Colloque Médical du Jeudi 30/11/2023

Gestion pratique des complications endocriniennes des immunothérapies

Dr CRISTANTE Justine – Service d'Endocrinologie Diabétologie
jcristante@chu-grenoble.fr

SECTEUR SANTÉ
Université Grenoble Alpes

CHU GRENOBLE ALPES

PROGRAMME

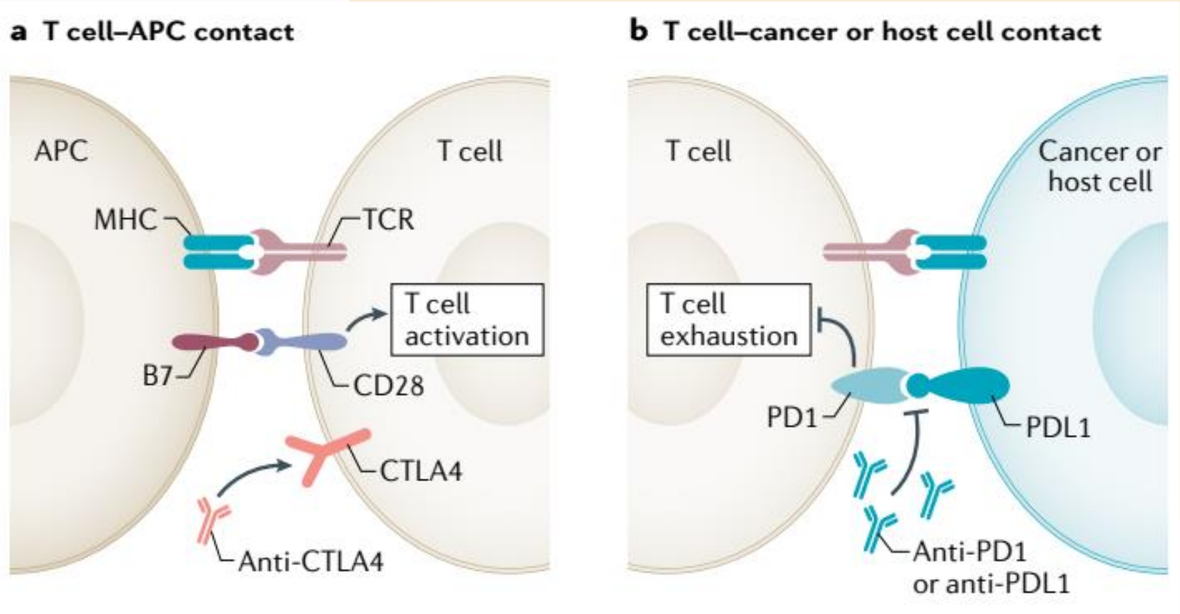
- Très bref rappel sur les “checkpoint inhibitors” et quelques concepts d’endocrinologie
- Les types de complications
- Gestion pratique
  - Hypophysite
  - Thyroïdite

Quelques rappels sur l'immunothérapie (par une profane)

- Révolution de la cancérologie depuis 2011
- Utilisée dans au moins 19 cancers
- Anticorps monoclonaux
- Action : blocage de régulateurs négatifs de l'activation immunitaire

Quelques rappels sur l'immunothérapie (par une profane)

- 4 grands types, qui peuvent être combinés :
  - anti CTLA4 (ipilimumab)
  - anti PD1 (nivolumab et pembrolizumab +++)
  - anti PDL1 (atezolizumab, avelumab +++)
  - anti Lag3 (relatlimab)



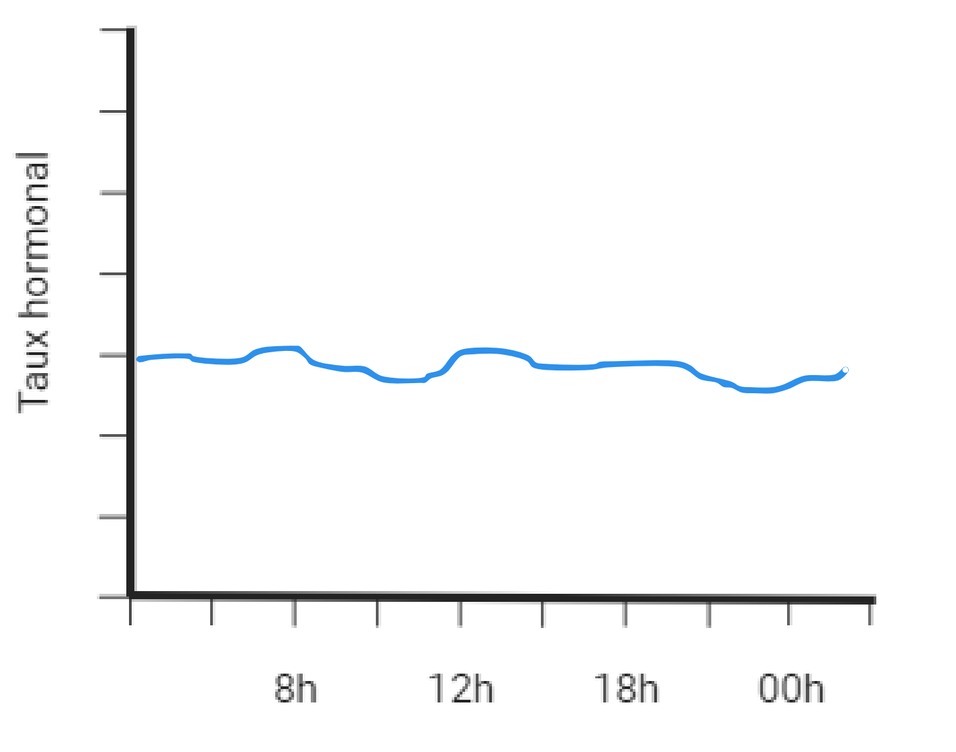
Wright et al, *Nat Rev Endocrinology*, 2021.

Quelques rappels sur l'immunothérapie (par une profane)

- Du fait de leur méca d'action (restaure une activation immunitaire), pourvoyeur d'inflammation et d'autoimmunité
- Nombreux organes touchés : peau, poumon, tractus dig, endoc
- 90% des patients ont au moins un effet relié à cette activation immunitaire (irAE)

Concepts en endocrinologie

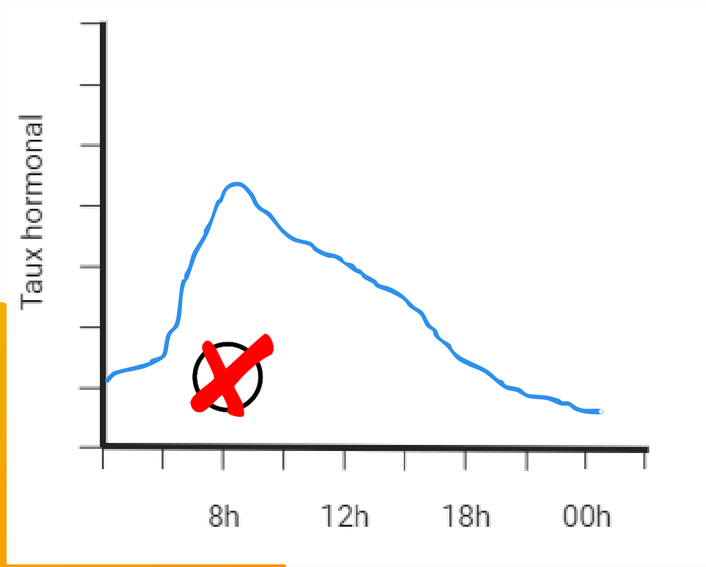
Règle n°1 : Si une hormone a un taux constant au cours de la journée, on peut la doser à n'importe quel moment et le taux de base suffit
Exemple : TSH et T4L



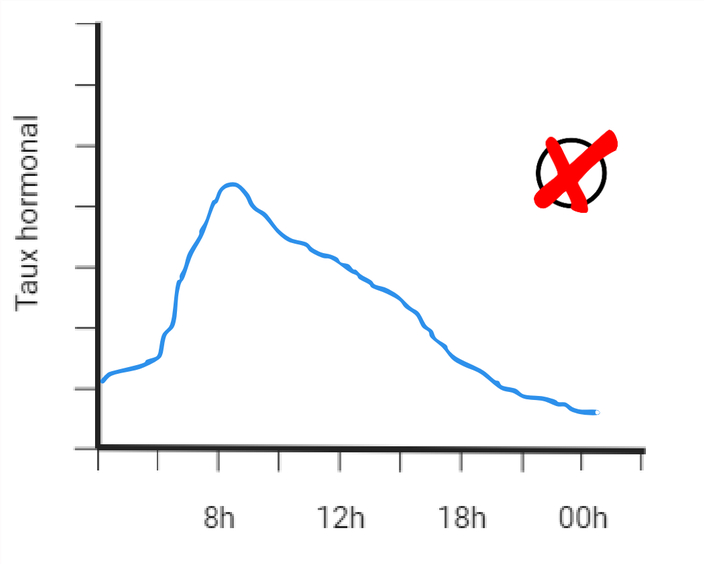
Concepts en endocrinologie

Règle n°2 : Si une hormone a un taux variable au cours de la journée, il faut choisir son moment pour la doser
Exemple : cortisol

Pour affirmer une hypersécrétion, on la dose au moment où elle est censée être la plus basse (si elle est haute alors qu'elle est censée être basse, ce n'est pas normal)

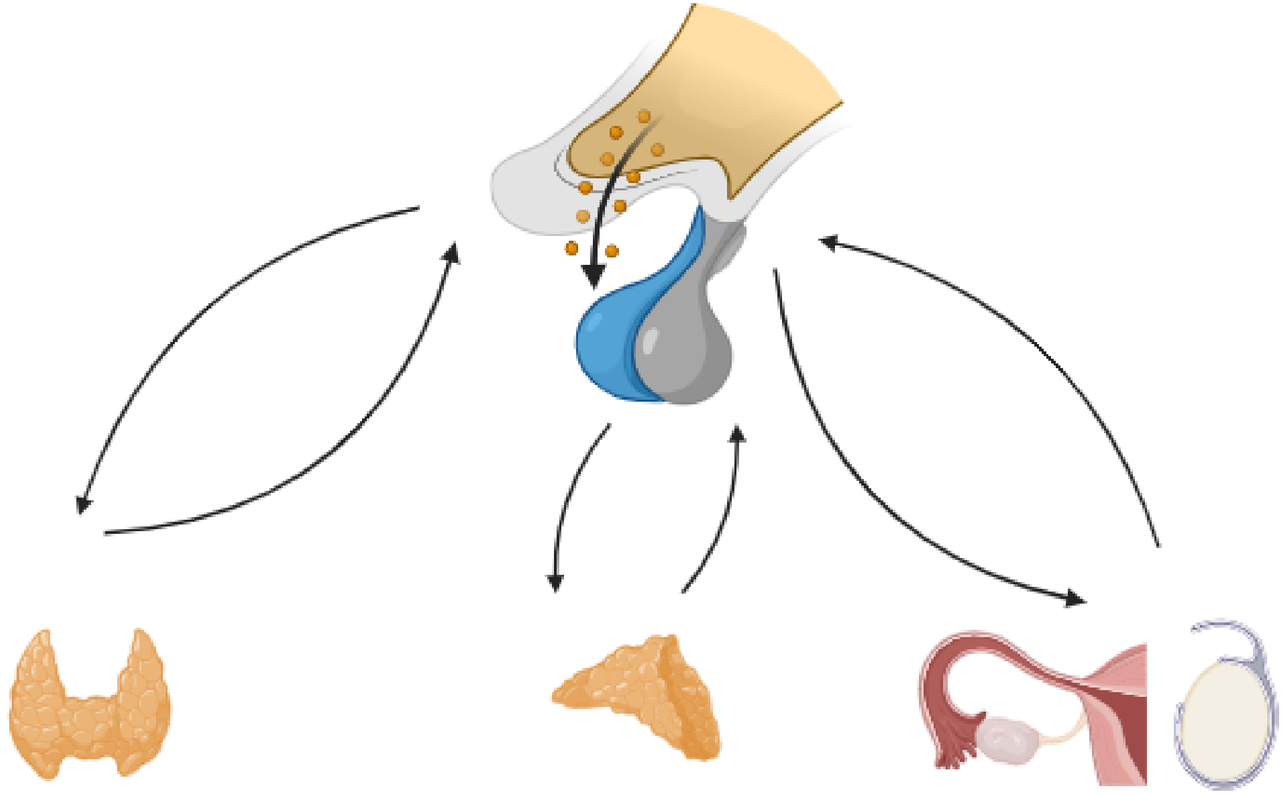


Pour affirmer une insuffisance, on la dose au moment où elle est censée être la plus haute (si elle est basse alors qu'elle est censée être haute, ce n'est pas normal)



Concepts en endocrinologie

Règle n°3 : Il existe un rétrocontrole permanent entre les glandes périphériques et l'hypophyse. Concept d'anormalement normal.



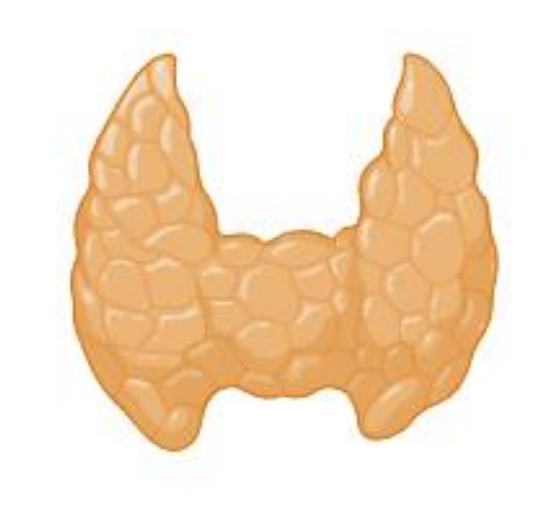
Concepts en endocrinologie

Application pratique :
Si la T4L est basse alors la TSH devrait être…
Elevée…
Si elle est normale, elle est anormalement normale => problème central

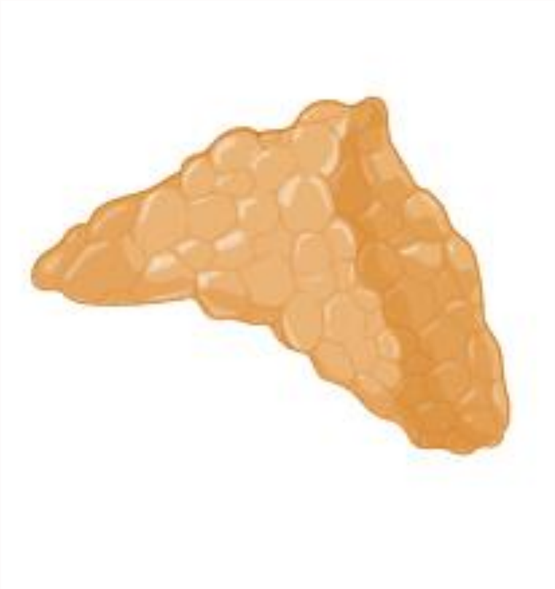
Si le cortisol est en permanence élevé, alors l'ACTH devrait être…
Bas
S'il est normal, alors il est anormalement normal => problème central

S'il y a une insuffisance ovarienne, alors la FSH et la LH devraient être…
Elevées
Si elles sont normales, alors elles sont anormalement normales => problème central

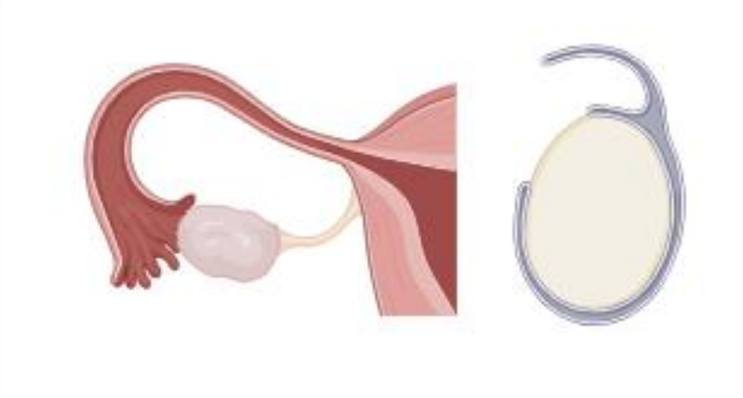
Diagnostic : quelle hormone pour quelle glande ?



TSH ++++
Si central : besoin du couple systématique TSH / T4L



Cortisol (/!\ heure)

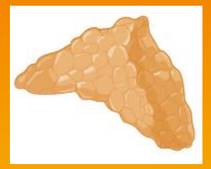


Clinique +++ (aménorrhée / trouble érections)
Sinon LH, FSH, oestradiol / testo + TEBG

- Axe somatotrope : IgF1
- (Prolactine)

IMMUNOTHERAPIE : QUELLES COMPLICATIONS ?

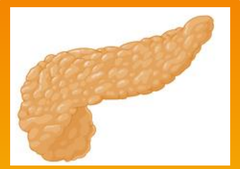
Hypophysite



Insuffisance surrénalienne

Thyroïdite

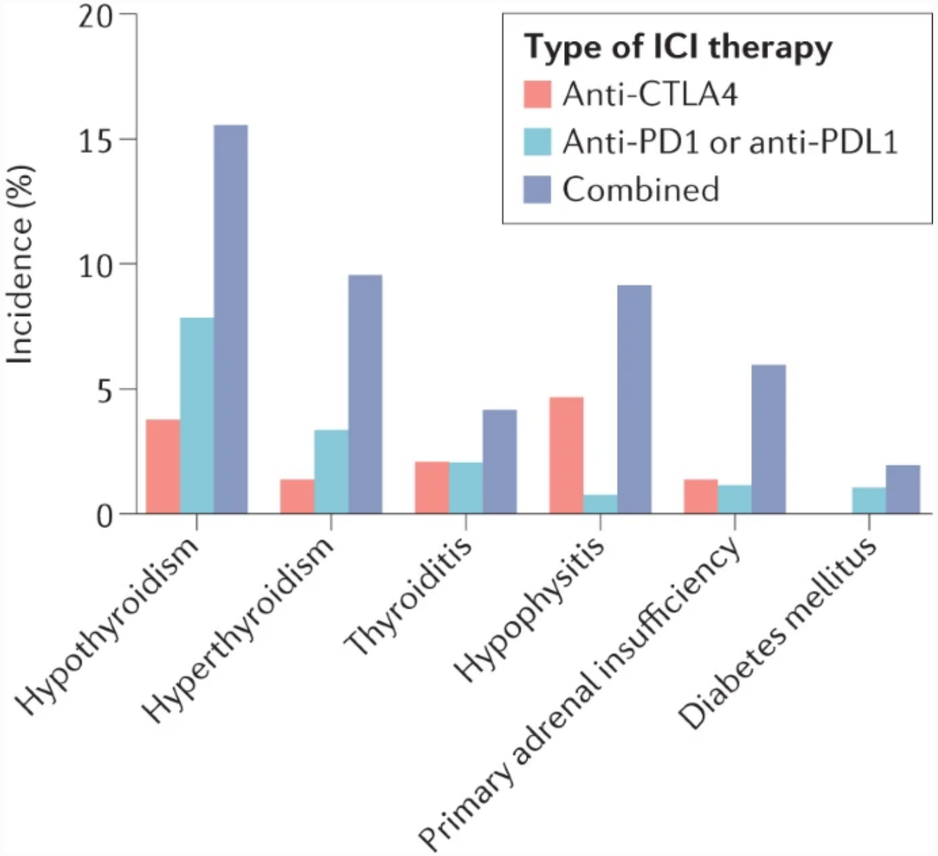
Hypoparathyroïdie



Diabète fulminans

QUELLE FREQUENCE ?

Tout dépend de quoi on parle
40% des patients, mais dépend de l'immunothérapie



Wright et al, Nat Rev Endocrinology, 2021.

GESTION PRATIQUE

Comment participer ?

1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
GACQIP

Cliquez sur l'écran projeté pour lancer la question

1 Envoyez @GACQIP au 06 44 60 96 62

2 Vous pouvez participer

Copier le lien de participation

wooclap

100 %

0

QUE ET QUAND DOSER ?

Quoi ?

- Cortisol vers 8h
- TSH
- T4L
- Glycémie
- Ionogramme

Objectif : le plus grave / le plus fréquent

Quand ?

Avant le traitement puis toutes les 4 à 6 semaines, avant les cures

(donc très variable selon le traitement)

Recos SFE : axe gonadotrope avant l'instauration du traitement

HYPOPHYSITE

Quelques généralités

- Environ 17% des patients
- Inflammation hypophysaire
- Apparition entre 10 semaines (i CTLA-4) et 27 semaines (i PD1)
- Déficit le plus fréquent : corticotrope (95%)
  - i CTLA4 : souvent associé à un hypopituitarisme antérieur
  - i PD1 : souvent isolé
- Diabète insipide associé : rare

HYPOPHYSITE

Quelques généralités

- Attention si votre patient est sous corticoïdes pour interpréter le cortisol !!!
  - Corticothérapie = freination de l'axe corticotrope
  - Donc cortisol et ACTH bas sous corticothérapie = "normal"
  - Il devient alors difficile de diagnostiquer l'hypophysite MAIS
  - Dose substitutive de glucocorticoides = 20mg d'hydrocortisone = 5mg de Prednisone
  - **Si vos patients ont > 5mg de Prednisone, leurs besoins quotidiens en glucocorticoides sont couverts ! Donc pas de panique**

- Dans l'expérience, souvent découvert sur bilan systématique, sans symptomatologie, ou asthénie isolée

- Parfois sur une clinique d'insuffisance surrénalienne aigüe

HYPOPHYSITE

CAT

- Appeler le patient et rechercher des signes d'insuffisance surrénalienne (ici corticotrope)
  - Vomissements
  - Nausées
  - Diarrhées
  - Douleurs abdominales
  - Epuisement
  - Hypotension
  - (confusion)

- **Si signes d'ISA : appel SAMU, injection d'hydrocortisone 100mg IV, PEC ISA**

- Si pas de signes d'ISA :
  - Envoyer ordo Hydrocortisone 10mg, 2 cp immédiatement, puis 1 cp matin et midi (**fax pharma si besoin**)
  - Appel endoc pour programmation consultation 1 à 2 mois
  - Expliquer consignes d'adaptation doses hydrocortisone la prochaine fois que vous voyez le patient

HYPOPHYSITE

Ordonnance type

HYDROCORTISONE 10 mg : 1 cp matin, 1 cp midi
En cas de "stress aigu": fièvre, traumatisme effort physique important, stress psychique important: prendre 2cp d'HYDROCORTISONE tout de suite et passer à 2cp 10mg matin, 2cp midi et 2cp soir. Lorsque la situation de stress a disparu revenir à la dose de 1 cp matin et 1 cp midi.
Si malgré l'augmentation des doses, il apparaît une grande fatigue et de troubles digestifs (pas faim, mal au ventre, vomissements, diarrhée) appeler un médecin en urgence pour injection d'1 ampoule d'HYDROCORTISONE (voir ci-dessous) et discussion d'hospitalisation. Cette injection peut aussi être faite par le patient ou un membre de son entourage ou une infirmière en attendant de rencontrer un médecin en urgence.

HYDROCORTISONE 100 mg injectable :
En cas de troubles digestifs importants (vomissements, diarrhée importante) ou de fatigue très intense, faire injecter par voie IM ou sous cutanée 1 ampoule de 100 mg
Ce mode d'administration est possible et efficace même s'il ne figure pas sur la notice

Pour le stock d'urgence au domicile du patient :
Dispenser 4 ampoules, 4 seringues 2ml, 4 aiguilles sous cutanée, 4 aiguilles IM

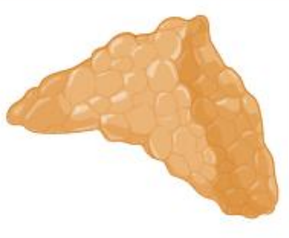
HYPOPHYSITE

Une fois l'urgence passée, bilan des autres lignées + IRM

- Corticotrope : ACTH => si hypophysite, sera bas (souvent indosable)
- Thyréotrope : TSH, T4L, rechercher signe hypothyroïdie => si T4L basse, Levothyrox 1.4µg/kg, par l'onco
- Gonadotrope => clinique et bio (de principe).

	♂	♀
Clinique	Troubles de l'érection, trouble de la libido, gynécomastie	Aménorrhée, trouble de la libido
Dosages	FSH, LH, testostérone, TEBG	FSH, LH (oestradiol si femme non ménopausée). Attention si contraception
Traitement	Systématique, sauf chez patient âgé avec mauvais pronostic Géré par l'endocrinologue	Uniquement avant ménopause, à discuter si mauvais pronostic Géré par endocrinologue

- Somatotrope => IgF1. Traitement au cas par cas et par l'endocrinologue
- Lactotrope => Prolactine
- Post-hypophyse => penser à rechercher le diabète insipide : polyurie, soif



“ADRENALITE”

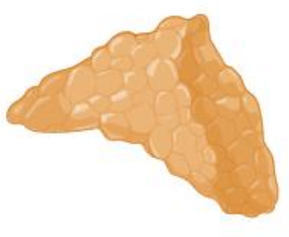
RARE

Même gestion que l’insuffisance corticotrope sur l’urgence et le suivi

- **Appel du patient**
- **Recherche signe d’ISA**
- **Prescription Hydrocortisone**

Deux différences :

- **ACTH élevé**
- **Traitement par Fludrocortisone = géré par endoc = nous appeler**



Dans les 2 cas

Pas d’arrêt de l’immunothérapie

Souvent définitif

THYROÏDITE

Quelques généralités

- Concerne entre 25 et 50% des patients selon le traitement
- Survenue dans les 4 à 6 semaines post immunothérapie (thyrotoxicose) mais parfois plusieurs mois voire années après (hypothyroïdie)
- Deux grandes formes :
  - Thyrotoxicose puis hypothyroïdie
  - Hypothyroïdie d'emblée
- Si phase de thyrotoxicose : dure en moyenne 6 semaines
- Pour la thyrotoxicose
  - Incidence réelle inconnue : souvent modérée donc passe inaperçue
  - Mais peuvent parfois être sévère (1% des cas)

THYROÏDITE

CAT devant une hyperthyroïdie

- **<u>Un impératif : évaluation de la tolérance</u>**
  - Vérifier l'absence de signe d'insuffisance cardiaque : oedèmes, essouflement
  - (Recherche de signes d'hyperthyroïdie (amaigrissement, tachycardie, trouble du transit))
  - **Appeler les patients si nécessaire** !

- Si signes de mauvaise tolérance
  - voir le patient dans la journée pour évaluation + avis endoc
  - consult endoc dans les 7 jours
- Si pas de signe de mauvaise tolérance : ok pour voir à la prochaine cure si max 48h + donner consigne de rappeler si apparition signes cardio
- Si contexte de grande fragilité : cardiopathe ou patient âgé => avis endoc de principe

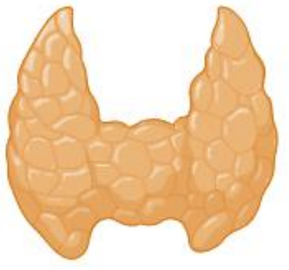
THYROÏDITE

CAT devant une hyperthyroïdie

- Le bilan
  - Anticorps anti R TSH
  - Echo thyroïdienne sans urgence
  - Scinti : à discuter, mais souvent peu utile car TDM régulières...

- Dans la plupart des cas : pas de traitement et suivi régulier
  - Recos : toutes les 3 à 6 semaines...
  - Nous : Bilan à J+7 pour voir tendance, puis toutes les 2 semaines

- Possibilité d'un traitement par beta-bloquants si tachycardie ou palpitations
- Pas de glucocorticoïdes SAUF si thyrotoxicose sévère et sur avis endoc => gestion par nous



THYROÏDITE

CAT devant une hypothyroïdie

- Rarement des hypothyroïdies sévères

- Difficile à évaluer cliniquement : symptômes peu spécifiques, surtout dans contexte oncologique

- Pas de traitement si TSH < 10mUI/L (chez le sujet âgé, on peut même aller jusqu'à 20 mUI/L)
- Anticorps anti TPO si TSH entre 5 et 10 (pour discuter traitement si très positif)

- Si introduction de Levothyrox (PROTOCOLE EN COURS DE REDACTION) :
  - 1.4µg/kg/jour (entre 1 et 1.6µg/kg/jour)
  - Introduction par palier 12.5µg / semaine chez le cardiopathe
  - Surveillance de la TSH au bout de 4 à 6 semaines
  - Et de la T4L (car risque hypophysite = ininterprétabilité de la TSH)

POUR LES AUTRES PATHOLOGIES

Diabète fulminant

- Signes d'hyperglycémie : syndrome polyuropolydipsique, syndrome cardinal
- Rechercher cétone
- Avis endoc => insuline

Hypoparathyroïdie

6 cas dans la littérature !!!!!

- Calcémie si paresthésies mains, lèvres
- Crises de tétanie

Diabète insipide

- A évoquer devant syndrome polyuropolydipsique
- Natrémie peut être normale

Quelques spécificités de la prise en charge des irAE endocriniens

- Pas de glucocorticoïdes haute dose
- Pas d'interruption de l'immunothérapie même si grade 3 ou 4
- Souvent définitif
- Traitement reposant sur la substitution du déficit hormonal

Conclusion

MESSAGES CLES

Complications fréquentes à savoir repérer et gérer

- La plus fréquente : thyroïdite
- La plus urgente : l'insuffisance corticotrope ou surrénalienne

Elles ne sont JAMAIS une raison d'arrêt de l'immunothérapie

Souvent diagnostiqué sur la bio systématique mais à savoir évoquer devant :

- Nausées, vomissements, diarrhées => insuffisance corticotrope ou surrénalienne
- Tachycardie, amaigrissement, asthénie => thyroïdite => recherche signe mauvaise tolérance
- SPUPD : penser au diabète fulminans et au diabète insipide
- EDUQUEZ VOS PATIENTS A VOUS PREVENIR SI CES SIGNES SONT PRESENTS

QUAND NOUS APPELER ?

1) Insuffisance corticotrope ou surrénalienne => à gérer par vous pour la prescription d'hydrocortisone, RDV avec nous dans les 1 à 2 mois
2) Thyroïdite => uniquement en phase d'hyperthyroïdie et uniquement si symptomatique ou sujet très fragile
3) Si complications rares
4) Si vous ne savez pas comment gérer

Comment :

- Non urgent : Fiche Easily
- Urgent : téléphone de l'interne 06 74 04 71 27
- Si besoin de rdv : secretariatendocrinodiabeto@chu-grenoble.fr

Références bibliographiques

Wright JJ, Johnson DB. Approach to the Patient With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Endocrine Dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 17;108(6):1514-1525. doi: 10.1210/clinem/dgac689. PMID: 36481794; PMCID: PMC10188314.

Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Endocrinol. 2021 Jul;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875857; PMCID: PMC8769055.

Eystein S Husebye, Frederik Castinetti, Sherwin Criseno, Giuseppe Curigliano, Brigitte Decallonne, Maria Fleseriu, Claire E Higham, Isabella Lupi, Stavroula A Paschou, Miklos Toth, Monique van der Kooij, Olaf M Dekkers, Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline, European Journal of Endocrinology, Volume 187, Issue 6, 1 December 2022, Pages G1–G21

Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, Briet C, Cariou B, Caron P, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Do Cao C, Drui D, Haissaguerre M, Hescot S, Illouz F, Kuhn E, Lahlou N, Merlen E, Raverot V, Smati S, Verges B, Borson-Chazot F. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. Endocr Relat Cancer. 2019 Feb;26(2):G1-G18. doi: 10.1530/ERC-18-0320. PMID: 30400055; PMCID: PMC6347286.

Merci de votre attention