

REMARQUE : Les effets endocriniens indésirables associés à l'immunothérapie ne sont généralement pas réversibles.

Dépistage et surveillance des effets indésirables associés aux complications endocriniennes de l'immunothérapie

Évaluer les paramètres suivants au début du traitement, à toutes les 4 à 6 semaines pendant l'immunothérapie, 4 à 6 semaines après le dernier cycle et pendant au moins un an après l'arrêt du traitement :

Analyses de laboratoire :

- * Cortisol (le matin)*†
- * TSH*
- * T4 libre
- * Électrolytes
- * Glycémie

Note: effectuer le dépistage des gonadotrophines et des hormones sexuelles uniquement en cas de symptômes.

* Si le patient ne prend pas de glucocorticostéroïdes à forte dose, car ceux-ci inhibent l'ACTH et le cortisol, et ↓ les taux de TSH.
† Certains cliniciens ne mesurent l'ACTH que s'ils soupçonnent une insuffisance surrénalienne afin de déterminer si celle-ci est primaire ou secondaire.

Évaluation clinique des symptômes :

- * Faiblesse
- * Fatigue
- * Maux de tête inhabituels
- * Changements visuels
- * Hypotension
- * Transpiration accrue
- * Intolérance à la chaleur
- * Tachycardie
- * Perte ou prise de poids
- * Faim extrême ou inappétence
- * Constipation ou diarrhée
- * Voix plus grave
- * Changements urinaires
- * Polydipsie
- * Polyurie
- * Nausées ou vomissements
- * Douleur abdominale

Effectuer l'anamnèse des menstruations chez les femmes préménopausées.

Pour les urgences endocriniennes potentielles suivantes :

Orienter le patient en endocrinologie

CONTINUER l'immunothérapie s'il n'y a aucun symptôme

CESSER l'immunothérapie en présence de symptômes jusqu'à leur disparition et/ou l'instauration d'un traitement approprié (si indiqué)



Hypophysite

Évaluation, diagnostic

Soupçonner si :

- ↓ TSH et ↓ T4 libre et/ou ↓ cortisol
- ↓ ACTH* ↓ Na+
- ou présence d'autres anomalies des hormones hypophysaires

Demander :

- ✓ IRM cérébrale ± agent de contraste avec coupes hypophysaires ou sellaires en présence de symptômes

* Si le taux d'ACTH est élevé, il faut soupçonner une insuffisance surrénalienne primaire. Consultez un endocrinologue pour confirmer le diagnostic. En plus de l'hydrocortisone, l'administration de fludrocortisone peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance surrénalienne primaire.

Prise en charge

✓ Traiter par une hormonothérapie substitutive si indiqué :

• Insuffisance surrénalienne :

- Initier l'hydrocortisone† à raison de 15 à 30 mg/j par voie orale fractionnés en 2 ou 3 doses
- Renseigner le patient au sujet de doses à prendre en cas de stress et recommander le port d'un bracelet d'alerte médicale

• Hypothyroïdie :

- Initier la lévothyroxine après le remplacement des glucocorticoïdes
 - Commencer par une dose de 1,6 µg/kg/j (utiliser des doses plus faibles chez les personnes âgées ou frêles, ou atteintes d'une maladie cardiaque grave)
 - Mesurer le taux de TSH après 4 à 6 semaines pour réévaluer le dosage

• Hypogonadisme :

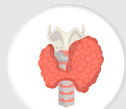
- Envisager le remplacement de la testostérone (hommes), des œstrogènes (femmes préménopausées) et de la progestérone (si la patiente a encore un utérus) si cela est nécessaire et n'est pas contre-indiqué

REPRISE DU TRAITEMENT : après le remplacement hormonal

✓ Envisager la prednisone SEULEMENT SI symptômes aigus SÉVÈRES avec effet de masse HYPOPHYSAIRE

- 1 à 2 mg/kg/j jusqu'à la disparition des symptômes (1 à 2 semaines), puis diminution rapide jusqu'au remplacement physiologique

† L'hydrocortisone est préférable, car elle permet de recréer le rythme circadien du cortisol. Les stéroïdes à longue durée d'action, comme la prednisone, comportent un risque de surremplacement, mais peuvent être utilisés dans certaines circonstances. Voir le tableau de comparaison des glucocorticoïdes pour les équivalences.



Hyperthyroïdie

Évaluation, diagnostic

Soupçonner si :

- ↓ TSH ↑ T4* libre

* La T3 peut être utile chez les patients présentant des symptômes importants et des élévations minimales de la T4 libre.

En cas de symptômes graves ou persistants et/ou de suspicion de la maladie de Basedow :

- ✓ Envisager le dosage d'anticorps anti-récepteurs de la TSH et une scintigraphie au pertechnétate pour dépister la maladie de Graves

Prise en charge

✓ Envisager l'administration d'un bêta-bloquant pour soulager les symptômes

- P. ex. propranolol 10 à 20 mg toutes les 4 à 6 h au besoin

✓ La thyroïdite récupère généralement ou peut évoluer vers une hypothyroïdie nécessitant de la lévothyroxine

✓ En cas de signes de tempête thyroïdienne :

- Consultation urgente en endocrinologie et admission aux soins intensifs

Signes et symptômes de la maladie de Graves :

- Diarrhée
- Ophtalmopathie
- Fatigue
- Intolérance à la chaleur, flushing
- Difficulté à dormir
- Tremblements des mains
- Faiblesse musculaire
- Perte de poids inexplicable

REPRISE DU TRAITEMENT : après la résolution des symptômes

✓ Refaire les tests de la fonction thyroïdienne après 4 à 6 semaines

- Si résolution complète, aucun autre traitement n'est nécessaire
- Si hyperthyroïdie persistante, envisager une évaluation ou une prise en charge plus poussée de la maladie de Graves
 - Traiter par du méthimazole ou du PTU, des bêta-bloquants



Diabète auto-immun

Évaluation, diagnostic

Soupçonner si :

- ✓ glycémie à jeun > 7 mmol/L
- ✓ glycémie aléatoire > 11,1 mmol/L

Rechercher l'acidocétose diabétique :

- ✓ Cétones urinaires et/ou bilans métaboliques
- ✓ pH sérique
- ✓ HbA1c

Remarque : L'endocrinologue doit envisager la mesure des anticorps anti-GAD ou anti-cellules des îlots de Langerhans et des taux de peptide C.

Prise en charge

✓ En cas de symptômes graves ou d'acidocétose diabétique :

- Hospitalisation
- besoin d'insuline

✓ En cas de symptômes légers ou modérés :

- Collaborer avec l'endocrinologue, l'endocrinologue ou le médecin de famille pour commencer l'insuline selon l'expertise locale
- Orienter vers une clinique du diabète

Signes et symptômes de l'acidocétose diabétique :

- Soif excessive
- Mictions fréquentes
- Faiblesse généralisée
- Confusion
- Douleur abdominale
- Peau sèche
- Sécheresse buccale
- Tachycardie
- Haleine fruitée

REPRISE DU TRAITEMENT : Une fois la glycémie maîtrisée et l'insuline instaurée

✓ Mettre en place des mesures de soutien :

- Hydratation
- Correction des électrolytes

Tableau de comparaison des glucocorticoïdes

	Dose équivalente de glucocorticoïde (mg)	Puissance relative à l'hydrocortisone		Durée d'action (heures)
		Anti-inflammatoire	Minéralocorticoïde	
Glucocorticoïdes				
Courte durée d'action				
Hydrocortisone (cortisol)	20	1	1	De 8 à 12
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	De 8 à 12
Durée d'action intermédiaire				
Prednisone	5	4	0,8	De 12 à 36
Prednisolone	5	4	0,8	De 12 à 36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	De 12 à 36
Longue durée d'action				
Dexaméthasone	0,75	30	0	De 36 à 72
Bétaméthasone	0,6	30	0	De 36 à 72
Minéralocorticoïdes				
Fludrocortisone	0	15	150	De 12 à 36

Adaptation de UpToDate. Accessible à : <https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=END0%2F64138&topicKey=ANEST%2F94256&source=outline>
Consulté le 8 février 2022.

Abréviations : AC : dysfonction du Système immunitaire; ACTH : hormone adrénocorticotrope; FSH : hormone folliculostimulante; GAD : acide glutamique décarboxylase; HbA1c : hémoglobine glyquée; IRM : imagerie par résonance magnétique; LH : hormone lutéinisante; Na⁺ : sodium; PTU : propylthiouracile; TSH : hormone thyroïdienne

Remerciements : Cet outil a été élaboré en collaboration avec des membres de l'Association canadienne des oncologues médicaux (ACOM) et de la Société canadienne d'endocrinologie et de métabolisme (SCEM), et nous remercions tout particulièrement les docteurs Sabrina Gill, Irena Druce, Jose Monzon et Rosalyn Juergens pour leur participation à l'élaboration de cet outil. Cette initiative a été rendue possible grâce à une subvention éducative de Bristol Myers Squibb.

Références :

- Schneider BJ, et collab. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39:4073-126.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4.2021. 27 septembre 2021.
- Paschou SA, et collab. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. ESMO Open. 2021;6:100011.
- Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. Endocr Connect. 2020;9:R207-28.