HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

IMMU CARE

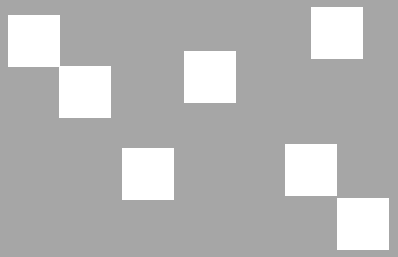
RÉFÉRENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS LIÉES AUX IMMUNOTHÉRAPIES

2018

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

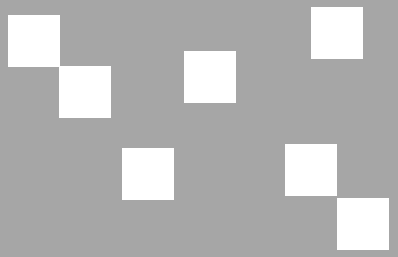
IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

ORDONNANCES IMPLANTEES DANS EASILY

ARBRES DECISIONNELS

Dysthyroidies

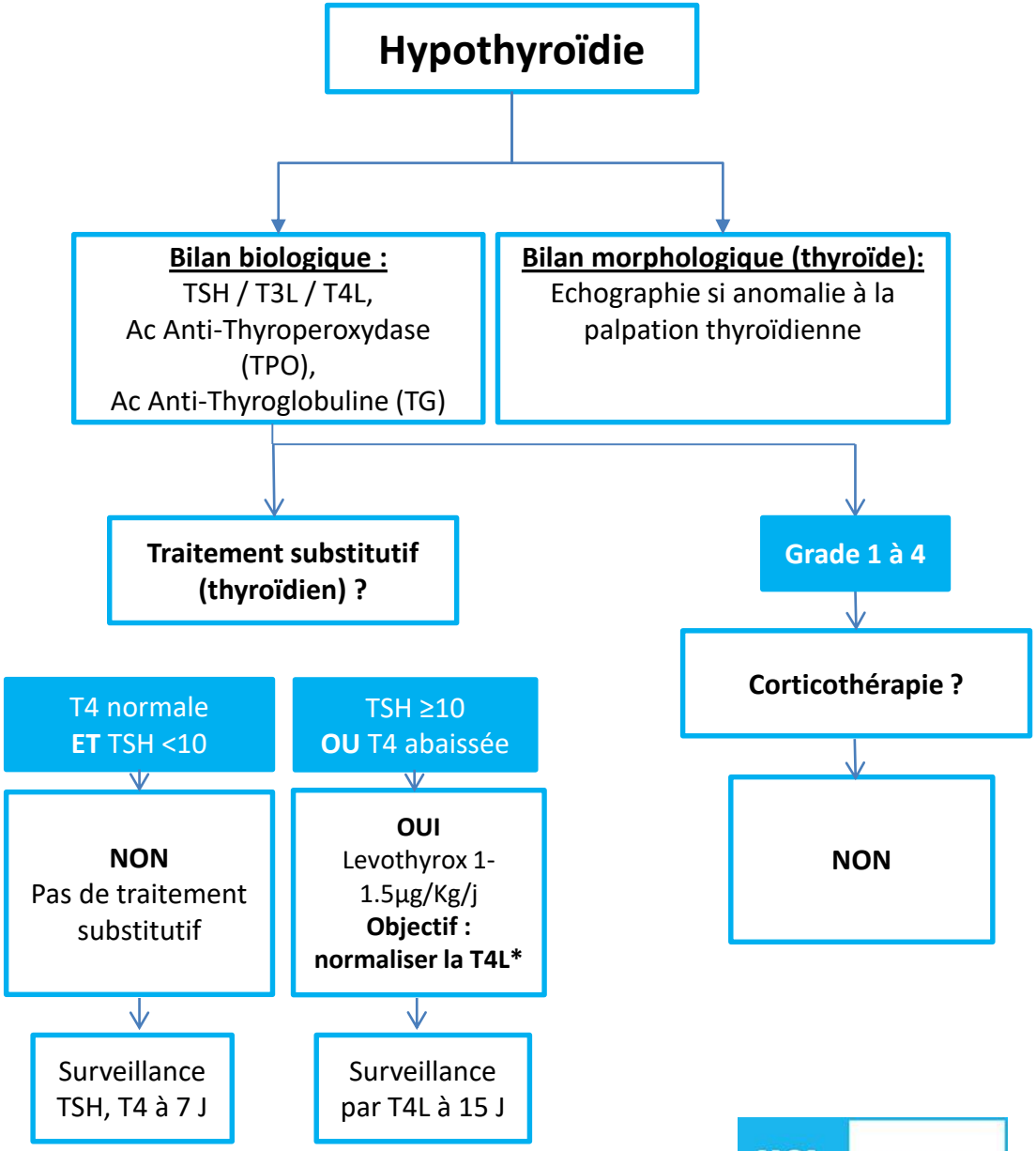


Définition et attitude concernant l'immunothérapie

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

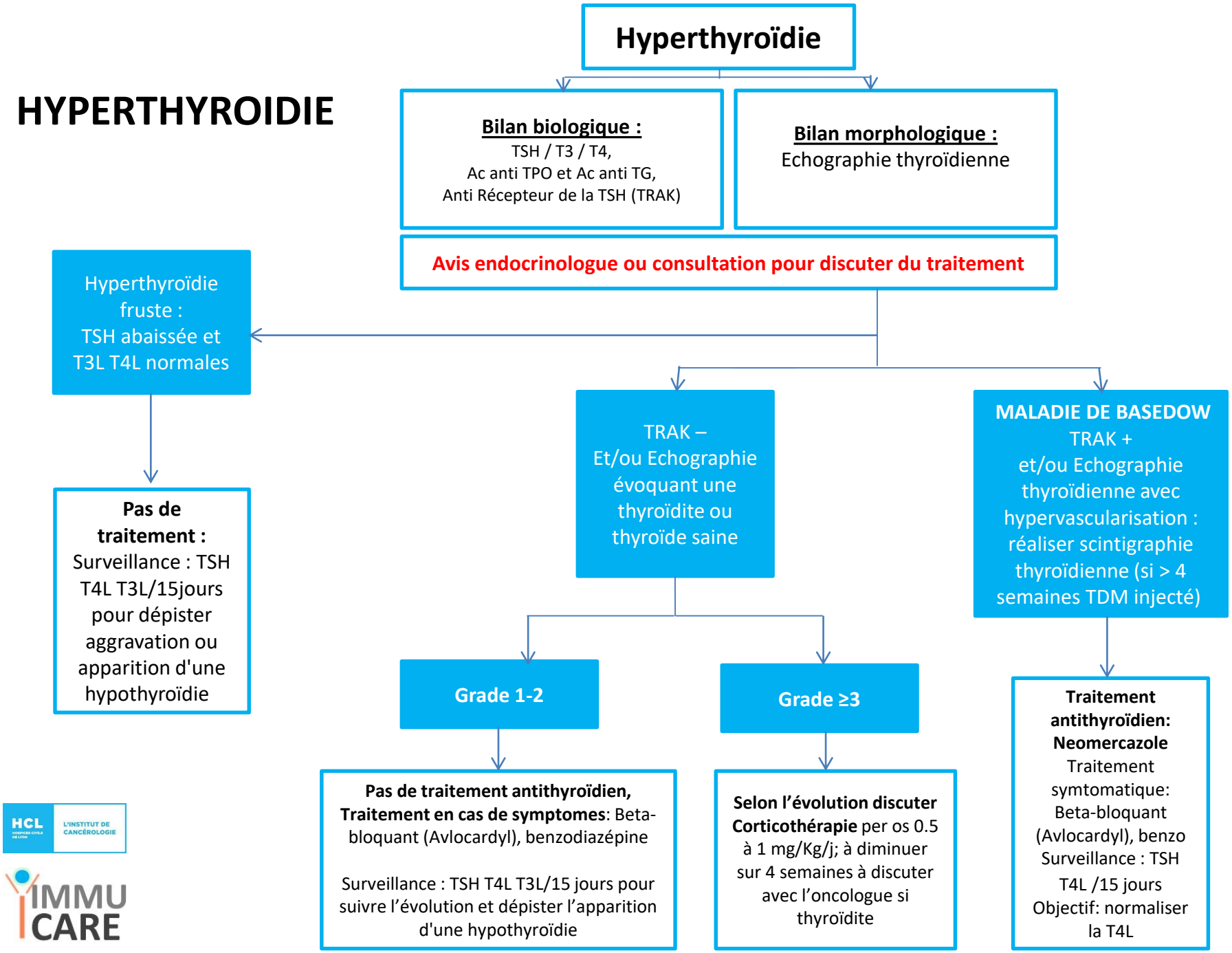


*Dans les 2 premiers mois suivant l'instauration du Levothyrox le traitement pourra être adapté sur la T4L, puis après 2 mois sur la TSH avec un objectif dans les valeurs normales du laboratoire. Augmentation progressive du Levothyrox chez les sujets coronariens et sujets âgés >80 ans

IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

HYPERTHYROIDIE

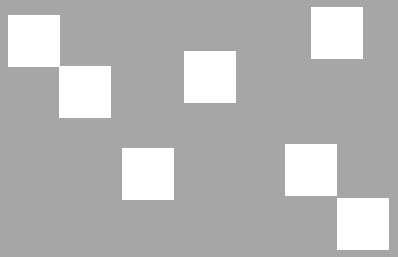


HCL L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

IMMU CARE

ARBRES DECISIONNELS

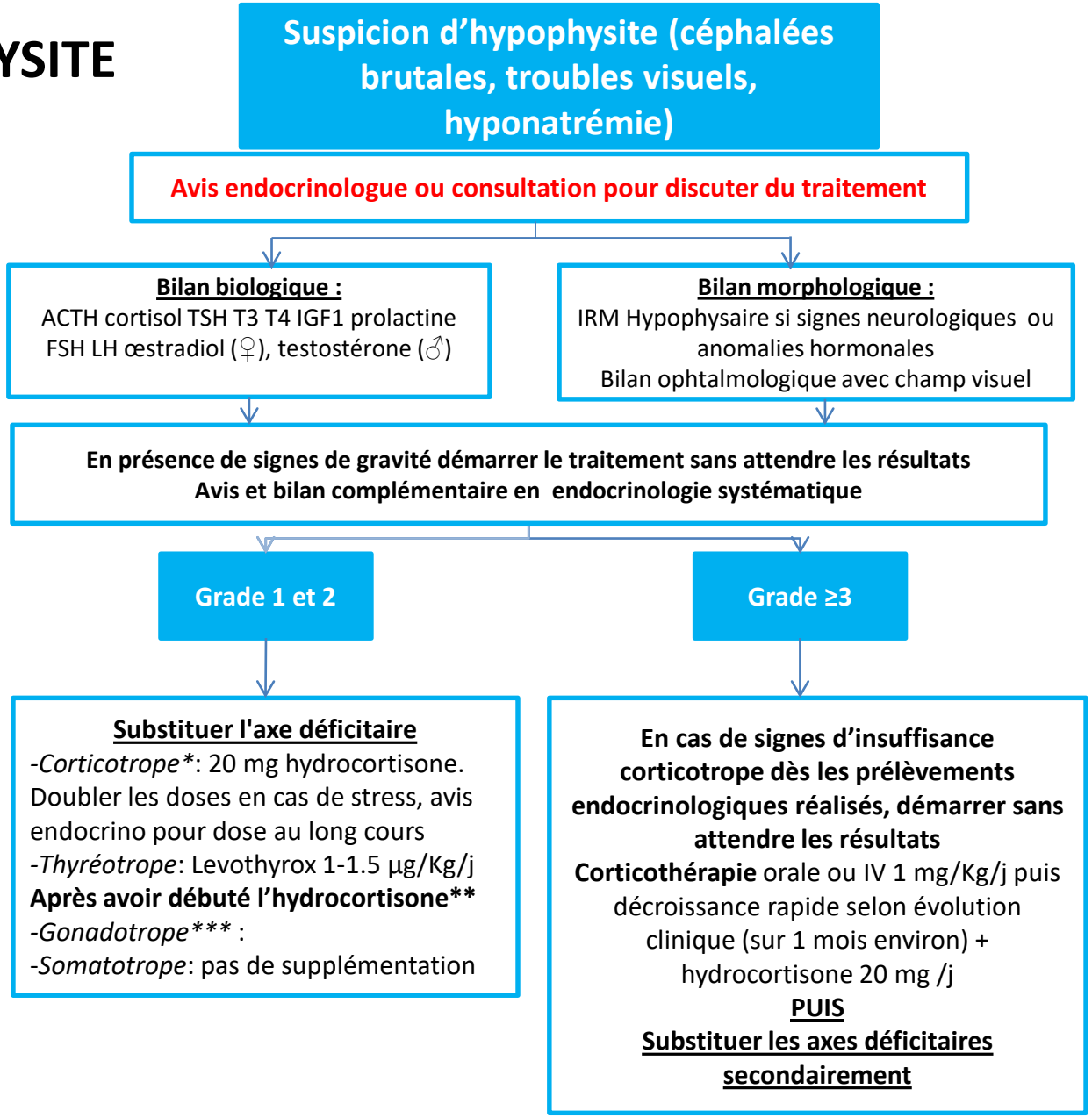
Hypophysites



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 aigue), 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



*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

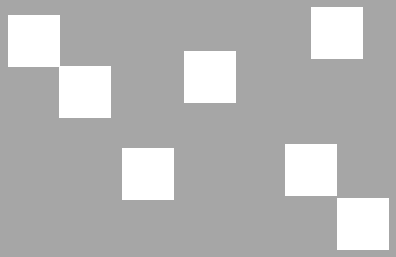
Cortisol 8h >100nmol/L test de stimulation par synacthène, déficit si absence de dépassement de la valeur seuil

** 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



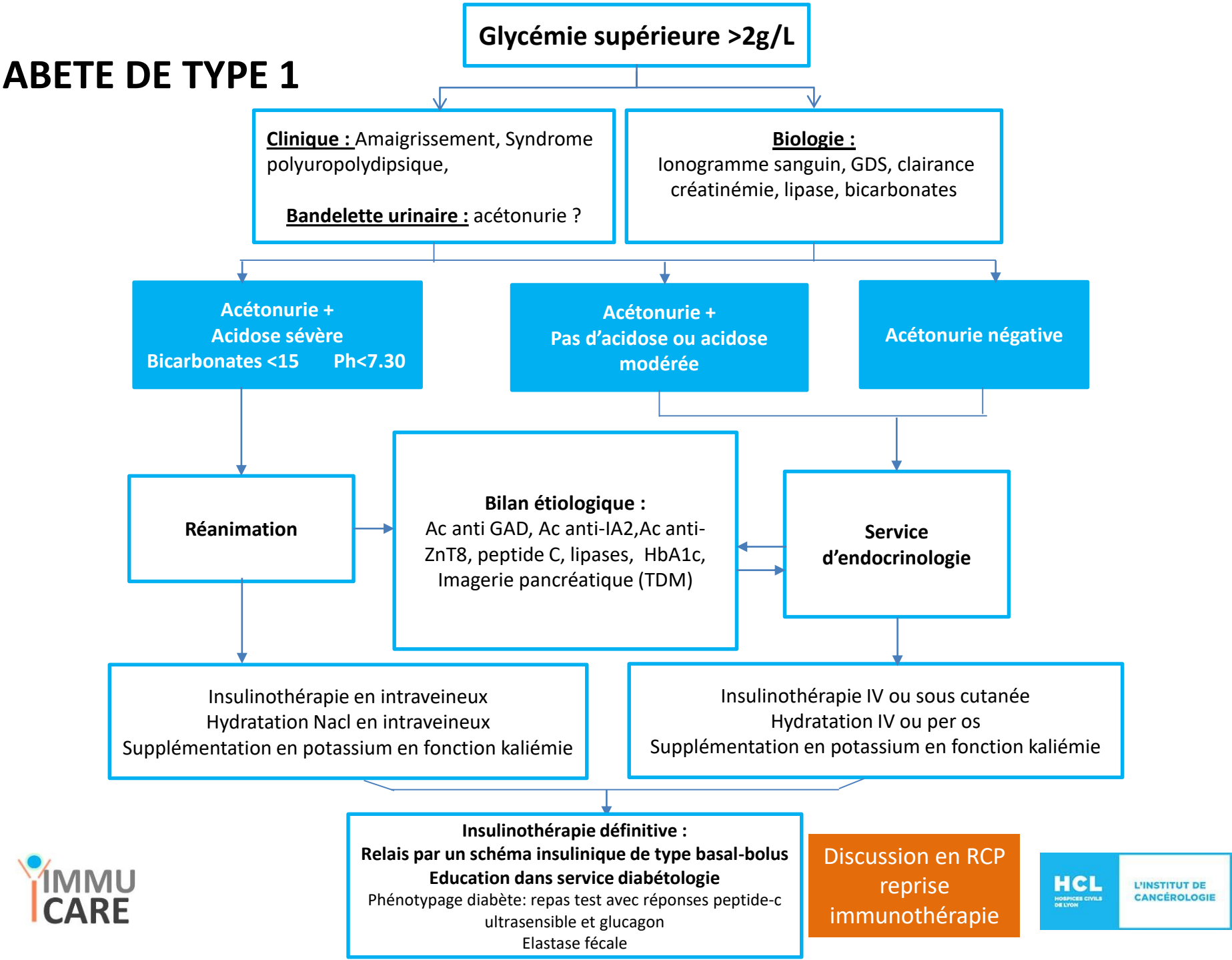
Définition et attitude concernant l'immunothérapie

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	

IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

DIABETE DE TYPE 1

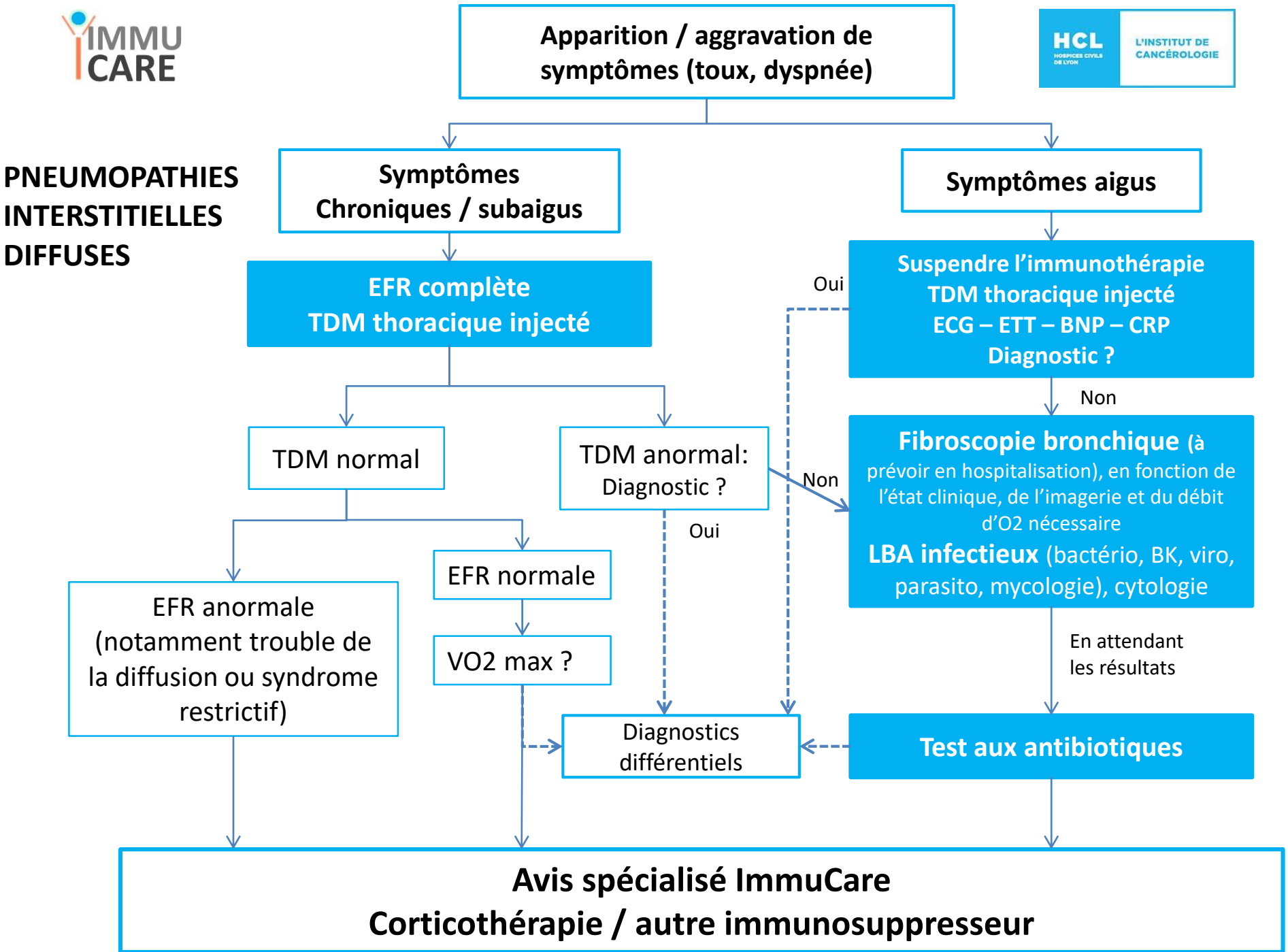


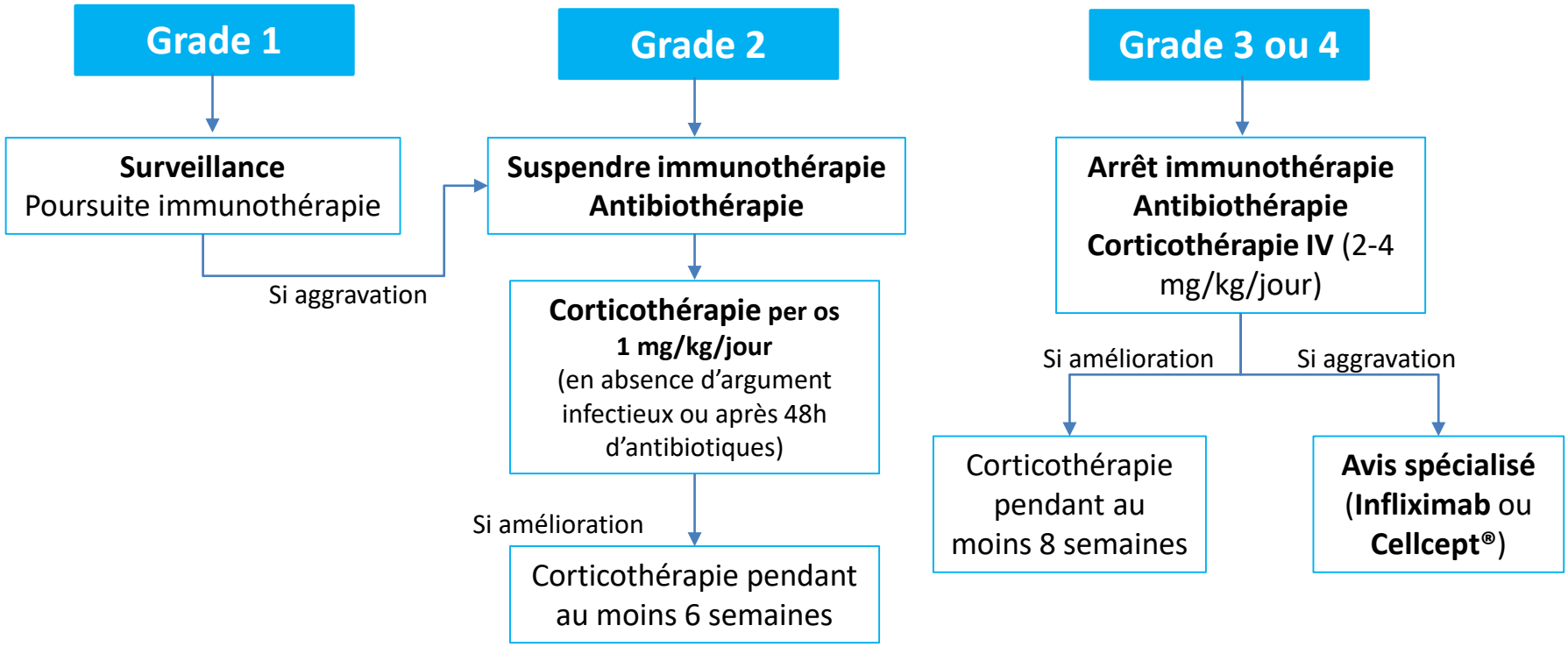
ARBRES DECISIONNELS

Pneumopathies interstitielles diffuses

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

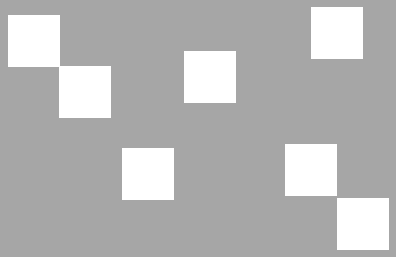
Grade 1	Asymptomatique, diagnostic clinique ou radiologique uniquement, pas de traitement nécessaire
Grade 2	Symptomatique, traitement nécessaire, gène fonctionnelle
Grade 3	Symptômes sévères, limitant les activités quotidiennes, oxygénothérapie nécessaire
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital par détresse respiratoire, intervention nécessaire (ex intubation, trachéotomie)
Grade 5	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 ?
Oui
Non
TDM normal
TDM anormal: Diagnostic ?
Non
Oui
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 normale
EFR anormale (notamment trouble de la diffusion ou syndrome restrictif)
VO2 max ?
En attendant les résultats
Diagnostics différentiels
Test aux antibiotiques
Avis spécialisé ImmuCare
Corticothérapie / autre immunosuppresseur


Grade 1
Surveillance
Poursuite immunothérapie
Si aggravation
Grade 2
Suspendre immunothérapie
Antibiothérapie
Corticothérapie per os
1 mg/kg/jour
(en absence d'argument infectieux ou après 48h d'antibiotiques)
Si amélioration
Corticothérapie pendant au moins 6 semaines
Grade 3 ou 4
Arrêt immunothérapie
Antibiothérapie
Corticothérapie IV (2-4 mg/kg/jour)
Si amélioration
Si aggravation
Corticothérapie pendant au moins 8 semaines
Avis spécialisé (Infliximab ou Cellcept®)

ARBRES DECISIONNELS

Cardiomyosites



CARDIOMYOSITES

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

↓

Douleur thoracique ou dyspnée
sous immunothérapie

↓

Dosages de troponine et BNP
ECG de repos 12 dérivations

→ Pas d'anomalie
Cause extracardiaque ?

Anomalies
Avis cardiologique urgent
Echocardiographie

→ Anomalies non évocatrice
de myocardite
PEC spécifique

↓

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

↓

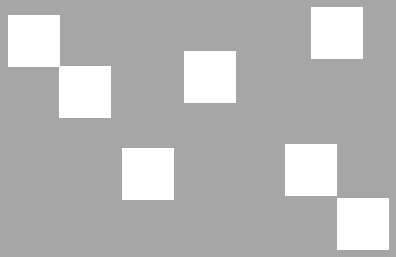
Débuter immédiatement une corticothérapie
Si échec ajout d'un autre traitement immuno-supresseur
Traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque

IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

ARBRES DECISIONNELS

Toxicités cutanées



TOXICITÉS CUTANÉES

Eruption cutanée

Recherche critères de gravité:
. Fièvre ≥ 38.5C
. Zones de décollement cutanées, bulles
. Atteinte muqueuse
. Surface atteinte ≥ 30%

Présence (ou Grade 3/ 4)

Absence

<u>Suspension Immunothérapie</u>
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**)
ou Appel Hot-Line **<u>04 72 115 777</u>**
Si Grade 1 supposé (cf ci-dessous)
Si Grade 2 supposé (cf ci-dessous)

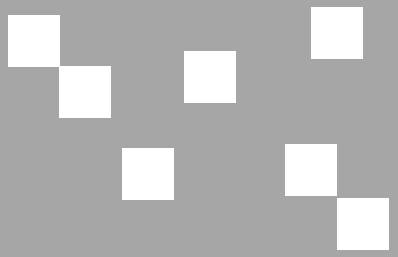
Grade 1: émollients +/- dermocorticoïdes, **poursuite immunothérapie**
Grade 2: émollients + dermocorticoïdes, **avis dermatologique**

IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

ARBRES DECISIONNELS

Toxicités digestives et hépatiques



Colite ou Entérocolite

- **Eliminer 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

Poursuite immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

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

Grade 2

Suspendre immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

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

Grade 3 ou 4

Arrêt immunoTh

Hospitalisation

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

Cellcept®, tacrolimus, vedolizumab…

Si complication

Colectomie sub-totale

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

Haanen et al. 2017 Annals of oncology

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

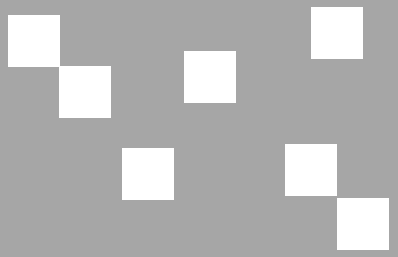
IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

Haanen et al. 2017 Annals of oncology

ARBRES DECISIONNELS

Toxicités rénales



TOXICITÉS RENALES

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

Non

Oui= IRA

Troubles ioniques:
Hyponatrémie, Hypokaliémie
Acidose métabolique

Oui

Non

Bandelette urinaire:
Protéine 2 ou 3X
Et/ou Sang fort
Et/ou Leuco fort

Non

Echographie rénale et voies urinaires : obstruction?

Oui

Co médications?
(Antibiotiques, IPP, AVK, IEC ARAII, Lasilix)

Troubles digestifs
Diurétiques
Insuffisance corticotrope/thyroïdienne

Diurèse (< 500ml/24h)
Ionogramme urinaire (Na/K> 1)
ECBU + CUF (GB ; GR > 50/mm3 glomérulaire)
Protéinurie (> 0,5g/24h ou 0,5 g/g prot/creat)

<u>Examens complémentaires:</u>
EPS, IEPS, chaînes légères,
C3 C4 CH50
ACAN , DNA Natif, SSA, SSB
ANCA
PBR?

Oui

Non

Persistance des anomalies après correction des symptômes et Supplémentation

Avis spécialisé ImmuCare

Toxicité Rénale

QUEL GRADE ?
- **Grade 1 :**
- **Grade 2:**
- **Grade 3 :**

Troubles ioniques ?

Quelle atteinte histologique? NIA Immuno-allergologique

Grades 1 ou 2

Suspendre Immunothérapie

Grade 3

Arrêt Immunothérapie
Critères de dialyse?

Discussion en RCP reprise immunothérapie

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

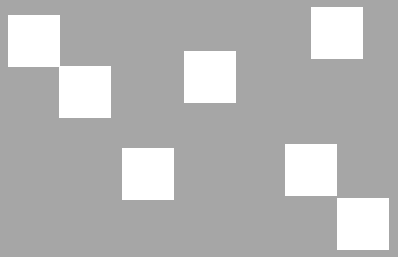
Si amélioration

Décroissance corticothérapie sur 3 à 6 mois

IMMU CARE

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON — L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

RCP IMMUCARE



17H30

1er ET 3ème MERCREDIS DU MOIS

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

FICHE IMMUCARE DISPONIBLE SUR EASILY