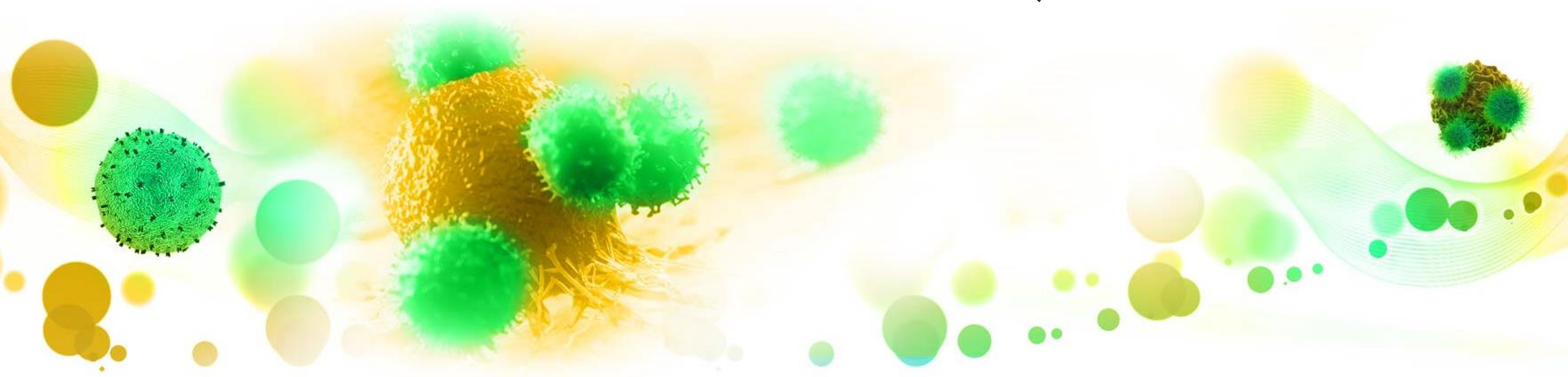


# **EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNO-MÉDIÉS « IMMUNE-RELATED ADVERSE-EVENTS – IRAES »**

## ***TOXICITÉ ENDOCRINOLOGIQUE***



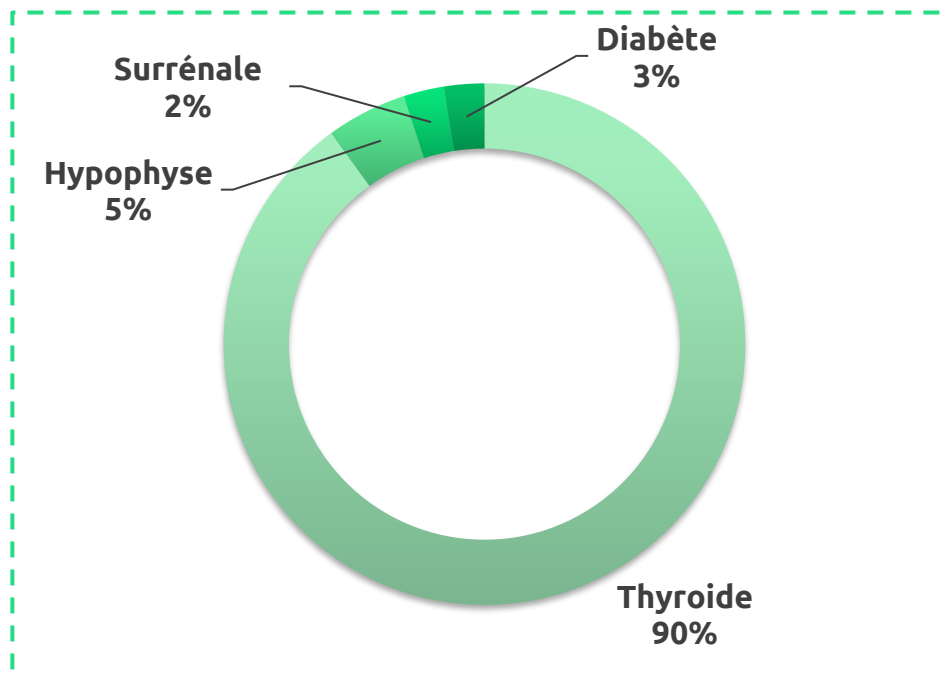


# HYPOTHYROIDIE

---

# Généralités :

- » 8%-24% des toxicités immuno-médiées
- » Intérêt d'un dosage de la TSH et T4L + glycémie à jeun
  - ❑ Reco SFE : avant de commencer, avant chaque cure pendant les 6 premiers mois puis tous les 2 mois pendant 6 mois puis après 1 an, si symptômes
- » La plupart du temps asymptomatique
- » Sinon: asthénie, prise de poids, constipation, anxiété, anorexie, bradycardie, ralentissement psychomoteur, myalgies...
- » Hypothyroïdie :
  - ❑ Frustré : TSH élevée, T3-T4 normales
  - ❑ Franche: TSH élevée, T3-T4 abaissées



## Sévérité = ICU

Coma myxoédémateux  
Hypothermie  
Bradycardie  
Bradypnée

## Bilan :

- » **Confirmer sur un nouveau dosage TSH, T4**
- » **ECG en cas de facteurs de risques cardiovasculaires**
- » **Echographie thyroïdienne**
- » **Dosages des anticorps anti-TPO et anti-TG**
- » **Diagnostic différentiel :**
  - Thyroïdite chronique lymphocytaire (Hashimoto, atrophique...)
  - Hypophysite : profil d'insuffisance thyroïdienne : T4 abaissées, TSH normale ou basse

# Prise en charge :



## » **Grade 1 : $4 < \text{TSH} < 10$ asymptomatique**

- ✓ Poursuite et surveillance biologique, ttt à discuter si anticorps anti-TPO, anti-TG positifs

$4 < \text{TSH} < 10$  à 2 reprises avec symptômes : **supplémentation L-thyroxine** 1- 1,5 ug/kg/jour

## » **Grade 2 : $\text{TSH} > 10$ à 2 reprises**

- ✓ Poursuite de l'immunothérapie
- ✓ Avis endocrinologique et **supplémentation L-thyroxine** 1- 1,5 ug/kg/jour (25ug/jour avec augmentation de 25 µg toutes les semaines si sujets très âgés ou insuffisance coronarienne connue)

## » **Grade 3-4 : symptômes sévères : exceptionnel ++**

- ✓ **Suspension de l'immunothérapie** jusqu'à résolution à grade 2.
- ✓ Avis endocrinologique pour supplémentation IV en cas de myxœdème (bradycardie/hypothermie)



# **HYPERTHYROÏDIE**

---

# Généralités :

- » **Symptômes: tachycardie, perte de poids, nervosité, tremblements, asthénie, diarrhée, HTA, thermophobie**
- » **La sévérité s'évalue sur l'impact sur la vie quotidienne et les conséquences cardiovasculaires potentielles**



**Sévérité = ICU**

Cardiothyroïdose

Trouble du rythme

Insuffisance Cardiaque

Crise aiguë thyrotoxique

# Bilan :

- » Hyperthyroïdie
  - ❑ Franche : TSH basse avec T4-T3 élevées
  - ❑ Frustré : TSH basse, T3-T4 normales
- » ECG
- » Echographie thyroïdienne
- » Dosages des **anticorps anti-récepteur TSH**, +/- anticorps anti-TPO et anti-TG
- » Si injection de pdc iodé récente : iodurie + créatU sur urines des 24h
- » Si doute diagnostic : scintigraphie thyroïdienne à **l'iode 123**
- » Physiopath : maladie de Basedow immuno-induite : rare

thyroïdite en phase lytique

- » Diagnostics différentiels :
  - ❑ Nodule toxique, goitre multinodulaire toxique
  - ❑ Surcharge iodée iatrogène (cordarone, pdc)
  - ❑ Thyroïdite De Quervain
  - ❑ Thyroïdite lymphocytaire chronique



# Prise en charge :



- » Grade 1 : asymptomatique → poursuite et surveillance biologique
- » Grade 2 : symptômes modérés → poursuite de l'immunothérapie
  - ✓ Consultation endocrinologique
  - ✓ Traitement symptomatique (Bbloquant non cardiosélectifs, anxiolytiques)
  - ✓ Surveillance biologique
- » Grade 3-4 : symptômes sévères → suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution à grade 2.
  - ✓ **Avis endocrinologique urgent**
  - ✓ traitement symptomatique (Bbloquant non cardiosélectifs).
  - ✓ Hospitalisation et discussion corticothérapie 1 mg/kg/J avec décroissance sur 2 semaines

NB :

- » La plupart des hyperthyroïdies deviennent des hypothyroïdies dans un second temps : surveillance prolongée du bilan +++
- » Anti-thyroïdiens de synthèse : à réserver aux maladies de Basedow



# INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

---

# Insuffisance surrénalienne aiguë :



## Symptômes non spécifiques

Fatigue, anorexie, hypotension orthostatique, douleur abdominale, nausée, vomissement, hypoglycémie, hyponatrémie



## Sévérité = ICU

Choc hypovolémique  
Vomissements incoercibles  
Troubles neurologiques  
Hyperkaliémie avec signes ECG

**Urgence thérapeutique + + +**

**En cas de suspicion : cortisol et ACTH à 8h du matin si possible, si urgence thérapeutique (hypotension) prélever à n'importe quelle heure**

- » Ne pas attendre la confirmation diagnostique en cas de sévérité
- » Débuter l' HYDROCORTISONE 100 mg IM / SC puis 200 mg / 24h IVSE
- » + Remplissage avec serum physiologique

Dès amélioration de la symptomatologie clinique et biologique  
→ relais par hydrocortisone PO 60 mg par 24 heures puis 20 à 30 mg par 24 h

» **Si cortisol à 8 h bas ( $\leq 138$  nmol/L= $50$  ng/mL) : diagnostic posé**

Si cortisol à 8 h entre 138 et 500 nmol/L (=50 et 180 ng/mL), compléter le bilan par un test dynamique de stimulation comme le test au Synacthène 250  $\mu$ g.

Si cortisol après Synacthène  $< 500$  nmol/L (=180 ng/mL), diagnostic confirmé

» **Périphérique : cortisol plasmatique 8h bas, ACTH élevée**

Rare +++

TDM abdo : surrénales atrophiques ou aspect de « surrénalite » avec hypermétabolisme au PET-FDG

Anticorps anti-21 hydroxylase peuvent être +

Discuter fludrocortisone en plus de l'hydrocortisone (cs endocrino)

» **Centrale : cortisol plasmatique 8h bas, ACTH basse**

Hypophysite

Diag différentiel : corticothérapie (IV, PO, cutanée, inhalée)



# HYPOPHYSITE

---

# Généralités :

- » 4-20% ipili, 0,6% nivo, 0,7% pembro; 8% nivo+pembro
- » Symptômes aspécifiques: asthénie, maux de tête, troubles visuels
- » Signes d'insuffisance antéhypophysaires à rechercher :
  - Hypothyroïdie centrale: asthénie, prise de poids, bradycardie...
  - Insuffisance surrénalienne corticotrope: asthénie, anorexie, amaigrissement, hypotension, douleurs abdominales, nausées, hypoglycémie, déshydratation
  - Insuffisance gonadotrope : baisse de la libido, impuissance, aménorrhée
  - Hyperprolactinémie de déconnexion: galactorrhée, aménorrhée, troubles du cycle
- » Gravité liée principalement à **l'insuffisance corticotrope aigue**
- » Diag différentiel : métastase hypophysaire

Rechercher syndrome polyuro-polydipsique ++ en faveur d'un diabète insipide et d'une méta

## Bilan :

- » Ionogramme (hyponatrémie sans hyperkaliémie), glycémie, calcémie
- » Bilan endocrinologique :
  - Cortisolémie à 8h, ACTH **en urgence++**
  - TSH, T4
  - FSH, LH, œstradiol/testostérone
  - IGF-1, prolactine : dans un second temps, en endocrino
- » IRM hypophysaire (peut-être normale), à discuter pour le diagnostic différentiel de métastases
- » Déficit thyroïdienne 86-100 %, gonadotrope 85 à 100 % et corticotrope 50 à 73 %

# Prise en charge :

## » **Grade 1 : asymptomatique ou paucisymptomatique**

- ✓ poursuite de l'immunothérapie
- ✓ hormonothérapie substitutive par :

**hydrocortisone (10mg matin et 10 mg le midi)**

**Pas de substitution des axes thyroïdiques et gonadotropes car récupération spontanée dans la plupart des cas**

- ✓ **Consultation endocrino**

## » **Grade 2 : symptômes modérés**

- ✓ Idem grade 1; discuter hydrocortisone 20-10-0 si asthénie majeure

## » **Grade 3-4 : symptômes sévères**

- ✓ suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution à grade 2.
- ✓ Avis endocrinologique urgent
- ✓ Traitement idem grade 1-2
- ✓ **Hospitalisation et discussion corticothérapie 1 mg/kg/J** avec décroissance sur 1-2 semaines
- ✓ Insuffisance surrénalienne aiguë: Hydrocortisone 100 mg puis 200mg/24h IVSE + hydratation