



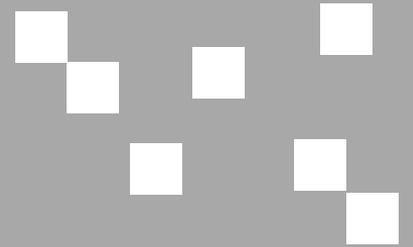
# WP3 IMMUCARE HARMONISATION DES PRATIQUES

**Le 25 Avril 2018**

Maillet Denis  
Oncologie médicale  
Centre Hospitalier Lyon Sud

# RAPPEL

Bilan biologique de base



### Bilan initial :

NFP, ionogramme complet (phosphore, magnésium, calcium, acide urique), CRP, BH, VS, TSH, T4L, troponine, glycémie, sérologie hépatite B et C

Sérologies : hépatites B, hépatites C, sérologie VIH

BU

ECG

EFR avec KCO (Fumeur + Combinaison anti PD(L)1 – anti CTLA4)

Echographie cardiaque

### Toutes les 2 semaines

NFP, ionogramme complet, CRP, BH, glycémie, BU

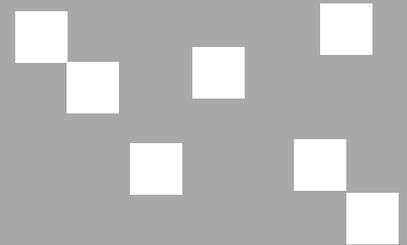
### Tous les mois

NFP, ionogramme complet (phosphore, magnésium, calcium, acide urique), CRP, BH, TSH, T4L, glycémie

BU

# ARBRES DECISIONNELS

Dysthyroidies



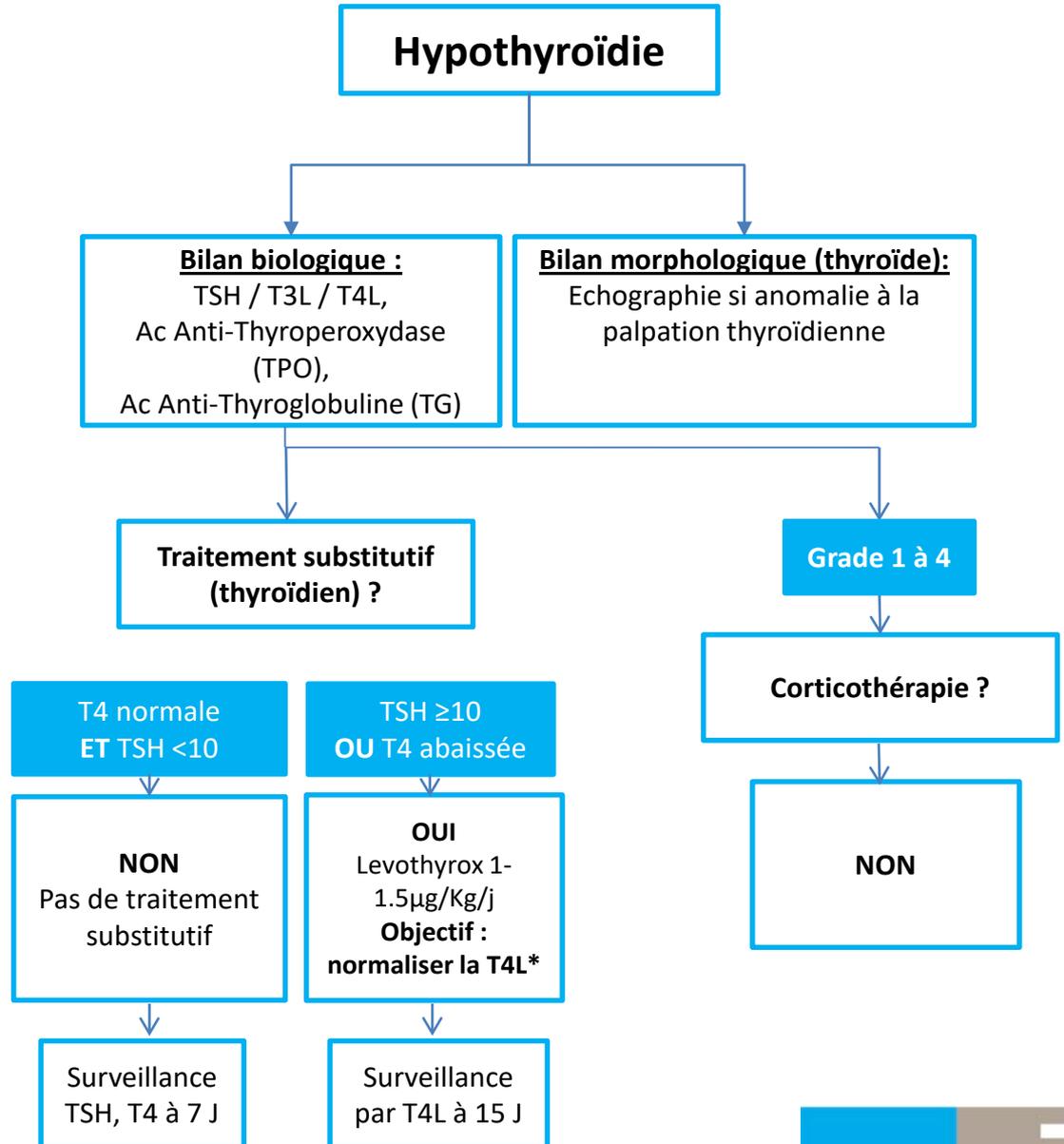
# Définition et attitude concernant l'immunothérapie

Grade	Définition de la toxicité	Attitude concernant l'immunothérapie
Grade 1	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 2	Symptomatique ; indication de traitement substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 3	Symptômes sévères, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à amélioration sous corticoïdes ET/OU traitement substitutif/correctif ; reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice.
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution de l'épisode et reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice carcinologique.
Grade 5	Décès	

# HYPOTHYROIDIE

**En aucun cas  
l'hypothyroïdie ne  
justifie une  
interruption définitive  
de l'immunothérapie**

\*Dans les 2 premiers mois suivant l'instauration du Levothyrox le traitement pourra être adapté sur la T4L, puis après 2 mois sur la TSH avec un objectif dans les valeurs normales du laboratoire. Augmentation progressive du Levothyrox chez les sujets coronariens et sujets âgés >80 ans



# Hyperthyroïdie

## HYPERTHYROIDIE

**Bilan biologique :**  
TSH / T3 / T4,  
Ac anti TPO et Ac anti TG,  
Anti Récepteur de la TSH (TRAK)

**Bilan morphologique :**  
Echographie thyroïdienne

**Avis endocrinologue ou consultation pour discuter du traitement**

Hyperthyroïdie  
fruste :  
TSH abaissée et  
T3L T4L normales

**Pas de traitement :**  
Surveillance : TSH  
T4L T3L/15jours  
pour dépister  
aggravation ou  
apparition d'une  
hypothyroïdie

TRAK –  
Et/ou Echographie  
évoquant une  
thyroïdite ou  
thyroïde saine

**Grade 1-2**

**Pas de traitement antithyroïdien,**  
**Traitement en cas de symptômes:** Beta-  
bloquant (Avlocardyl), benzodiazépine

Surveillance : TSH T4L T3L/15 jours pour  
suivre l'évolution et dépister l'apparition  
d'une hypothyroïdie

**Grade ≥3**

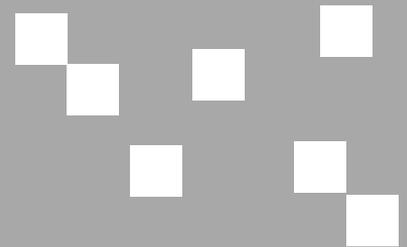
**Selon l'évolution discuter**  
**Corticothérapie** per os 0.5  
à 1 mg/Kg/j; à diminuer  
sur 4 semaines à discuter  
avec l'oncologue si  
thyroïdite

**MALADIE DE BASEDOW**  
TRAK +  
et/ou Echographie  
thyroïdienne avec  
hypervascularisation :  
réaliser scintigraphie  
thyroïdienne (si > 4  
semaines TDM injecté)

**Traitement**  
**antithyroïdien:**  
**Neomercazole**  
Traitement  
symptomatique:  
Beta-bloquant  
(Avlocardyl), benzo  
Surveillance : TSH  
T4L /15 jours  
Objectif: normaliser  
la T4L

# ARBRES DECISIONNELS

Hypophysites



# Définition et attitude concernant l'immunothérapie

Grade	Définition de la toxicité	Attitude concernant l'immunothérapie
Grade 1	Asymptomatique ; anomalie clinique ou paraclinique uniquement ; pas d'intervention requise.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 2	Symptôme modérés, indication de traitement.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique et traitement substitutif/correctif
Grade 3	Symptômes sévères (insuffisance corticotrope avec signes neurologiques (céphalées, troubles visuels)), hospitalisation indiquée	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution sous corticoïdes ET traitement substitutif/correctif ; reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice.
Grade 4	Etat de choc (insuffisance surrénalienne aiguë), mise en jeu du pronostic vital, intervention urgente.	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution sous corticoïdes ET traitement substitutif/correctif ; reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice.
Grade 5	Décès	

# HYPOPHYSITE

**Suspicion d'hypophysite  
(céphalées brutales, troubles  
visuels, hyponatrémie)**

**Avis endocrinologue ou consultation pour discuter du traitement**

**Bilan biologique :**

ACTH cortisol TSH T3 T4 IGF1 prolactine  
FSH LH œstradiol (♀), testostérone (♂)

**Bilan morphologique :**

IRM Hypophysaire si signes neurologiques ou  
anomalies hormonales  
Bilan ophtalmologique avec champ visuel

**En présence de signes de gravité démarrer le traitement sans attendre les résultats  
Avis et bilan complémentaire en endocrinologie systématique**

**Grade 1 et 2**

**Substituer l'axe déficitaire**

-*Corticotrope*\*: 20 mg hydrocortisone.  
Doublé les doses en cas de stress, avis  
endocrino pour dose au long cours  
-*Thyréotrope*: Levothyrox 1-1.5 µg/Kg/j  
**Après avoir débuté l'hydrocortisone\*\***  
-*Gonadotrope*\*\*\* :  
-*Somatotrope*: pas de supplémentation

**Grade ≥3**

**En cas de signes d'insuffisance  
corticotrope dès les prélèvements  
endocrinologiques réalisés, démarrer sans  
attendre les résultats**

**Corticothérapie orale ou IV 1 mg/Kg/j puis  
décroissance rapide selon évolution  
clinique (sur 1 mois environ) +  
hydrocortisone 20 mg /j**

**PUIS**

**Substituer les axes déficients  
secondairement**

\*Si Cortisol inférieur à la normale : contrôler sur un second prélèvement à 8h **APRES S'ETRE ASSURE DE L'ABSENCE DE CORTICOTHERAPIE EN COURS** -> Mettre le patient sous hydrocortisone à dose substitutive et prévoir avis endocrinologique.

Cortisol 8h <100nmol/L sans élévation de l'ACTH : déficit corticotrope avéré

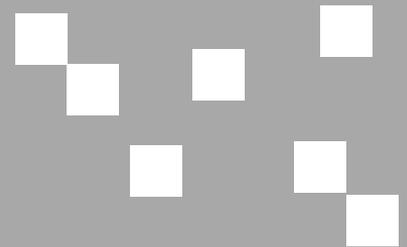
Cortisol 8h >100nmol/L test de stimulation par synacthène, déficit si absence de dépassement de la valeur seuil

\*\* à adapter uniquement sur les valeurs de T3L et T4L, la TSH n'est pas informative.  
Dose à augmenter progressivement chez les patients âgés ou coronariens

\*\*\* envisager une substitution gonadotrope si l'insuffisance est maintenue à la réévaluation à 2/3 mois et substituer si absence de contre-indication en rapport avec la pathologie néoplasique sous-jacente

# ARBRES DECISIONNELS

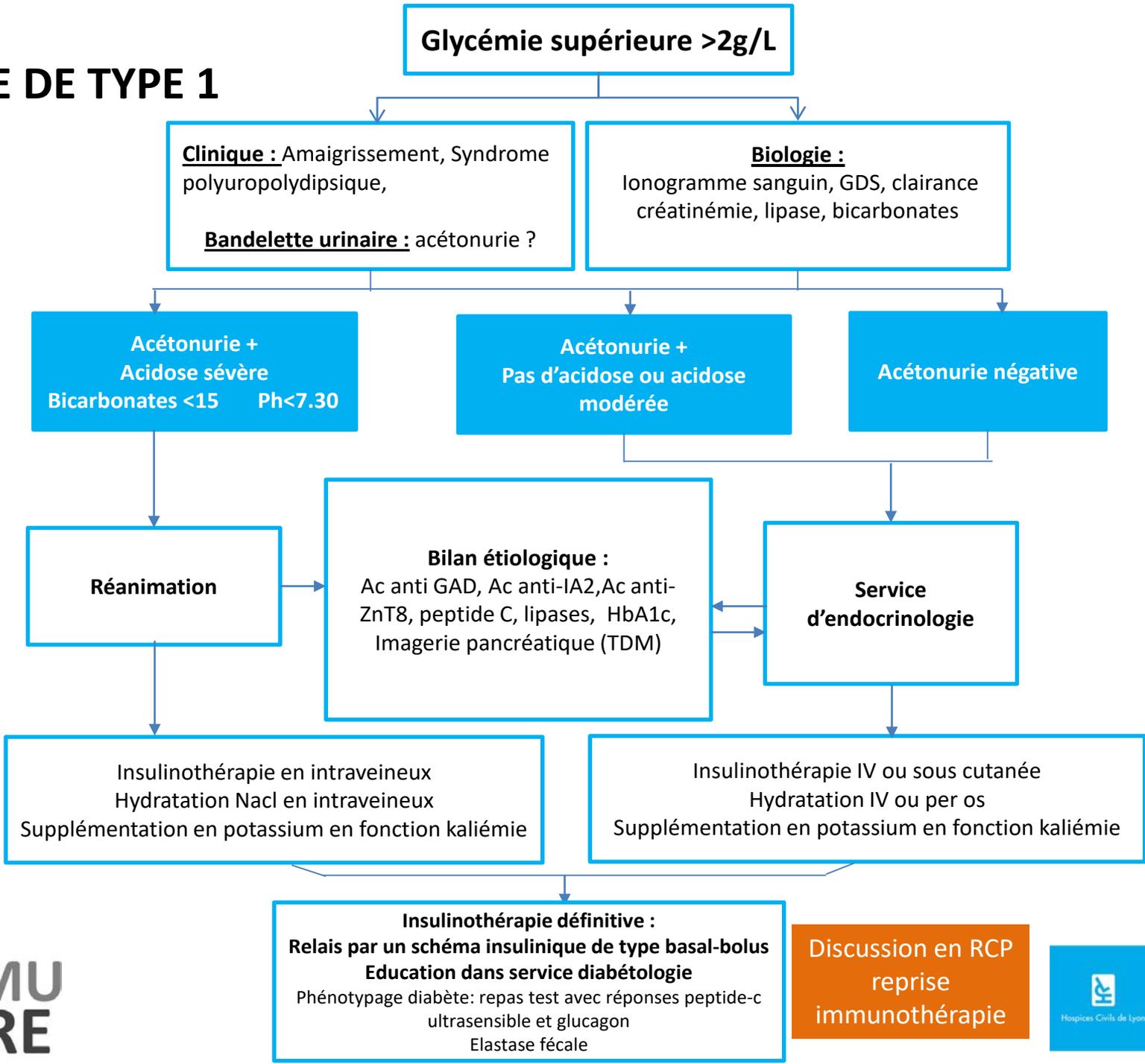
Diabète de type 1



# Définition et attitude concernant l'immunothérapie

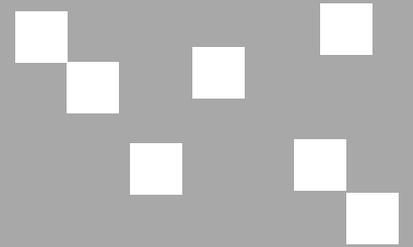
Grade	Définition de la toxicité	Attitude concernant l'immunothérapie
Grade 1	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 2	Symptomatique ; indication de traitement substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique.
Grade 3	Symptômes sévères, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution; reprise de l'immunothérapie secondairement.
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution; reprise de l'immunothérapie secondairement.
Grade 5	Décès	

# DIABETE DE TYPE 1



# ARBRES DECISIONNELS

Pneumopathies interstitielles diffuses



## PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

<b>Grade 1</b>	Asymptomatique, diagnostic clinique ou radiologique uniquement, pas de traitement nécessaire
<b>Grade 2</b>	Symptomatique, traitement nécessaire, gêne fonctionnelle
<b>Grade 3</b>	Symptômes sévères, limitant les activités quotidiennes, oxygénothérapie nécessaire
<b>Grade 4</b>	Mise en jeu du pronostic vital par détresse respiratoire, intervention nécessaire (ex intubation, trachéotomie)
<b>Grade 5</b>	Décès

**PNEUMOPATHIES  
INTERSTITIELLES  
DIFFUSES**

**Apparition / aggravation de  
symptômes (toux, dyspnée)**

**Symptômes  
Chroniques / subaigus**

**Symptômes aigus**

**EFR complète  
TDM thoracique injecté**

**Suspendre l'immunothérapie  
TDM thoracique injecté  
ECG – ETT – BNP – CRP  
Diagnostic ?**

TDM normal

TDM anormal:  
Diagnostic ?

**Fibroscopie bronchique (à  
prévoir en hospitalisation), en fonction de  
l'état clinique, de l'imagerie et du débit  
d'O2 nécessaire  
LBA infectieux (bactério, BK, viro,  
parasito, mycologie), cytologie**

EFR anormale  
(notamment trouble de  
la diffusion ou syndrome  
restrictif)

EFR normale

VO2 max ?

Diagnosics  
différentiels

**Test aux antibiotiques**

**Avis spécialisé ImmuCare  
Corticothérapie / autre immunosuppresseur**

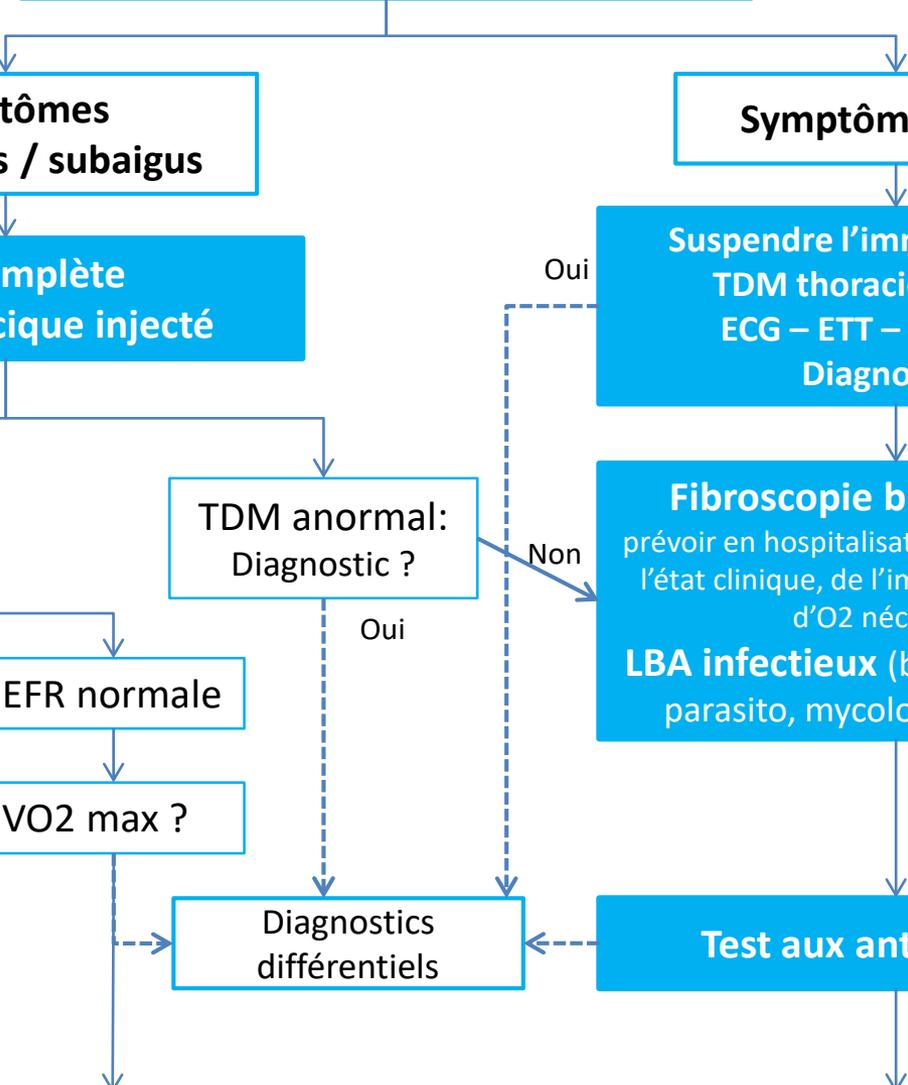
Oui

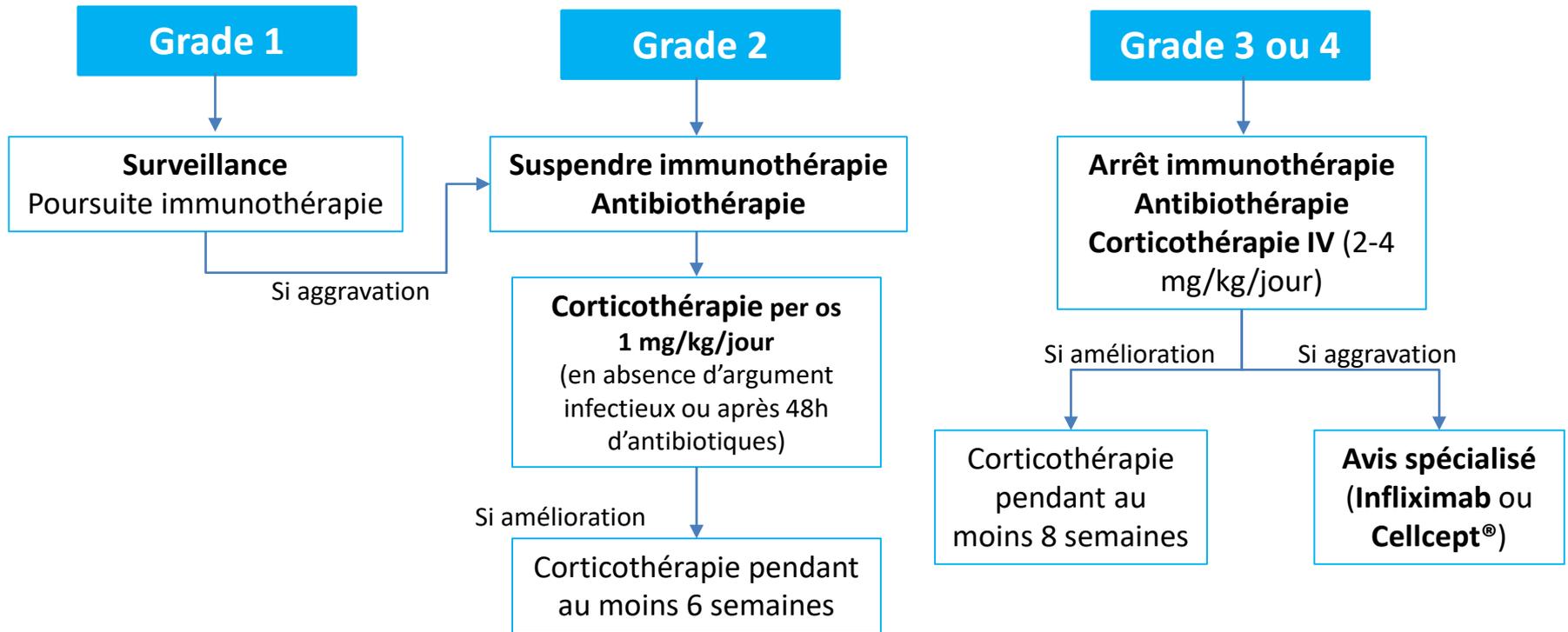
Non

Non

Oui

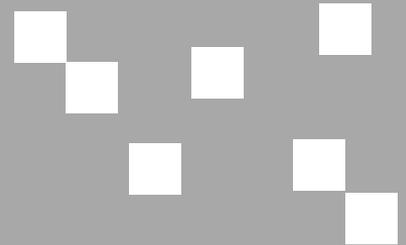
En attendant  
les résultats





# ARBRES DECISIONNELS

Cardiomyosites



Evaluation initiale cardiologique à la 1<sup>ère</sup> cure  
Examen clinique, ECG, ETT, dosage de troponine de référence

## CARDIOMYOSITES

Douleur thoracique ou dyspnée  
sous immunothérapie

Dosages de troponine et BNP  
ECG de repos 12 dérivations

Anomalies

**Avis cardiologique urgent**  
**Echocardiographie**

Pas d'anomalie  
Cause extracardiaque ?

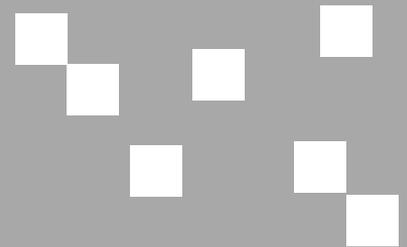
Anomalies non évocatrice  
de myocardite  
PEC spécifique

Myocardite auto-immune fortement suspectée  
Hospitalisation enUSIC  
Diagnostic : Coronarographie IRM myocardique  
+/- Biopsies Endomyocardiques  
Surveillance clinique, ECG, BNP, troponine, échocardiographie

Débuter immédiatement une corticothérapie  
Si échec ajout d'un autre traitement immuno-supresseur  
Traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque

# ARBRES DECISIONNELS

Toxicités cutanées



# TOXICITÉS CUTANÉES

## Eruption cutanée

### Recherche critères de gravité:

- . Fièvre  $\geq 38.5C$
- . Zones de décollement cutanées, bulles
- . Atteinte muqueuse
- . Surface atteinte  $\geq 30\%$

Présence  
(ou Grade 3/ 4)

Absence

### Suspension Immunothérapie

Si suspicion de Syndrome de Lyell ou DRESS: **06 60 67 94 37**  
Service de Dermatologie **04 78 86 33 33** (Semaine, Lyon-Sud))  
Ou **04 72 11 72 11** (Semaine, HEH)  
**04 78 86 45 42** (Week-ends)

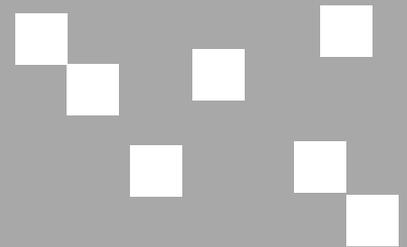
Demande d'avis via myHCL pro  
([myhclpro.sante-ra.fr](http://myhclpro.sante-ra.fr))  
ou Appel Hot-Line **04 72 115 777**  
Si **Grade 1** supposé (cf ci-dessous)  
Si **Grade 2** supposé (cf ci-dessous)

**Grade 1:** émollients +/- dermocorticoïdes, **poursuite immunothérapie**

**Grade 2:** émollients + dermocorticoïdes, **avis dermatologique**

# ARBRES DECISIONNELS

Toxicités digestives et hépatiques



# Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse :** coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène :** AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique :** NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine fécale



**Grade 1**

**Grade 2**

**Grade 3 ou 4**

**Poursuite immunoTh**

**Suspendre immunoTh**

**Arrêt immunoTh**

**Traitement symptomatique**  
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

**Hospitalisation**

Si G1 > 14 jours  
ou G2 > 3 jours  
ou aggravation

Endoscopie (RectoS)

**Corticothérapie per os**  
**0,5 à 1mg/kg/J**  
(ne pas attendre résultats endoscopie)  
Option : Budésonide oral 9mg si pas de sang dans les selles

Si pas amélioration en 72 h ou aggravation

Endoscopie (RectoS)

Scanner abdominal si signes de gravité

**Corticothérapie IV 1 à 2 mg/kg/J**  
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Si pas amélioration en 72 h ou aggravation

Endoscopie (RectoS) + recherche CMV

Recherche CI Anti-TNF (sepsis, perforation, tuberculose, hépatite, insuf cardiaque stade III/IV)

**Infliximab 5 mg/kg**  
(à répéter à J14 si nécessaire)

Si échec

Si complication

Durée totale corticoïdes de 8 à 12 semaines sauf colite modérée  
Supplémentation vitamino-calcique

**Cellcept®, tacrolimus, vedolizumab...**

**Colectomie sub-totale**

# Hépatite

Bilan si toxicité sup à G1 :

- Sérologies virales A, B, C, CMV, VZV, HSV, EBV, Parvovirus B19, PCR VHE
- Auto-immunité (Ac anti-LKM1, anti-nucléaires, muscle lisse, anti-mitochondrie, anti-SLA)
- Bilan fer
- Echographie hépatique avec doppler

## Grade 1

ASAT ou ALAT < 3 N

Poursuite immunoTh

## Grade 2

ASAT ou ALAT  
entre 3 et 5 N

Suspendre immunoTh

Bilan biologique / 72h  
(Bilan hépatique, TP,  
albumine)

Si aggravation

Corticothérapie per os  
1mg/kg/J

## Grade 3

ASAT ou ALAT  
Entre 5 et 20 N

Arrêt immunoTh

Bilan biologique / 24h  
ASAT/ALAT < 400  
Bilirubine et albumine N

Oui

Non

Corticothérapie IV  
2mg/kg/J

Si échec  
après 48 -72 h

Mycophénolate mofétil  
Cellcept®

## Grade 4

ASAT ou ALAT  
> 20 N

Arrêt définitif  
immunoTh

Hospitalisation  
Bilan biologique / 24h  
Discuter biopsie foie

## Corticothérapie :

G2 : poursuite jusqu'à G1 puis décroissance au moins pendant 2 semaines

G3/4 : poursuite IV jusqu'à G2 puis relai oral G1 puis décroissance au moins pendant 4 semaines

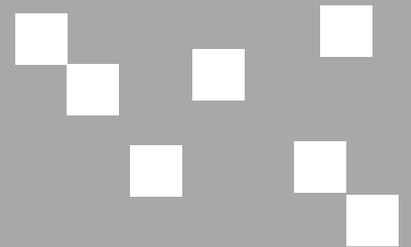


INSTITUT DE  
CANCÉROLOGIE

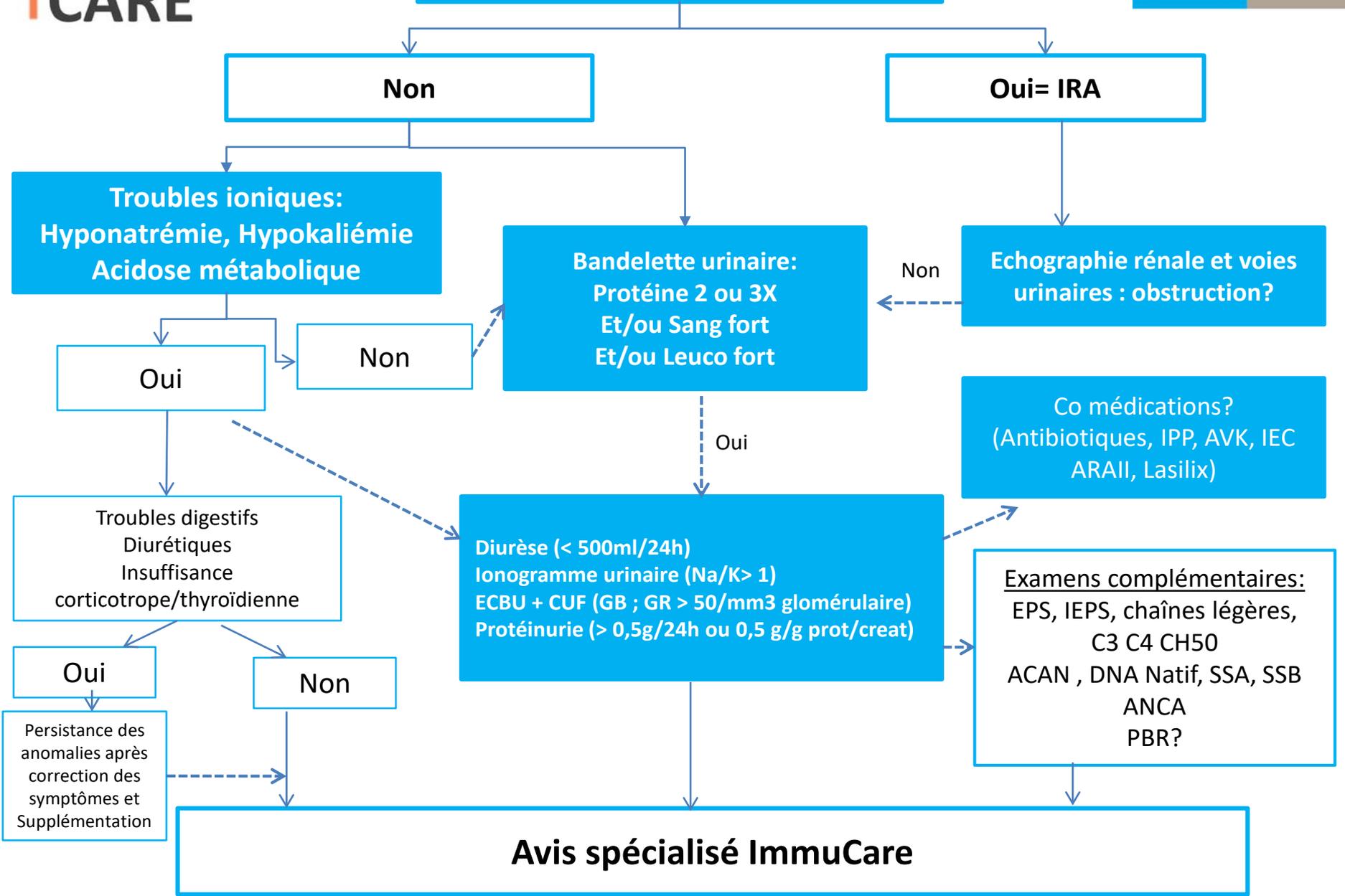
Hospices Civils de Lyon

# ARBRES DECISIONNELS

Toxicités rénales



Elévation de la créatininémie > 1,5 fois  
la valeur pré thérapeutique



# Toxicité Rénale

QUEL GRADE ?

- Grade 1 :
- Grade 2:
- Grade 3 :

Troubles ioniques ?

Quelle atteinte histologique? NIA Immuno-allergologique

Grades 1 ou 2

Suspendre Immunothérapie

Discussion en RCP  
reprise  
immunothérapie

Grade 3

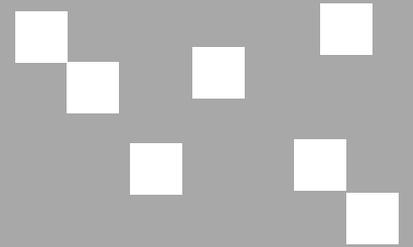
Arrêt Immunothérapie  
Critères de dialyse?

Arrêt Co-médication néphrotoxique  
Corticothérapie orale 1mg/kg/jour pendant 1  
mois, bolus selon intensité infiltrat

Si amélioration

Décroissance corticothérapie sur  
3 à 6 mois

RCP IMMUCARE



**A PARTIR DU 2 MAI**

**17H à 18H15  
TOUTES LES 2 SEMAINES**

**BAT 1G (Marcel Bérard) – 2eme étage – A côté GIE**

**FICHE IMMUCARE DISPONIBLE SUR EASILY**



Hospices Civils de Lyon

INSTITUT DE  
CANCÉROLOGIE



**MERCI DE VOTRE ATTENTION**