérapie par anticorps anti-CTLA-4, 0,1 à 0,4% en cas de monothérapie par anticorps anti-PD1/PD-L1 et 6,4% en cas de combinaison entre ces deux traitements. L'hypophysite est responsable d'une atteinte d'un ou plusieurs axes antéhypophysaires, et notamment d'insuffisance corticotrope qui est le plus souvent profonde et définitive et ayant potentiellement un impact sur le pronostic vital. Le diagnostic d'hypophysite après l'initiation d'une immunothérapie survient entre 8 et 28 semaines selon les études avec une médiane de 16 semaines dans notre cohorte. La Société Française d'endocrinologie a proposé en 2018 un dépistage de l'hypophysite immuno-induite avec, entre autres, la réalisation d'un bilan hormonal avant chaque cure d'immunothérapie durant six mois (incluant un cortisol sanguin à 8h en l'absence de traitement par glucocorticoïdes) puis toutes les deux cures d'immunothérapie durant les six mois suivants. Dans notre cohorte, un cortisol sanguin précédant le diagnostic d'hypophysite n'a été retrouvé que chez 45% des patients. La prévalence de la prescription de glucocorticoïdes en oncologie (45% des cas) explique probablement l'absence de mesure régulière du cortisol sanguin matinal. L'axe corticotrope est la lignée antéhypophysaire la plus souvent atteinte dans un contexte d'hypophysite et est responsable de la plupart des symptômes permettant de faire le diagnostic. Dans notre cohorte, le diagnostic d'hypophysite est jusqu'à 9 semaines plus tardif comparativement aux données de la littérature. Ce retard diagnostique est probablement responsable d'un taux d'hospitalisation important au moment du diagnostic (43% des patients) en raison d'une toxicité de grade III et IV. La mesure du cortisol sanguin à 8h

selon la fréquence recommandée par la Société Française d'Endocrinologie en 2018, à l'arrêt des traitements par glucocorticoïdes, permettrait probablement un diagnostic plus précoce et donc une proportion moins importante de toxicité de grade III et IV nécessitant une hospitalisation.

Les insuffisances gonadotropes et thyroïdiques étant le plus souvent temporaires (entre 1 à 3 mois), la faible prévalence de ces insuffisances antéhypophysaires dans notre population peut être expliquée par un diagnostic d'hypophysite immuno-induite plus tardif, comme cela a pu être retrouvé dans d'autres centres notamment dans l'étude de Lyon. Au moment où le diagnostic d'hypophysite est posé, les insuffisances gonadotropes et thyroïdiques ont probablement déjà récupéré. La faible proportion d'élargissement hypophysaire retrouvée radiologiquement peut être également expliquée par le délai médian de réalisation de l'IRM hypophysaire après le diagnostic d'hypophysite évalué à 2 mois dans notre cohorte. L'aspect « ballonné » de l'hypophysite étant le plus souvent présent dans les 40 premiers jours. Sur les différents paramètres étudiés (sex ratio, présentation clinique, grade de toxicité, délai médian de survenue de l'hypophysite, pourcentage et profondeur d'insuffisance corticotrope, aspect radiologique), aucune différence n'est retrouvée entre les deux groupes (anticorps anti-PD-L1/PD-1 seul versus combinaison incluant un anticorps anti-CTLA-4). La seule différence significative retrouvée entre les deux groupes est la prédominance d'une insuffisance gonadotrope transitoire en cas d'association incluant un anticorps anti-CTLA-4. Il est en revanche important de souligner l'absence de données dans la littérature concernant les atteintes irréversibles de l'axe gonadotrope pouvant survenir chez de jeunes patients traités par immunothérapie. La littérature rapporte plusieurs cas d'orchites, orchi-épididymites et d'azoospermies dans les suites d'un traitement par immunothérapie, sans preuve formelle d'un lien de causalité en raison d'un manque de données sur la fonction gonadique précédant le traitement. La question se pose de la fréquence de ces troubles gonadiques et leurs impacts sur

la fertilité chez les patients en âge de procréer ainsi que la nécessité d'envisager une cryoconservation des gamètes chez les patients concernés. Des études sont donc nécessaires pour répondre à cette question. Une étude multicentrique observationnelle prospective évaluant l'évolution de l'hormone anti-müllérienne, le compte de follicules antraux et le spermogramme avant et après traitement par anticorps anti-PD-1 dans une cohorte de femmes et d'hommes âgés de 18 à 45 ans atteints de mélanome est en cours de réalisation à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille depuis juin 2022.

L'apparition d'une hypophysite immuno-induite n'est pas un critère en soi pour arrêter le traitement par immunothérapie en raison d'un enjeu oncologique majeur chez ces patients atteints de cancers agressifs, sachant que l'arrêt thérapeutique ne changera pas l'évolution de l'atteinte anté-hypophysaire.

Pour conclure, il est primordial d'améliorer le dépistage des signes cliniques et biologiques de l'insuffisance corticotrope afin de permettre un diagnostic plus précoce de l'hypophysite immuno-induite et ainsi éviter de mettre en jeu le pronostic vital (toxicité de grade IV) voire le décès du patient (toxicité de grade V).

VU

Strasbourg, le *28 juillet 2023*

Le président du jury de thèse

Professeur.....

**Professeur Bernard GOICHOT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
 Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition  
 Hôpital de HAUTEPIERRE  
 Tél. : 03 88 12 75 93 - Fax : 03 88 12 82 85  
 Email : bernard.goichot@chru-strasbourg.fr  
 N° RPPS : 10002433471

VU et approuvé

Strasbourg, le *29 AOUT 2023*.....

Le Doyen de la Faculté de  
 Médecine, Mâtureutique et Sciences de la Santé  
 Professeur Jean SIBILIA

## Bibliographie

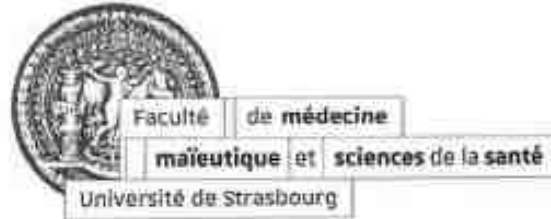
1. Castinetti F, Borson-Chazot F. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. *Ann Endocrinol.* oct 2018;79(5):535-8.
2. Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician. *Emerg Med Australas EMA.* avr 2017;29(2):245-51.
3. Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. [Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2018;105(11):1033-41.
4. 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.* 1 févr 2018;4(2):173-82.
5. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* oct 2018;79(5):555-61.
6. Brilli L, Danielli R, Ciuoli C, Calabrò L, Di Giacomo AM, Cerase A, et al. Prevalence of hypophysitis in a cohort of patients with metastatic melanoma and prostate cancer treated with ipilimumab. *Endocrine.* déc 2017;58(3):535-41.
7. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2017;13(4):195-207.
8. Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, et al. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest.* juill 2019;42(7):745-56.
9. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 févr 2015;21(4):749-55.
10. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2018;4(12):1721-8.
11. Castinetti F, Borson-Chazot F. Endocrinopathies induites par l'immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société française d'endocrinologie. *Bull Cancer (Paris).* mai 2019;106(5):492-6.
12. Maker AV, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Kammula US, Royal RE, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2006;29(4):455-63.

13. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4078-85.
14. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* févr 2015;172(2):195-204.
15. Levy M, Abeillon J, Dalle S, Assaad S, Borson-Chazot F, Disse E, et al. Anti-PD1 and Anti-PDL1-Induced Hypophysitis: A Cohort Study of 17 Patients with Longitudinal Follow-Up. *J Clin Med.* 13 oct 2020;9(10):3280.
16. Di Dalmazi G, Ippolito S, Lupi I, Caturegli P. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert Rev Endocrinol Metab.* nov 2019;14(6):381-98.
17. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris).* 2019;106(7-8):617-34.
18. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1.
19. Joseph RW, Chatta G, Vaishampayan U. Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: Considerations for clinical practice. *Urol Oncol.* avr 2017;35(4):142-8.
20. Duma N, Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. *The Oncologist.* avr 2020;25(4):277-8.
21. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open.* oct 2021;6(5):100276.
22. Scovell JM, Benz K, Samarska I, Kohn TP, Hooper JE, Matoso A, et al. Association of Impaired Spermatogenesis With the Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Melanoma. *JAMA Oncol.* 1 août 2020;6(8):1297-9.
23. Davies A, Naderpoor N, Parakh S. Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism Secondary to Anti-Programmed Death Ligand 1 Inhibitor. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2019;14(7):e147-8.
24. Salzmann M, Tosev G, Heck M, Schadendorf D, Maatouk I, Enk AH, et al. Male fertility during and after immune checkpoint inhibitor therapy: A cross-sectional pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2021;152:41-8.
25. Rabinowitz MJ, Kohn TP, Peña VN, Samarska IV, Matoso A, Herati AS. Onset of azoospermia in man treated with ipilimumab/nivolumab for BRAF negative metastatic melanoma. *Urol Case Rep.* janv 2021;34:101488.
26. Quach HT, Robbins CJ, Balko JM, Chiu CY, Miller S, Wilson MR, et al. Severe Epididymo-Orchitis and Encephalitis Complicating Anti-PD-1 Therapy. *The Oncologist.* juill 2019;24(7):872-6.

27. Peters M, Pearlman A, Terry W, Mott SL, Monga V. Testosterone deficiency in men receiving immunotherapy for malignant melanoma. *Oncotarget*. 2 févr 2021;12(3):199-208.
28. Brunet-Possenti F, Opsomer MA, Gomez L, Ouzaid I, Descamps V. Immune checkpoint inhibitors-related orchitis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 avr 2017;28(4):906-7.



# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : PELLE ..... Prénom : Pauline .....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A Strasbourg ....., le 21 août 2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**RÉSUMÉ :**

Cette étude rétrospective se base sur les données cliniques, biologiques et radiologiques d'une cohorte de 33 patients suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS), traités par immunothérapies pour une pathologie cancéreuse. Les signes cliniques d'hypophysite sont peu spécifiques ce qui rend son constat difficile, souvent responsable d'un retard diagnostique. L'insuffisance corticotrope est omniprésente au diagnostic d'hypophysite, profonde et majoritairement irréversible. Les insuffisances thyroïdienne et gonadotrope sont fréquemment retrouvées au diagnostic et récupèrent généralement dans les premiers mois. Le déficit gonadotrope est principalement retrouvé en cas de combinaison d'immunothérapies (anticorps anti-PD-L1/PD1 et anticorps anti-CTLA-4). Le délai médian d'apparition de l'hypophysite apparaît deux fois plus court en cas de combinaison de traitement comparativement aux patients traités par anticorps anti-PD-L1/PD1 seuls. L'aspect « ballonné » de l'hypophyse, signature de l'hypophysite, n'est mis en évidence principalement que dans les 40 premiers jours de l'hypophysite, pouvant donc manquer en cas de retard à la réalisation de l'IRM hypophysaire. Nous avons observé un retard diagnostique d'hypophysite de plus de 9 semaines dans notre cohorte par rapport aux données de la littérature, ce retard diagnostique étant responsable d'un nombre important d'hospitalisations avec un grade de toxicité de l'hypophysite supérieur ou égal à 3 chez près de 43% des patients.

**Rubrique de classement :** DES Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

**Mots-clés :** immunothérapies, effets secondaires endocriniens, hypophysite, insuffisances antéhypophysaires, élargissement hypophysaire, anticorps anti-PD-L1/PD1, anticorps anti-CTLA-4

**Président du jury :** Professeur Bernard GOICHOT, PU-PH

**Directeur de thèse :** Docteur Thibault BAHOUAGNE, MCU-PH

**Assesseurs :**

- Professeur Nicolas COLLONGUES, PU-PH
- Docteur Philippe BALTZINGER, PHU
- Docteur Philippe BARTHELEMY, PH

**Adresse de l'auteur :**

Pauline PELTE

203 avenue de Colmar 67100 STRASBOURG

pauline.pelte@gmail.com