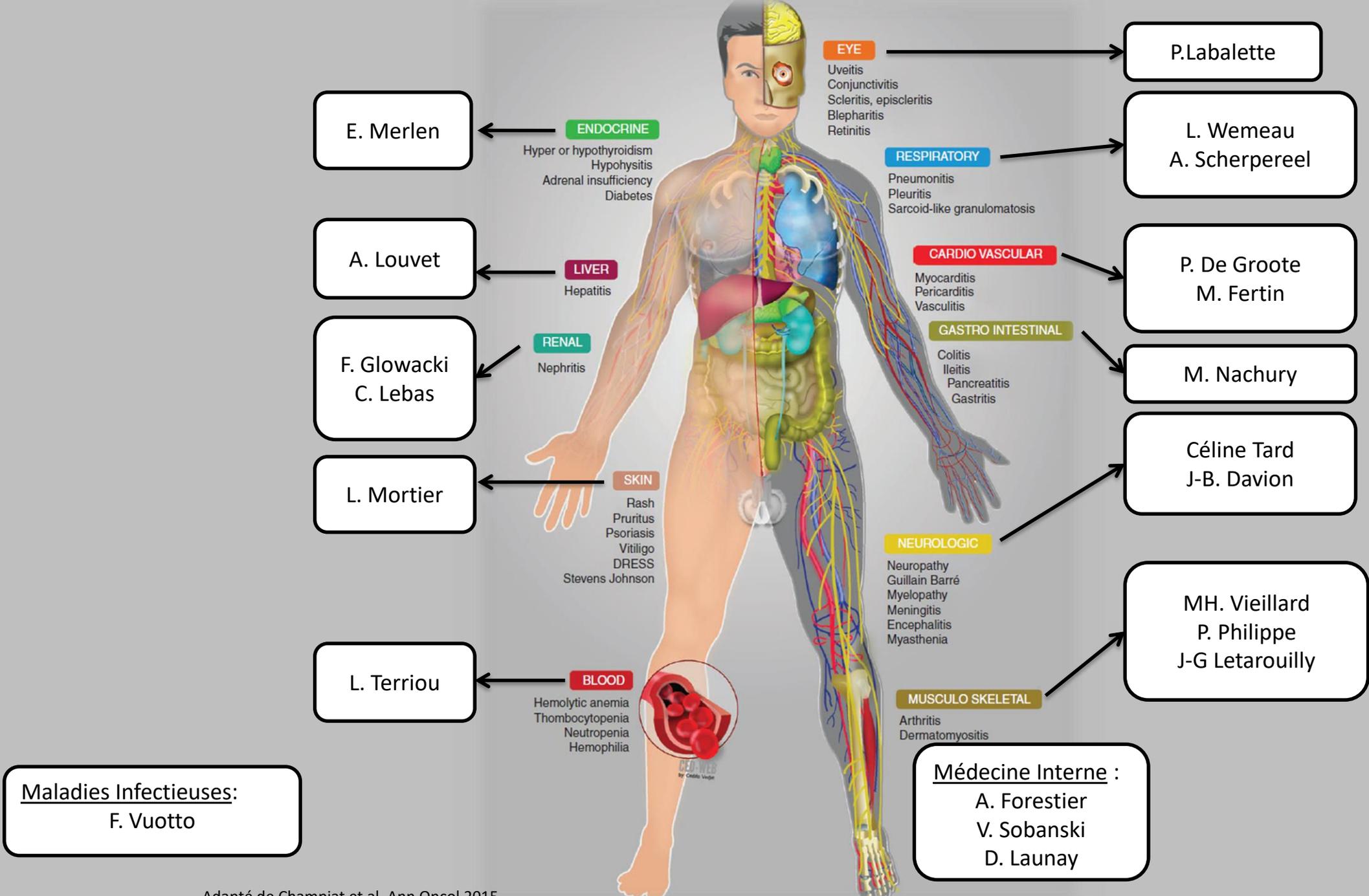


ImmunoTox

L'immunothérapie anti-tumorale a permis une évolution positive, récente et majeure du traitement du cancer. Les inhibiteurs de checkpoints (points de contrôle) immunitaires, notamment, ont nettement amélioré le pronostic global des patients porteurs de certains cancers (mélanome malin, cancers du poumon...) mais peuvent engendrer des effets indésirables de type auto-immun. Ces événements peuvent avoir une présentation complexe et relever d'une prise en charge délicate, multidisciplinaire. Les toxicités auto-immunes peuvent ainsi conduire à l'arrêt d'une immunothérapie anti-tumorale et/ou impacter fortement la séquence thérapeutique ainsi que la qualité de vie du patient.

La gestion des toxicités auto-immunes constitue donc un enjeu majeur pour les prescripteurs d'immunothérapie anti-tumorale. « **ImmunoTox** » est un projet proposé par le CHU de Lille, en collaboration avec le Centre Oscar Lambret de Lille dans le cadre du groupe ALLIANCE CANCER, incluant une plateforme destinée à accompagner les cliniciens dans la prise en charge des toxicités auto-immunes, en proposant l'appui d'un réseau expert de spécialistes d'organes du CHU de Lille. Différents outils sont proposés, afin d'aider au quotidien et de favoriser les recours ainsi que les interactions. À terme sont prévus la mise en place d'une RCP régionale dédiée et d'une base de données associées à « ImmunoTox ».



Variabilités interindividuelles et situations cliniques particulières

Une évaluation initiale pré-thérapeutique clinique et paraclinique (biologie +/- imagerie) est conduite avant l'instauration de l'immunothérapie anti-tumorale, afin de relever d'éventuelles contre-indications et de poser une observation de référence.

Un bilan clinico-biologique est ensuite renouvelé avant chaque administration d'immunothérapie, afin de conforter la poursuite du traitement et/ou de rechercher d'éventuels effets indésirables.

Vous trouverez les schémas proposés ci-après, pour l'évaluation initiale et au cours du traitement.

Interrogatoire

① Antécédents

Personnels médicaux

- Cardiovasculaire (myocardite, vascularite)
- Dermatologie (psoriasis, lupus)
- Digestive (maladie de Crohn, rectocolite-ulcéro hémorragique, maladie coeliaque, pancréatite)
- Endocrinologique (diabète, pathologie thyroïdienne ou hypophysaire)
- Hématologique (anémie hémolytique, thrombocytopénie immunologique, purpura)
- Néphrologique (néphropathie)
- Ophtalmologique (uvéite, sclérose en plaques)
- Pneumologique (pneumopathies interstitielles, sarcoïdose)
- Rhumatologique (spondylarthropathie, polyarthrite rhumatoïde, lupus)
- Neurologique (Sclérose en plaque)

Personnels chirurgicaux

- Chirurgie, si oui, quel organe?

Familiaux médicaux

- Rhumatisme chronique, maladie digestive chronique ou maladie cutanée
- Autre maladie chronique
- Cancer (Si oui, lesquels?)

② Traitement en cours

③ Toxicité liée à une immunothérapie antérieure

④ Allergie

⑤ Voyage, Animaux, Vaccination

⑥ Exposition professionnelle

Examen clinique

① Général

- Performance Status (PS)
- Taille
- Poids
- IMC
- SaO₂
- Température
- État général
Asthénie, Amaigrissement, Anorexie

② Cardiovasculaire

- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle

③ Infectieux

- Fièvre récente
- Infection récente

④ Pulmonaire

- Toux
- Dyspnée

⑤ Digestif

- Diarrhée
- Constipation
- Nausée

⑥ Neurologique

- Neuropathie sensitivo-motrice
- Céphalée

⑦ Cutané

- Rash
- Prurit

Examens complémentaires

① NFS

② Ionogramme sanguin

- Na⁺, K⁺, calcémie, phosphorémie, acide urique

③ Glycémie

④ TP, TCA et fibrinogène

⑤ Bilan hépatique

- ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale, LDH

⑥ Albuminémie

⑦ Bilan rénal

- Créatinémie, urée, DFG, protéinurie

⑧ CRP

⑨ Bilan infectieux

- VIH, VHC, VHB, CMV, EBV, Quantiféron

⑩ Bilan thyroïdien

- TSH, T3 libre, T4 libre

⑪ Cortisol et ACTH à 8h

⑫ LH, FSH, estradiol, testostérone (Sur point d'appel)

⑬ ECG

⑭ Bilan immunologique

- Ac ANA, Ac TPO, Ac Tg, Test de coombs, Immunophénotypage lymphocytaire

⑮ Electrophorèse des protéines sériques

⑯ Imagerie de référence

- TDM TAP,IRM cérébrale, TEP



Interrogatoire

- ① Apparition de nouveaux symptômes
- ② Majoration des symptômes préexistants
- ③ Initiation d'une corticothérapie depuis la dernière cure?
- ④ Autres traitements ?
- ⑤ Tolérance du traitement (Bonne, Moyenne, Mauvaise ?)

Examen clinique

- ① **Général**
 - Performance Status (PS)
 - Poids
 - Perte de poids ?
 - Asthénie
 - Fièvre
- ② **Cardiovasculaire**
 - Arythmie
 - Douleur thoracique
 - Tension artérielle
 - Thrombose veineuse périphérique
 - Œdème périphérique
- ③ **Endocrinologique**
 - Céphalées, troubles visuels (anomalie champ visuel, baisse acuité visuelle), asthénie, troubles du cycle menstruel, diminution de la libido, frilosité, troubles du transit

Examen clinique

- ④ **Pulmonaire**
 - Désaturation en oxygène
 - Dyspnée aiguë
- ⑤ **Digestif**
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhée
 - Vomissement
 - Nausée
- ⑥ **Neurologique**
 - Déficit sensitivo-moteur
 - Confusion
 - Crise convulsive
 - Céphalées
- ⑦ **Cutané**
 - Rash
 - Prurit
- ⑧ **Ophtalmologique**
 - Œil rouge ou douloureux
 - Anomalie du champ visuel
 - Diplopie
- ⑨ **Infectieux**
 - Fièvre
 - Syndrome grippal
- ⑩ **Rhumatologique**
 - Arthralgie

Examens complémentaires

- ① **NFS**
 - Rechercher une anémie
 - Rechercher une thrombocytopénie
 - Rechercher une thrombocytose
 - Rechercher hyperéosinophilie
- ② **Ionogramme sanguin**
 - Rechercher une hyponatrémie
 - Rechercher une hypokaliémie
- ③ **Glycémie**
- ④ **Anomalie de l'hémostase**
 - TP
 - TCA
 - Fibrinogène
- ⑤ **Bilan hépatique**
 - ASAT, ALAT
 - GGT, PAL, LDH, bilirubine totale
- ⑥ **Albuminémie**
- ⑦ **Bilan rénal**
 - Créatinémie, urée
 - Bandelette urinaire
- ⑧ **CRP**
- ⑨ **Bilan thyroïdien**
 - TSH, T3 libre, T4 libre
- ⑩ **Rechercher une insuffisance surrénalienne**
 - Cortisol de 8h
- ⑪ **ECG (Attention aux tox. cardio)**



Toxicités fréquemment retrouvées

Les études de phases I à III ont montré que les effets secondaires auto-immuns sont fréquents (60%). Des effets secondaires sévères (Grades 3 et 4) sont relevés chez 10 à 15% des patients. Ces toxicités sévères affectent principalement le tube digestif, le foie, la peau et le système endocrinien. La chronologie et la cinétique de développement de ces toxicités sont différentes selon l'organe atteint selon les données de la littérature (Voir figure ci-dessous). Ces effets indésirables peuvent toutefois apparaître à n'importe quel moment pendant le traitement voire après l'arrêt du traitement (variabilités interindividuelles et situations cliniques particulières). Les toxicités cardiaques, neurologiques, pulmonaires et hématologiques, notamment, relèvent d'une prise en charge particulière dès les grades 1 à 2.

Toxicités fréquemment retrouvées

Toxicité cutanée : Rash, prurit, vitiligo, Syndrome de Stevens Johnson et Lyell, éruptions lichénoïdes, pemphigoïdes bulleuses, psoriasis, vascularite leucocytoclasique.

Toxicité digestive : Colite, iléite, pancréatite, gastrite.

Toxicité hépatique : Hépatite, cholangite.

Toxicité endocrine : Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, troubles érectiles, perte de libido, insuffisance surrénalienne, diabète type 1.

Toxicité respiratoire : Pneumopathie interstitielle diffuse, pleurésie, sarcoïdose granulomateuse, pneumopathie organisée cryptogénique.

Toxicité neurologique : Neuropathie sensitive ou motrice, Syndrome de Guillain-Barré, myélopathie, encéphalopathie, myasthénie, méningite.

Toxicité oculaire : Uvéite, Conjonctivite, blépharite, rétinopathie, sclérochoroïdite, épisclérite, iritis.

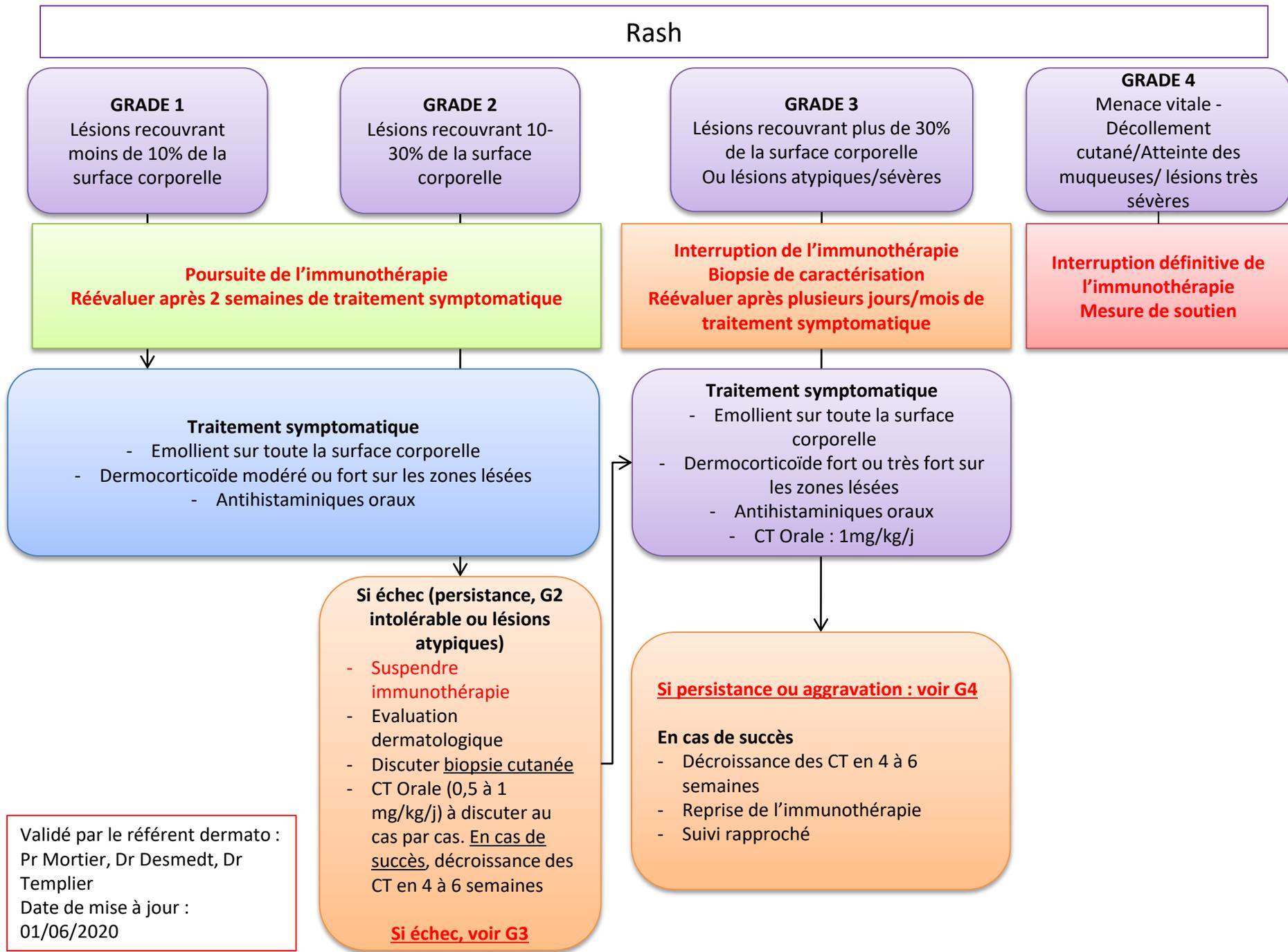
Toxicité cardiovasculaire : Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite temporale, vascularite.

Toxicité rénale : néphrite interstitielle, glomérulopathie, troubles métaboliques.

Toxicité hématologique : Anémie, thrombocytopénie, neutropénie, hémophilie.

Toxicité rhumatologique : Arthrite, arthralgies, myosite, pseudopolyarthrite rhizomélique.

Troubles généraux : Asthénie, perte d'appétit.



Validé par le référent dermato :
Pr Mortier, Dr Desmedt, Dr Templier
Date de mise à jour :
01/06/2020

Bilan pré-thérapeutique : : CP, TSH, fT4, T ou E2, LH et FSH

Suivi : Iono, CP, TSH, fT4, T, surveillance des cycles chez la femme

- Pendant les **6 premiers mois** après initiation du traitement : à **chaque cure**
- De **6 mois à 1 an** après initiation du traitement : **tous les 2 mois**
- **Après 1 an** de traitement : **En cas de symptômes**

Suspicion d'une hypophysite :

Iono, fT4, TSH, Cortisol plasmatique à 8H, ACTH, prolactine

+ Chez la femme non ménopausée et sans contraception orale avec anomalies du cycle menstruel : E2, LH, FSH

+ Chez l'homme : testostérone, LH, FSH

Rechercher cliniquement un syndrome polyuro-polydipsique (Diabète insipide)

Imagerie :

- IRM centrée sur l'hypophyse (IRM classique n'élimine pas le diagnostic) puis recontrôle 3 mois plus tard pour diagnostic différentiel méta hypophysaire
- En cas d'IRM réalisée pour une autre situation mais avec apparition d'un aspect évocateur d'hypophysite et sans anomalie du bilan bio, faire cortisol toutes les semaines pendant 1 mois.
 - Si le cortisol est bas une fois le diagnostic de déficit corticotrope posé, substitution immédiate
 - Si le cortisol reste normal, reprise du rythme habituel du suivi

Conduite à tenir

**Pas de contre-indication à l'immunothérapie. Substitution des déficits, éducation thérapeutique en endocrino+++
En cas d'antécédent d'hypophysite, pas de contre-indication à l'immunothérapie**

Cortisol > 13 µg/dL = Normal

Validé par le référent endocrino :
Dr Merlen
Date de mise à jour :
01/06/2020

Aide à l'interprétation au diagnostic

- Testostérone basse + LH normal ou basse = **déficit gonadotrope**
- T4 libre diminuée + TSH basse, normal ou modérément augmenté = **déficit thyroïdienne**
 - Cortisol < 5 µg/dL + ACTH basse ou normal = **déficit corticotrope**
- Cortisol compris entre 5 et 13 µg/dL = **déficit corticotrope partiel possible et/ou probable**

Bilan pré-thérapeutique : : TSH et fT4

Suivi : TSH et fT4

- Pendant les **6 premiers mois** après initiation du traitement : à **chaque cure**
- De **6 à 12 mois** après initiation du traitement : **tous les 2 mois**
- **Après 1 an** de traitement : **En cas de symptômes**

Phase d'Hyperthyroïdie

Transitoire, peu symptomatique ou asymptomatique

Diagnostic : fT4 augmentée + TSH diminuée

Traitement en cas de symptôme

Béta-bloquants

Pas d'Antithyroïdiens de synthèse SAUF si diagnostic différentiel de Basedow = Doser TBii (=TRAK)

Normalisation du bilan thyroïdien ou phase d'Hypothyroïdie

Diagnostic : fT4 normale ou diminuée + TSH >10

Traitement de l'hypothyroïdie

Levothyrox entre 1 et 1,6 µg/kg/j

Conduite à tenir

Pas de contre-indication à l'immunothérapie

**Suspendre en cas d'hyperthyroïdie sévère
En cas d'orbitopathie sévère, suspendre et rediscuter de la reprise ultérieurement**

Insuffisance surrénalienne – Rare

Bilan pré-thérapeutique : : Cortisol, ACTH

Suivi : Cortisol, ACTH

Le cortisol est surveillé en cas de suspicion d'une hypophysite, ACTH augmentée en faveur d'une insuffisance surrénalienne périphérique

Conduite à tenir

Pas de contre-indication à l'immunothérapie
Substitution par Hydrocortisone et fludrocortisone

Diabète – Sous anti-PD1

L'éducation du patient est primordiale

Glycémie en urgence si syndrome polyuro-polydipsique

Ac anti-GAD en première intention, lipasémie, HbA1c

Conduite à tenir

Pas de contre-indication à l'immunothérapie
insulinothérapie

Validé par le référent endocrino :

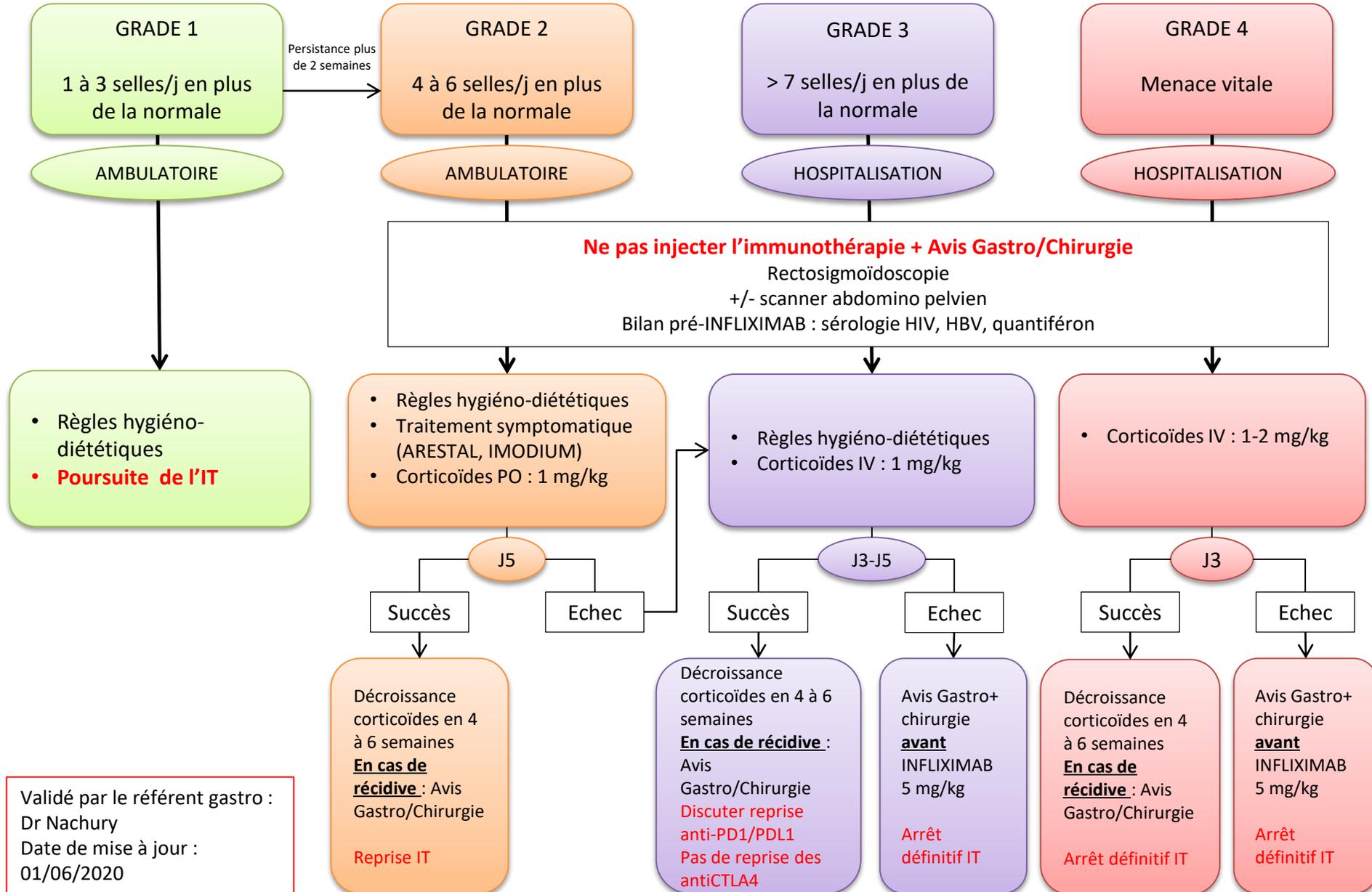
Dr Merlen

Date de mise à jour :

01/06/2020

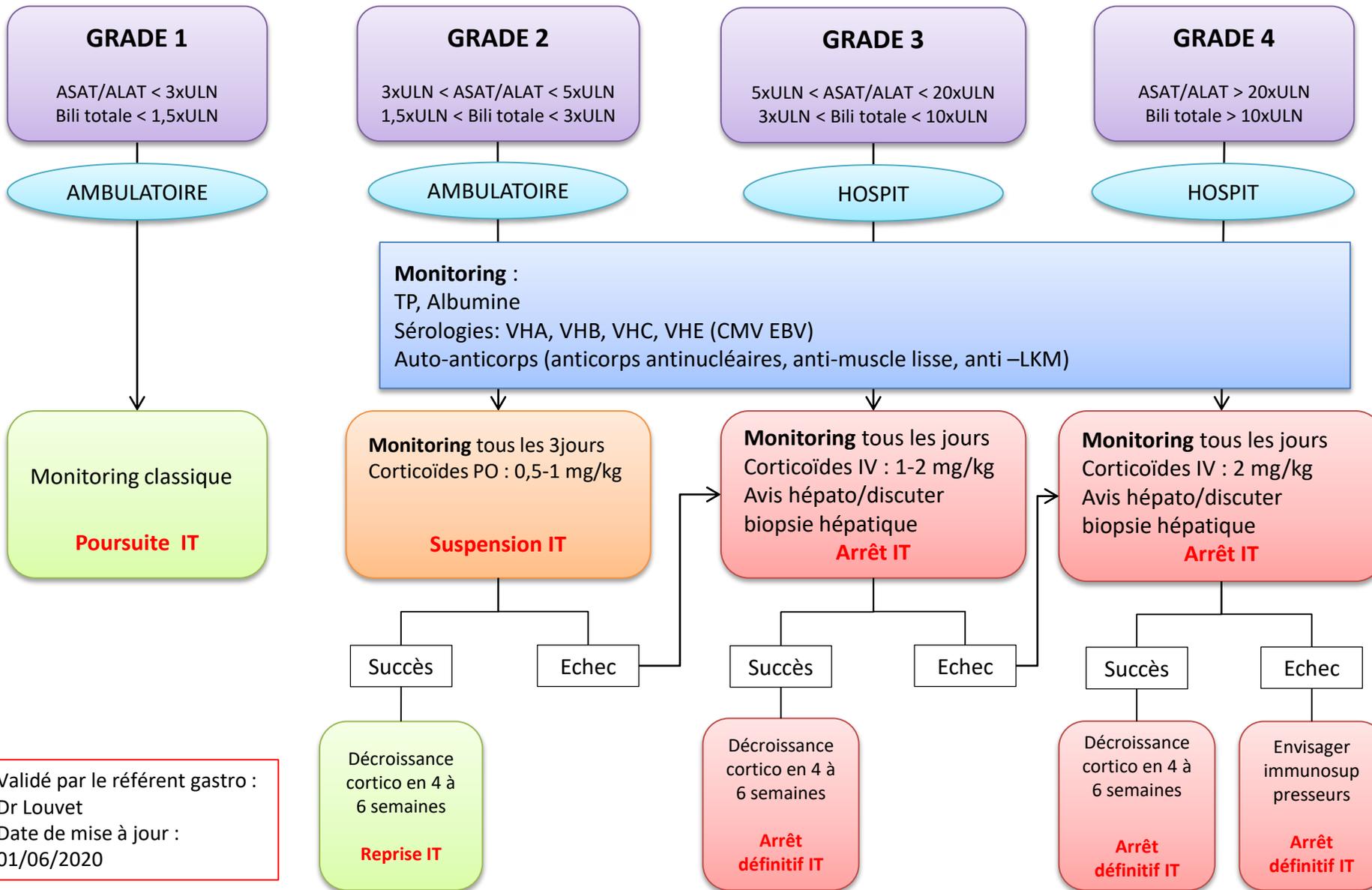
Colites/diarrhée

Bilan systématique: : NFS, plaquettes, ionogramme, urée, créatinine, CRP, coprocultures, recherche de *Clostridium difficile*



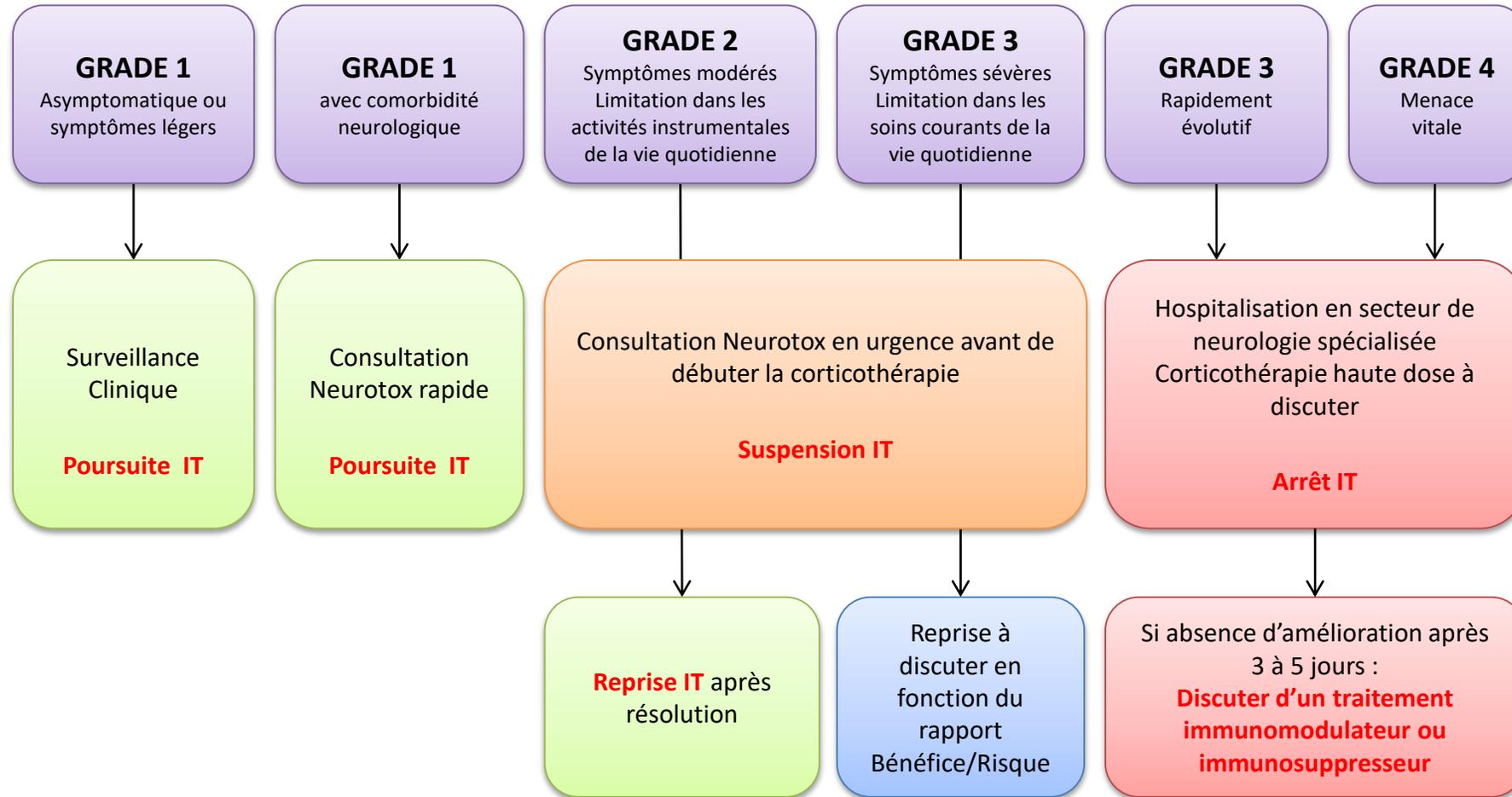
Validé par le référent gastro :
Dr Nachury
Date de mise à jour :
01/06/2020

Perturbations biologiques hépatiques



Validé par le référent gastro :
Dr Louvet
Date de mise à jour :
01/06/2020

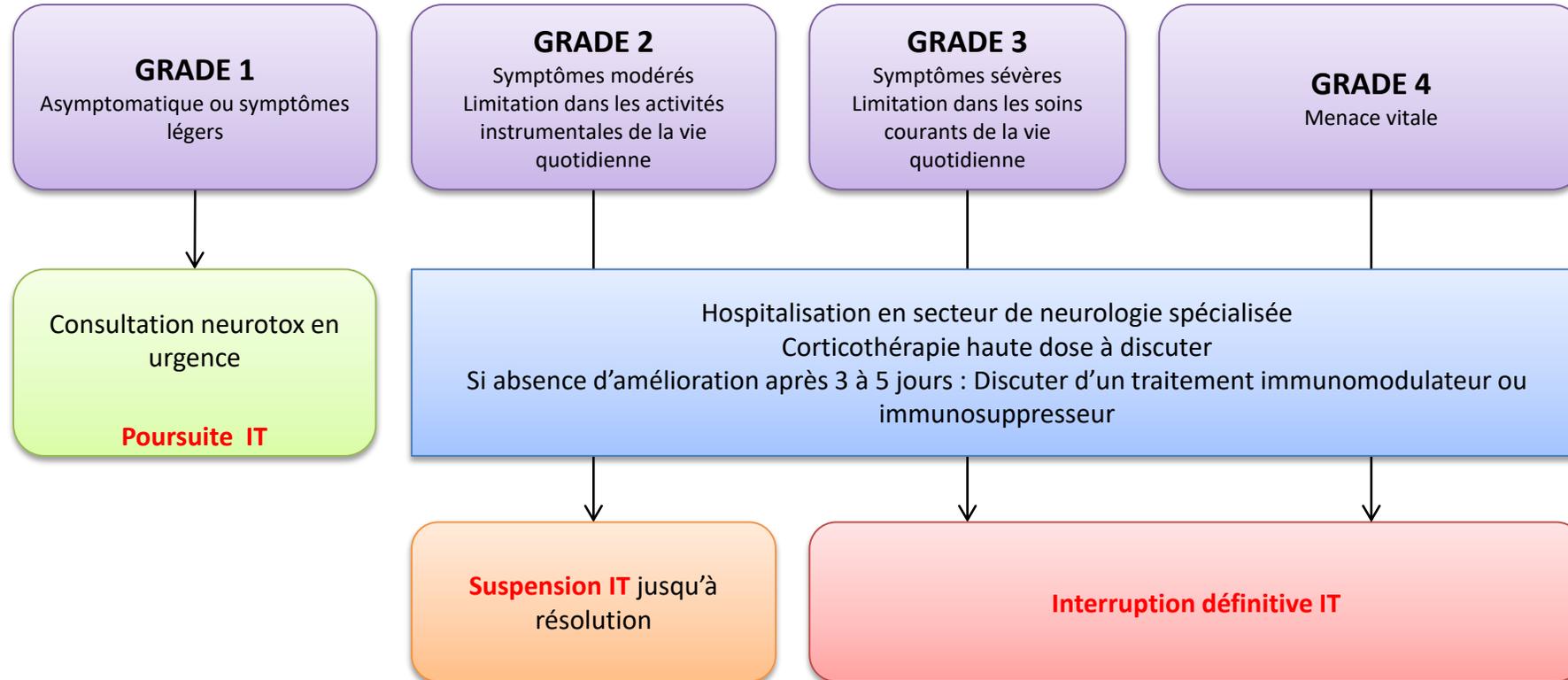
Neuropathies périphériques dysimmunes



Hospitalisation en neurologie au 6 Nord:
Fiche validée par Dr E.Lerhun et Dr A.Maureille
Mise à jour le : 01/06/2020

Atteinte neurologique hors neuropathie

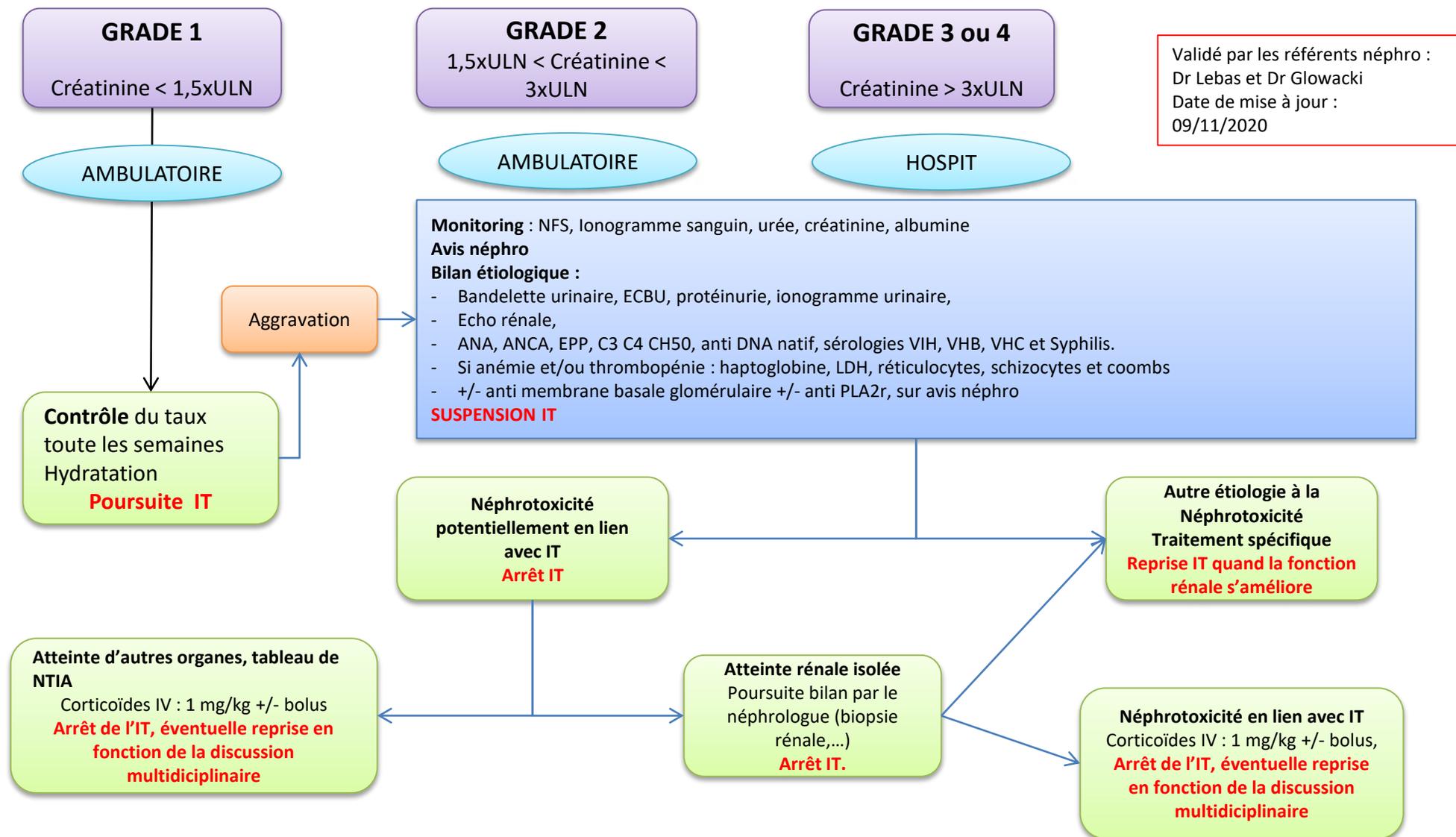
Dont : Syndrome de Guillain-Barré/Polyradiculonévrite aigüe, Polyradiculopathie inflammatoire démyélinisante chronique, myasthénie, paralysie de nerf crânien, méningite aseptique, encéphalite, myélite, myéloméningoradiculite, encéphalopathie postérieure réversible



Hospitalisation en neurologie au 6 Nord:
Fiche validée par Dr E.Lerhun et Dr A.Maureille
Mise à jour le : 01/06/2020

Insuffisance rénale aiguë

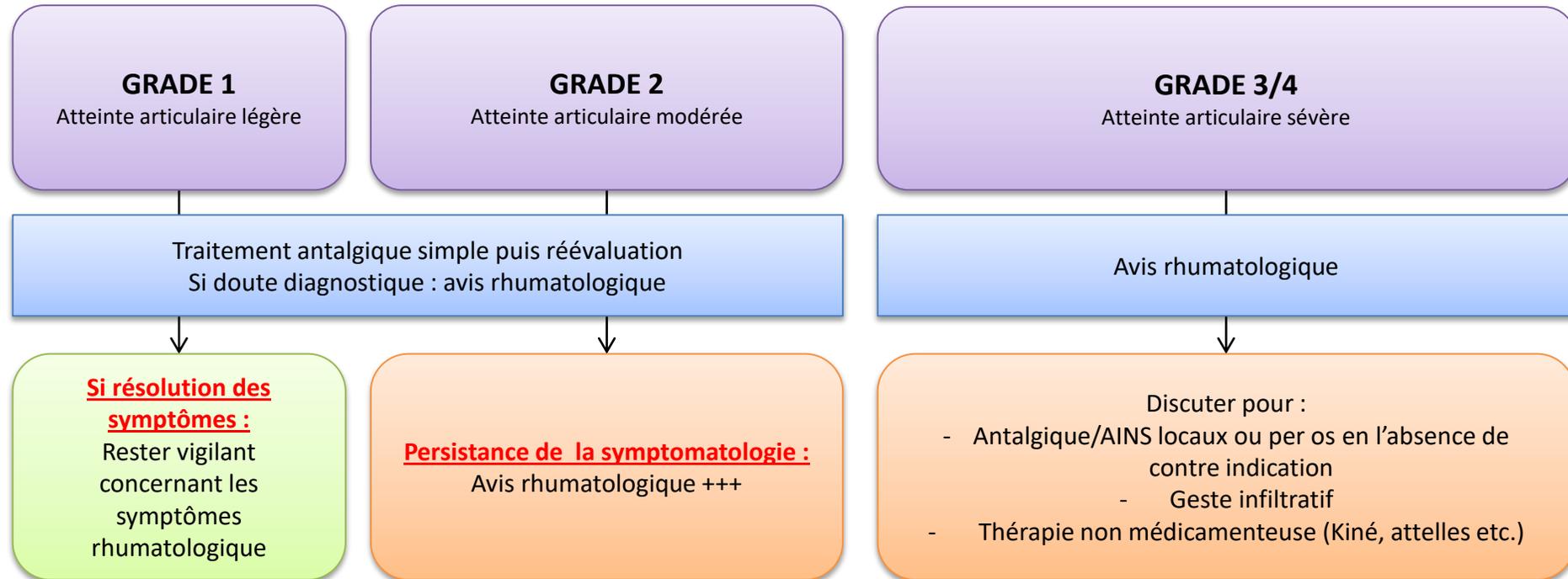
Bilan pré-thérapeutique : : Créatinine, créatininurie, protéinurie, ECBU



Troubles métaboliques

Hypokaliémie, hypophosphatémie et hypomagnésémie : à surveiller et supplémenter si besoin

Toxicité Rhumatologique Non Inflammatoire (Tendinopathies, poussée d'arthrose, rachialgies)



Validé par les référents
Rhumato : Dr Vieillard, Dr
Philippe
Med interne : Dr Forestier, Dr
Sobanski, Dr Launay
Date de mise à jour :
01/06/2020

Toxicité Rhumatologique Inflammatoire
(Arthralgies inflammatoires, PPR-Like, Myosites, Rhumatisme psoriasique, syndrome de Goujerot Sjögren, sarcoïdose, Lupus-like)

GRADE 1
Douleur légère, érythème, gonflement des articulations

GRADE 2
Douleur modérée avec signe inflammatoire, érythème, gonflement des articulations, limitation instrumental des ADL (Activities of Daily Living)

GRADE 3/4
Douleur sévère avec signe inflammatoire, érythème, gonflement des articulations, dégâts irréversibles des articulations, Limitation soins courants des ADL

Éliminer un sepsis + Discuter avec référents rhumato/interniste selon le tableau clinique

Signes cliniques axiaux à l'examen rhumatologique :

- Bilan biologique : NFS, CRP
- Bilan radiographique orienté par la clinique : rachis dorso-lombaire, sacro-iliaques
- IRM rachis et bassin (éliminer symptomatologie en rapport avec des métastases osseuses)

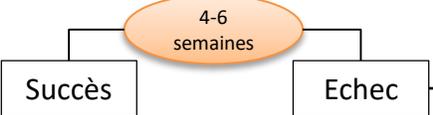
Signes cliniques périphériques à l'examen rhumatologique :

- Bilan biologique : NFS, CRP, uricémie, ANA, ANCA, FR, ACPA, BU (en fonction de la clinique : HLA de susceptibilité, Ac anti-DNA n, EPP, ECA, CPK, Complément C3, C4; CH50)
- Bilan radiographique orienté par la clinique : mains/poignets/pieds/genoux/bassin/épaules
- Echographie orientée par la clinique : mains/poignets/épaules/pieds +/- enthèses

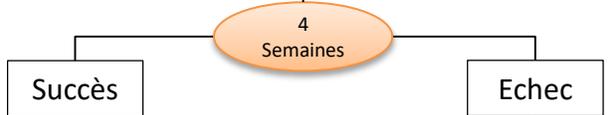
Poursuite IT
Initier traitement antalgique avec des acétaminophène et/ou AINS

discussion avec les référents rhumatologiques. Poursuite IT
Augmentation des doses d'antalgiques/AINS
Si échec => corticothérapie : 10-20 mg/j

Discussion avec les référents rhumatologiques
Discuter au cas par cas de l'arrêt de l'IT
Corticothérapie orale : 0,5-1 mg/kg/j



Décroissance cortico en 4 à 6 semaines
Si échec décroissance => considérer DMARD



Décroissance cortico en 4 à 6 semaines

Discuter introduction DMARD*
*Disease Modifying Antirheumatic drug

Validé par les référents Rhumato : Dr Vieillard, Dr Philippe
Med interne : Dr Forestier, Dr Sobanski, Dr Launay
Date de mise à jour : 01/06/2020

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)- Hors granulomatose

GRADE 1 (léger)

Asymptomatique
Symptômes légers
Ou visible à la radio

GRADE 2 (Modéré)

Symptomatique
Limitation instrumental des
activités de la vie quotidienne

GRADE 3 (Sévère)

Symptômes sévères
Limitation soins courants des
activités de la vie
quotidienne
Oxygénothérapie indiquée

GRADE 4 (Menace vitale)

Intervention médicale
urgente (Intubation)

Éliminer les autres causes possibles avant de conclure sur la PID : Infection +++, progression de la maladie, complication lié au terrain préexistant

Examens à visée diagnostique : BNP, ECA, AAN, Ac antisynthétases, ANCA, FR, Ac antiCCP. Fibroscopie: LBA (cyto, analyse microbio) +/- biopsies bronchiques.

Examens à visée pronostique : Pléthy-DLCO, TM6, GDS

Poursuite IT sur accord pneumo

Pas de traitement

Contrôle TDM-EFR à 4 semaines
Si aggravation, voir Grade 2

Suspension IT jusqu'à résolution

Avis Pneumo
CT : 1mg/kg/j

Contrôle TDM-EFR à 4 semaines

4 Sem

Succès

Echec

Décroissance corticoïdes en 4 à 6 semaines ou association IT/CT à discuter

Reprise IT

Interruption définitive IT + Avis Pneumo

Hospitalisation

CT : 1mg/kg/j
+/- Bolus 1g x3

Succès

Echec

Décroissance cortico en 4 à 6 semaines

Reprise IT à discuter

CT : 2mg/kg/j
Bolus 1g x 3

Succès

Echec

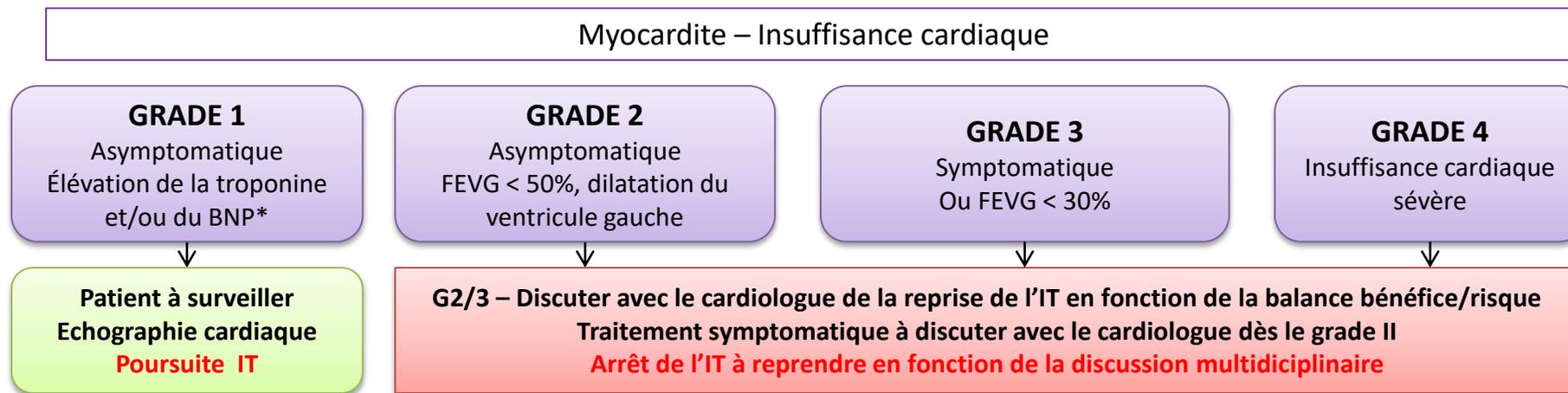
Décroissance cortico en 4 à 6 semaines

Arrêt définitif IT

Discussion Immuno-suppresseur

Arrêt définitif IT

Validé par le référent
Pneumo: Dr Wemeau
Date de mise à jour :
01/06/2020



* BNP > 100 - 150 pg/ml, NT-proBNP > 300 – 600 pg/ml (à interpréter en fonction de l'âge et de la présence de co-morbidités)

HTA

Mettre en route un traitement antihypertenseur ou majorer les doses. En cas de stabilisation des chiffres, l'immunothérapie peut être maintenue

Arythmies supraventriculaires

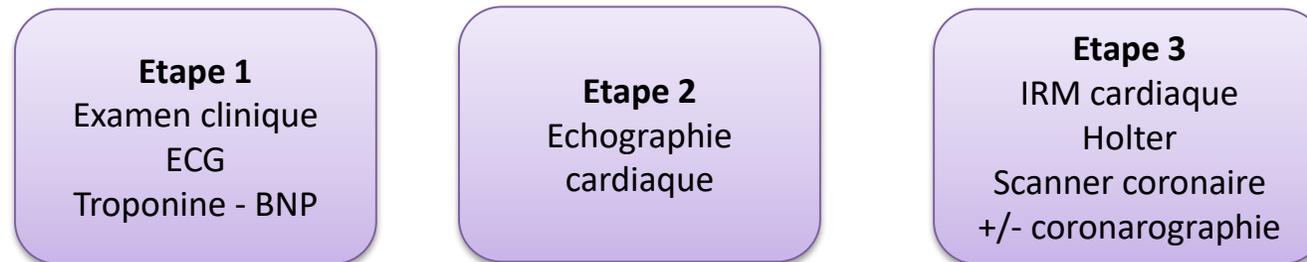
Avis cardiologique. Mettre en route un traitement anticoagulant oral et un traitement de l'arythmie – Discuter la régularisation et de la poursuite de l'immunothérapie,

Symptômes

Dyspnée, Douleurs thoraciques, palpitations, syncopes

Conduite diagnostique

Validé par les référents cardio :
Dr de Groote, Dr Fretin
Date de mise à jour :
01/06/2020



Prise en charge infectieuse préventive

Bilan pré-immunothérapie

Attention lors du bilan pré-immunothérapie d'effectuer les différents examens biologiques (Sérologie, Qf, Phénotypage) et mise à jour vaccinale (pneumococque, grippe, DTP)

Prise en charge pré-immunosuppresseur

En cas de complication dys-immunitaire nécessitant un traitement immunosuppresseur (Corticothérapie > 20mg/j ou anti TNF)

Bilan :

- Examen clinique : recherche de foyers infectieux
- Examens paramédicaux : Radio Thorax, sérologie CMV, EBV, VIH, VHB/C, PCR CMV
- Déparasitage si séjour en zone endémique et bactrim prophylactique

En cas d'hépatite
Sérologie VHA/D/E,
HSV
PCR EBV, HSV

En cas de PID
TDM Thoracique
Sérologie aspergillaire et 1,3- β -Dglucane
LBA immunodéprimé
PCR Virus respiratoire

En cas de colite
Coproculture, recherche
Clostridium, examen
parasitologique des selles

Avis infectieux
F. Vuotto

Prise en charge sous-immunosuppresseur

Poursuite Bactrim prophylactique tant que + de 20mg/j de corticoïdes, PCR CMV hebdomadaire, surveillance point d'appel infectieux

Dr FONT, Dr VUOTTO
Date de mise à jour :
01/06/2020