

Insuffisance surrénalienne primaire (trouble dans lequel le cortex surrénalien ne produit pas suffisamment de cortisol ou d'aldostérone, cela est causé directement par une inflammation surrénalienne)

Évaluation

Observer :

- Est-ce que le patient semble ?
- Léthargique ?
- Irritable ?
- Ayant perdu du poids ?
- Déprimé ?
- Faible ?
- Bronzé/couleur foncée (hyperpigmenté) ?
- En sueur ?
- Souffrant de douleurs (dos, jambes, abdomen, tête) ?
- Syncopal ?
- Peau sèche ?
- Froid ?
- Distrait ?

Interroger :

- Fatigue
- Faiblesse
- Frilosité
- Perte d'appétit
- Douleurs abdominales
- Nausée/Vomissement
- Diarrhée
- Vertiges en position debout
- Changement d'humeur (irritable/déprimé)
- Appétence pour le sel
- Céphalées récurrentes ou intenses
- Dysménorrhée (femme)
- Perte de libido
- Changements de la peau : sèche, hyperpigmentation
- Fièvre
- troubles mnésiques ? Confusion ?

Examiner :

- Cortisol à 8h, test de stimulation ACTH (test au Synacthène)
- Insuffisance surrénalienne primaire vs secondaire
 - o Insuffisance surrénalienne primaire : Un faible taux de cortisol le matin (<5 mcg/dL) et un taux d'ACTH élevé, avec ou sans électrolyte anormal et symptômes (autres critères : 30 à 60 minutes de cortisol <18 mcg/dL après la stimulation ACTH avec les résultats ci-dessus)
 - o Insuffisance surrénalienne secondaire : **Faible** taux de cortisol le matin et taux d'ACTH **faibles ou différés** (selon le test de stimulation ACTH)
 - o Activité rénine plasmatique élevée (primaire) vs normale (secondaire)
- Hyponatrémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hypercalcémie
- Hypotension orthostatique
- Imagerie des glandes surrénales et pituitaires correspondant à une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire
- Fièvre pouvant précipiter une crise surrénalienne
- Symptômes et résultats d'analyse de crise surrénalienne

Classification de la toxicité

Insuffisance surrénalienne primaire

Niveau 1 (Léger)

Asymptomatique ; observation clinique ou diagnostique seulement

Niveau 2 (Modéré)

Symptôme modérés

Niveau 3 (Grave)

Hospitalisation indiquée

Niveau 4 (potentiellement mortel)

Intervention urgente indiquée

Niveau 5 (Décès)

Gestion

Niveau 1 (Léger)

- Continuer pembrolizumab, nivolumab, ou ipilimumab
- Hydrocortisone (20 mg le matin et 10 mg le midi, puis titrer lentement jusqu'à la dose la plus faible possible pour normaliser les valeurs d'analyse) OU prednisone de 5 à 10 mg, dose initiale*.
- Fludrocortisone 0,1 mg tous les deux jours
- Conseiller un régime alimentaire riche en sodium et un apport adéquat en calcium/vitamine D
- Sensibilisation des patients à la crise surrénalienne et aux besoins en doses de corticostéroïdes

Niveau 2 (Modéré)

- Interrompre le pembrolizumab, le nivolumab, ou l'ipilimumab
- Hydrocortisone (20 mg le matin et 10 mg le soir, puis titrer lentement jusqu'à la dose la plus faible possible selon les symptômes) OU prednisone de 5 à 10 mg, dose initiale
- Fludrocortisone à 0,1 mg tous les deux jours, puis titrer en fonction des symptômes
- Conseiller un régime alimentaire riche en sodium et un apport adéquat en calcium/vitamine D
- Sensibilisation des patients à la crise surrénalienne et aux besoins en doses de corticostéroïdes (en cas de maladie aiguë, il peut être nécessaire de doubler ou de tripler la dose pendant les 24 à 48 premières heures)
- Reprendre les inhibiteurs aux points de contrôle chez les patients qui ne présentent plus de symptômes (niveau 0 à 1)

Niveaux 3/4 (grave ou mortel)

- Interrompre les immunothérapies pour le niveau 3 et envisager l'arrêt définitif du traitement pour le niveau 4
- Les patients doivent être hospitalisés et recevoir des soins intensifs sous la direction d'un endocrinologue
- Pour le niveau 3, des doses doubles ou triples d'hydrocortisone doivent être administrées pendant 24 à 48 heures
- Pour le niveau 4, l'hydrocortisone à forte dose doivent être commencés immédiatement (hydrocortisone 100 mg iv immédiatement suivie d'hydrocortisone 200 mg/j en perfusion continue pendant 24 h, en repassant à hydrocortisone 100 mg/j le jour suivant).
- S'il est hémodynamiquement instable, rééquilibration hydroélectrolytique
- Réduction progressive des doses d'hydrocortisone sous le contrôle de l'endocrinologue.
- Pour le niveau 3, discuter la reprise des immunothérapies après résolution des symptômes (retour au niveau 0 à 1)

Mise en œuvre :

- MISE EN GARDE : Commencez par prendre un corticostéroïde avant toute autre hormonothérapie substitutive pour éviter une crise surrénalienne
- dosage du ionogramme sanguin et de l'ACTH avant de débiter l'immunothérapie et avant chaque perfusion
- Prendre un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue
- Éliminer d'autres causes potentielles d'insuffisance surrénalienne primaire, y compris l'infection (tuberculose), les métastases surrénaliennes, l' amylose, les médicaments (antifongiques) ou la réduction inadéquate de la corticothérapie.
- Education du patient et des soignants :
 - o Traitement hormonal substitutif, potentiellement à vie
 - o **Nécessité d'adaptation des doses d'hydrocortisone en cas de chirurgie, de blessure grave ou de maladie**
 - o Importance de porter une carte d'insuffisant surrénalien et d'avoir des corticostéroïdes en cas de crise surrénalienne (ainsi que des connaissances sur la façon de les administrer)

Administration de corticostéroïdes :

- Recommandations pour la décroissance progressive des corticoïdes données à titre indicatif, à adapter au cas par cas
- La réduction doit tenir compte du profil actuel des symptômes du patient.
- Suivi étroit en consultation ou par téléphone, selon les besoins individuels et la symptomatologie.
- Administrer quotidiennement un traitement anti-acide pour prévenir les ulcères gastriques pendant la prise de stéroïdes (p. ex., inhibiteur de la pompe à protons ou antagoniste H2, si la dose de prednisone est >20 mg/jour).
- Vérifier les effets secondaires des stéroïdes : changements d'humeur (colère, réaction, hyper attention, euphorie, manie), augmentation de l'appétit, interruption du sommeil, muguet buccal, rétention hydrique.
- Surveillez l'absence de réapparition des symptômes cutanés suite à la réduction progressive des stéroïdes et signalez-les (la réduction peut être ajustée).

Des stéroïdes à forte dose et à long terme :

- Envisager une prophylaxie antimicrobienne (sulfaméthoxazole/triméthoprime double dose 1 fois par semaine ; dose unique, si utilisée quotidiennement) ou alternative si allergique aux sulfamides
- Envisager une couverture anti-virale et anti-fongique supplémentaire.
- Éviter l'alcool/acétaminophène ou les autres hépatotoxiques.
- En cas d'utilisation prolongée de stéroïdes, il y a un risque d'ostéoporose ; prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

SIGNES D'ALARME :

Crise surrénalienne :

- **Douleurs soudaines et intenses dans le bas du dos, l'abdomen et les jambes**
- **Asthénie, faiblesse musculaire**
- **Vomissements et diarrhées sévères**
- **Hypotension sévère**
- **Déshydratation sévère**
- **Confusion, délire**
- **Perte de connaissance**

