

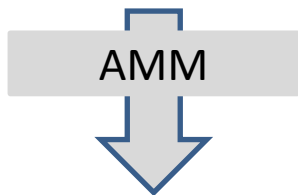
**Complications de l'immunothérapie  
Suivi à l'officine - Cas clinique  
2024-2025**

**Dr L. Bonhomme-Faivre  
laurence.bonhomme-faivre@universite-paris-saclay.fr  
Hôpital Paul Brousse (AP-HP) Villejuif**

# Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)

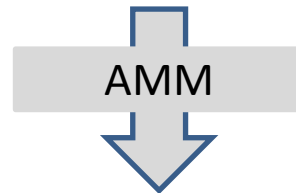
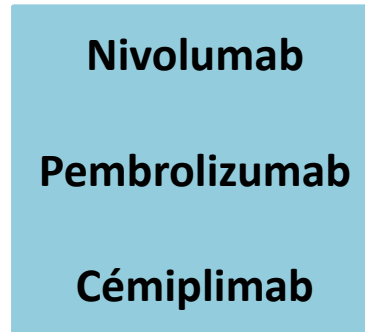
## Exemples de médicaments

### Anti-CTLA-4



**YERVOY®**

### Anti-PD-1

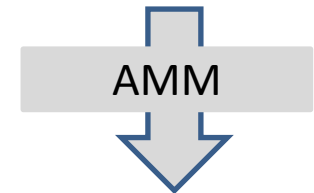
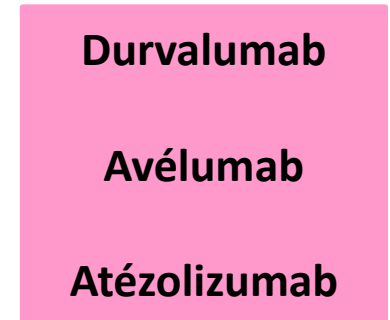


**OPDIVO®**

**KEYTRUDA®**

**LIBTAYO®**

### Anti-PD-L1



**IMFINZI®**

**BAVENCIO®**

**TECENTRIQ®**

=) Rétablissement de la réponse antitumorale spécifique des lymphocytes T (LT)

# Exemples d'indications (Anti-CTLA-4 et Anti-PD-1)

## Ipilimumab



Mélanome

Carcinome à  
cellules rénales  
(CCR)

Cancer Bronchique  
Non à Petites  
Cellules (CBNPC)

Mésothéliome  
pleural malin  
(MPM)

Cancer colorectal  
(CRC) dMMR ou  
MSI-H

Carcinome  
éperdermoïde de  
l'œsophage (CCO)

## Pembrolizumab



Mélanome

CBNPC

CCR

Carcinome des voies biliaires (CVB)

Lymphome de Hodgkin

Carcinome urothélial (CU)

Carcinome épidermoïde de la tête et  
du cou (CETEC)

CCR dMMR ou MSI-H

Cancer de l'œsophage

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Cancer de l'endomètre (+ Lenvatinib)

Cancer du col de l'utérus

## Cémiplimab



CBNPC

Carcinome  
basocellulaire

Carcinome  
épidermoïde  
cutané

Cancer du col de  
l'utérus

# Exemples d'indications (Anti-PD-L1)

## Durvalumab



CBNPC

Carcinome  
bronchique à  
petites cellules  
(CBPC)

CVB

Carcinome  
hépatocellulaire  
(CHC)

## Avélumab



Carcinome à  
cellules de  
Merkel

CCR  
+  
Axitinib

CU

## Atézolizumab



CU

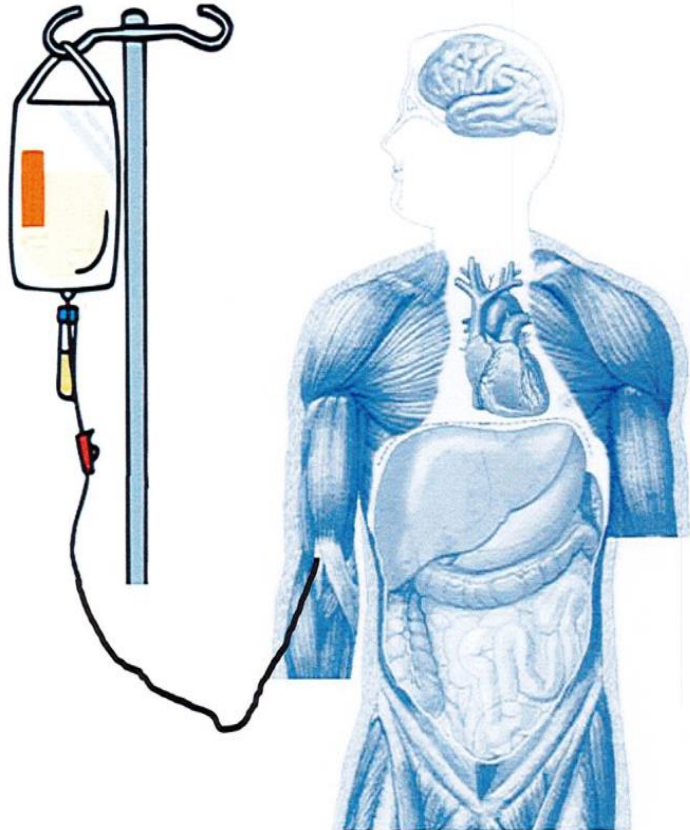
CBNPC

CBPC

CHC

CSTN

# Exemples de posologie et de temps de perfusion



**Ipilimumab:** 1 à 3 mg/kg  
Q3 semaines  
IVL 30 à 90 mn

**Nivolumab:** 240 mg ou 1 à 3 mg/kg  
Q2 semaines (240 mg) ou (480 mg)  
Q4 semaines  
Q3 semaines (1 à 3 mg/kg)  
IVL 30 à 60 mn

**Pembrolizumab:** 200 mg  
Q3 semaines  
IVL 30 mn

**Atézolizumab:** 840 mg à Q2 semaines à 1200 mg  
Q3 semaines  
IVL 60 mn

**Avélumab:** 800 mg ou 10 mg/kg  
Q2 semaines  
IVL 60 mn

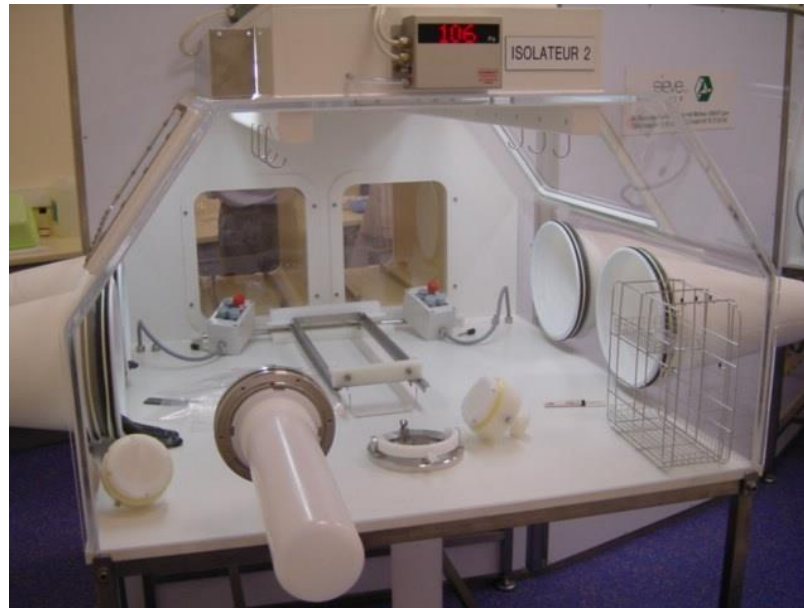
**Durvalumab:** 10 mg/kg  
Q2 semaines  
IVL 60 mn ou 1500 mg toutes les 3 à 4 semaines

## Exemple: Nivolumab

- Approbation réglementaire pour être administré selon une posologie en fonction du poids et ensuite **une dose standard** unique toutes les 2 à 4 semaines (Simplification de la prescription et de la préparation, coûts plus élevés).

Dose standard validée:

- Poids Moyen (PM)  
80 kg > au PM des patients européens



Interrogation sur l'intérêt clinique de cette modification ? (OMEDIT Ile-de-France et programme de gestion thérapeutique médicamenteux (PGTM) Canadien)

# Spectre de toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)

**Oculaires:** Uvéite, conjonctivite, sclérite, épisclérite, blépharite, rétinite

**Endocriniens:** Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète

**Hépatiques:** Hépatites

**Cutanés et muqueux:** Rash, prurit, xérose, psoriasis, vitiligo, syndrome de Stevens-Johnson, réactions lichénoïdes, xérostomie, dysgueusie

**Hématologiques:** Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie

**Neurologiques:** Syndrome de Guillain-Barré, myélite, myasthénie, méningite, encéphalite

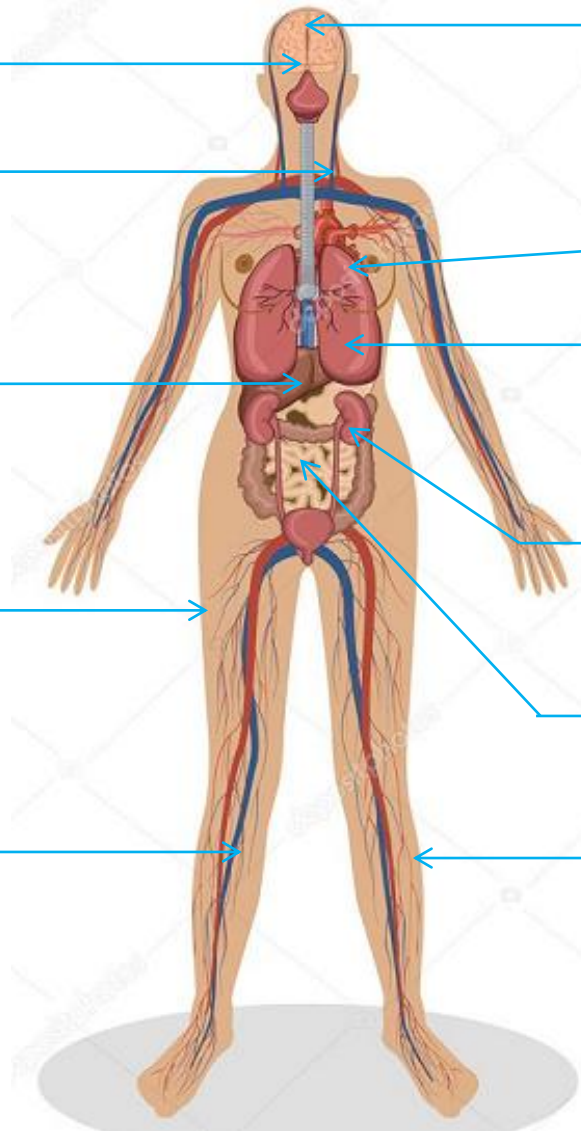
**Cardiovasculaires:** Myocardite, vascularite, péricardite

**Pulmonaires:** Pneumopathie, pleurésie, sarcoïdose granulomateuse

**Rénaux:** Néphrite

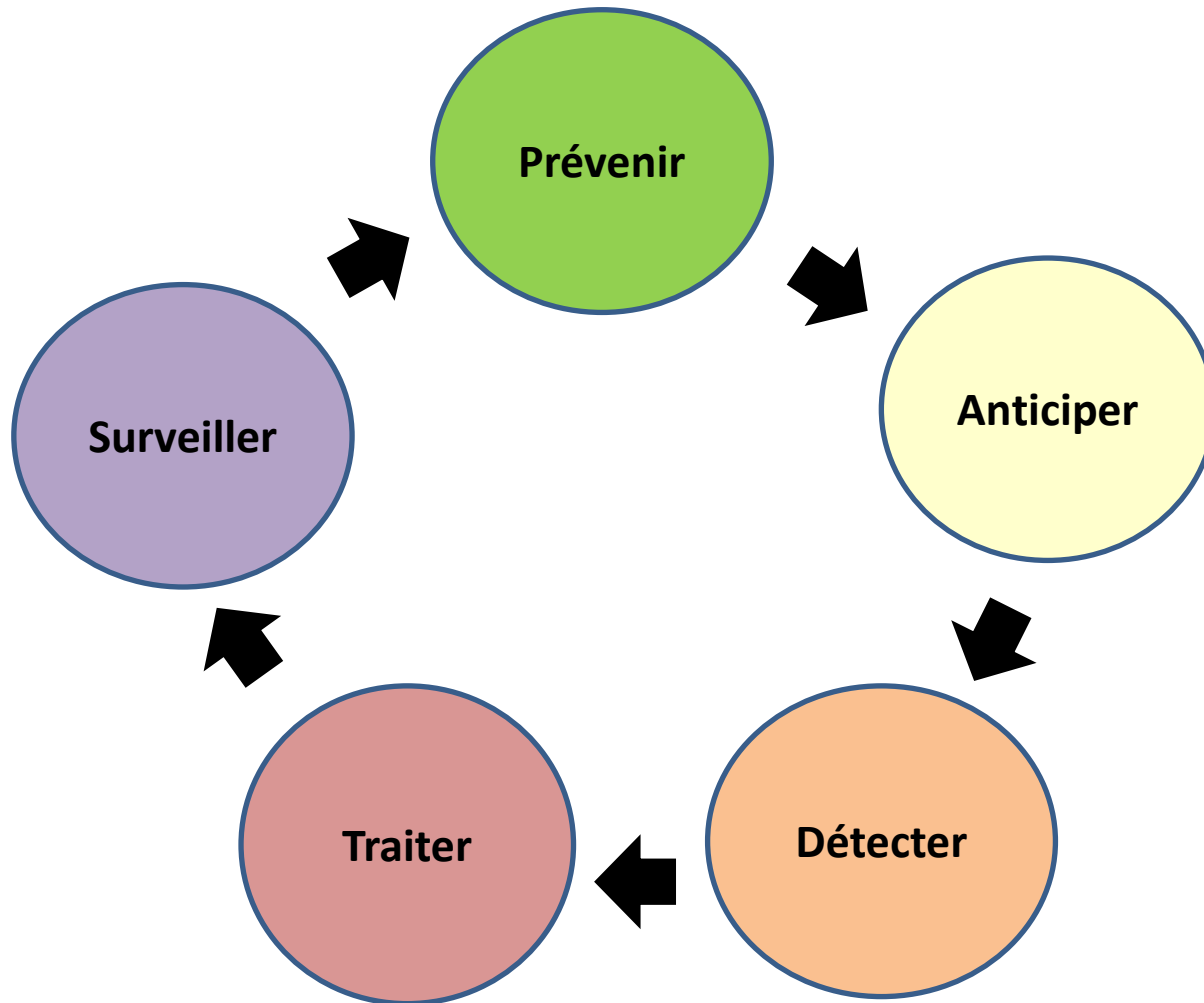
**Gastro-intestinaux:** Diarrhée, colite, iléite, pancréatite, gastrite

**Musculo-squelettiques:** Arthrite, polyarthrite, dermatomyosite



# Immunothérapie en cancérologie (EI)

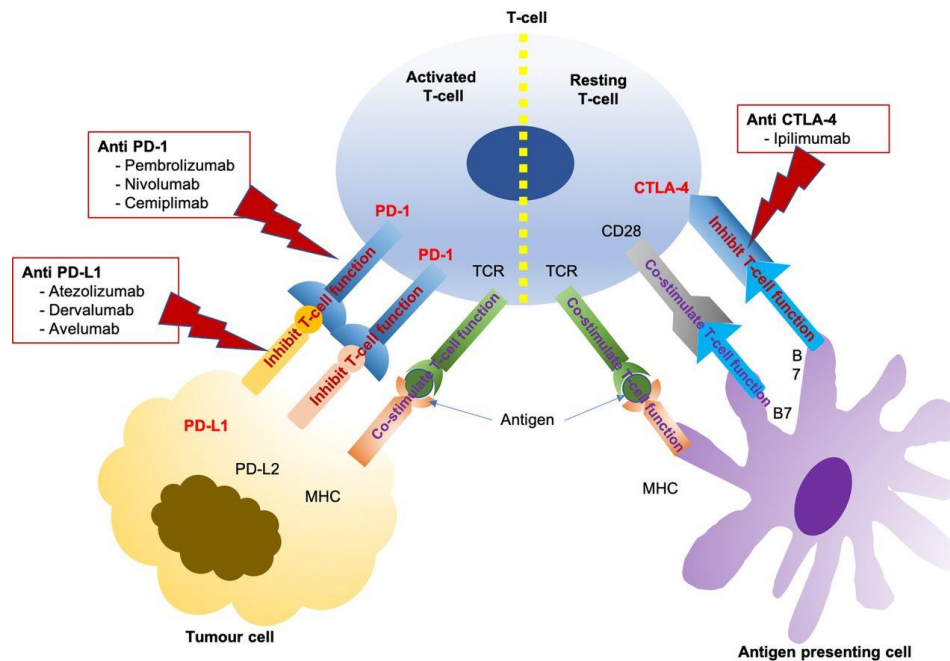
## Prescriptions





# Mécanistique et effets indésirables liés à l'immunité (EILI)

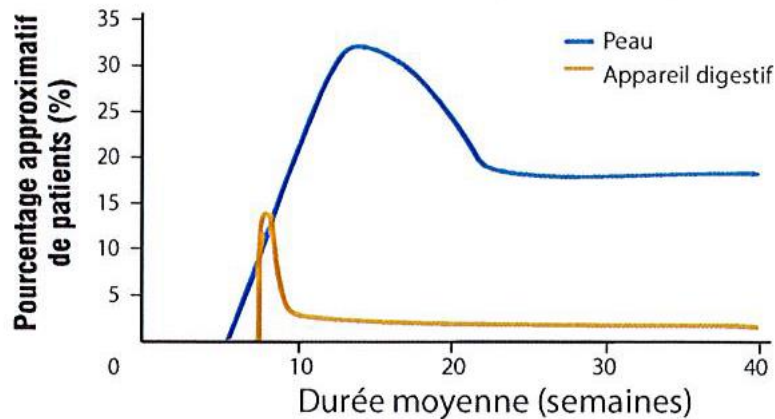
- Points de contrôle liés à CTLA4 et PD1/PDL1 impliqués dans la régulation de Treg (tolérance), de la sécrétion des auto-anticorps, du contrôle de l'immunité innée et de l'inflammation.
- Lymphocytes T CD8 cytotoxiques activés ou déshinibés, réagissent contre des auto-antigènes.
- PD1 et PDL1 sont également exprimés dans les cardiomyocytes (Cardiotoxicité)
- Voie PD1/PDL1 joue un rôle central dans le maintien de la grossesse en conservant la tolérance immunitaire maternelle au fœtus



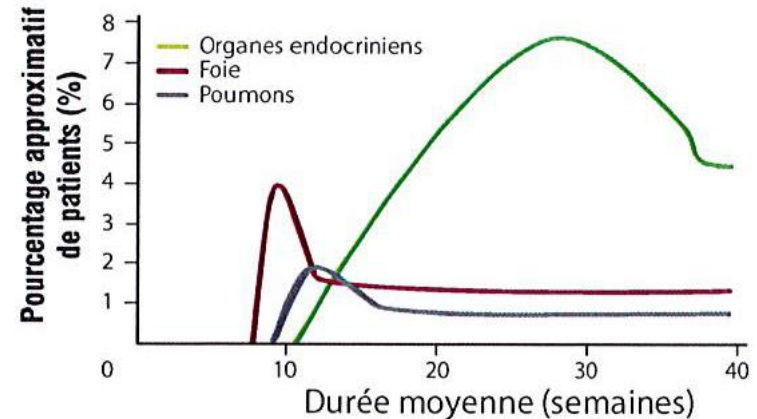
# Effets secondaires liés à l'immunothérapie

ICI =) Pas spécifique de la cellule tumorale

**irAE les plus fréquents ( $\geq 10\%$ )**



**irAE les moins fréquents ( $< 10\%$ )**



- Effets endocriniens plus tardifs
- IrAE: effets indésirables liés à l'immunité
- ICI: Immune Checkpoint Inhibitors

# Effets secondaires des immunothérapies (ESI) anticancéreuses

- Médiane d'apparition: 40 jours. Des ESI sont rapportés jusqu'à cent semaines après l'introduction du traitement.
- Anticorps anti-CTLA-4: Plus grande toxicité : 20 à 25 % des patients traités présentent une toxicité de grade 3 ou supérieure, contre seulement 7 à 12 % des patients traités par les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1.


# Toxicités hématologiques

- Simple éosinophilie asymptomatique à l'aplasie médullaire réfractaire.
- 60% des ES hématologiques sont: Anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombocytopénique immunologique, et neutropénie auto-immune.
- Prise en charge: Corticoïdes (**sauf dans le cas des neutropénies**, afin de diminuer le risque infectieux), facteurs de croissance, IgIV, ou support transfusionnel, avec un arrêt temporaire du traitement.
- Aplasie médullaire rare mais fatale. Peu corticosensible, sa prise en charge nécessite un centre spécialisé.
- Quelques cas d'hémophilie acquise.

# Effets secondaires

Organe (s) touché(s)	ANTI-CTLA-4	ANTI-PD-1/PD-L1
<b>Peau</b>		
Rougeurs	24%	15%
Démangeaisons	25% - 35%	13% - 20%
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	27% - 54%	Très faible
Colite	8% - 22%	
<b>Poumons</b>		
Toux / essoufflement	Très faible	20% - 40%
Pneumonie		2% - 4%
Foie	5% - 10%	5% - 10%
<b>Organes endocriniens</b>		
Effet sur la <b>thyroïde</b>	1% - 5%	5% - 10%
<b>Hypophysite</b>	1%	Très rarement

## Toxicités auto-immunes

- Même à distance après arrêt de l'immunothérapie (6 mois, 1 an...).
- Gravité / Grade =) conditionne Traitement.
- Corticoïdes =) Prescrits souvent trop tardivement.
- Plus fréquents et sévères avec les associations anti CTL4+ anti PD1.
-  aux atteintes pancréatiques =) Insulino-dépendance à vie (diabète)

# Facteurs de risque de dysimmunité

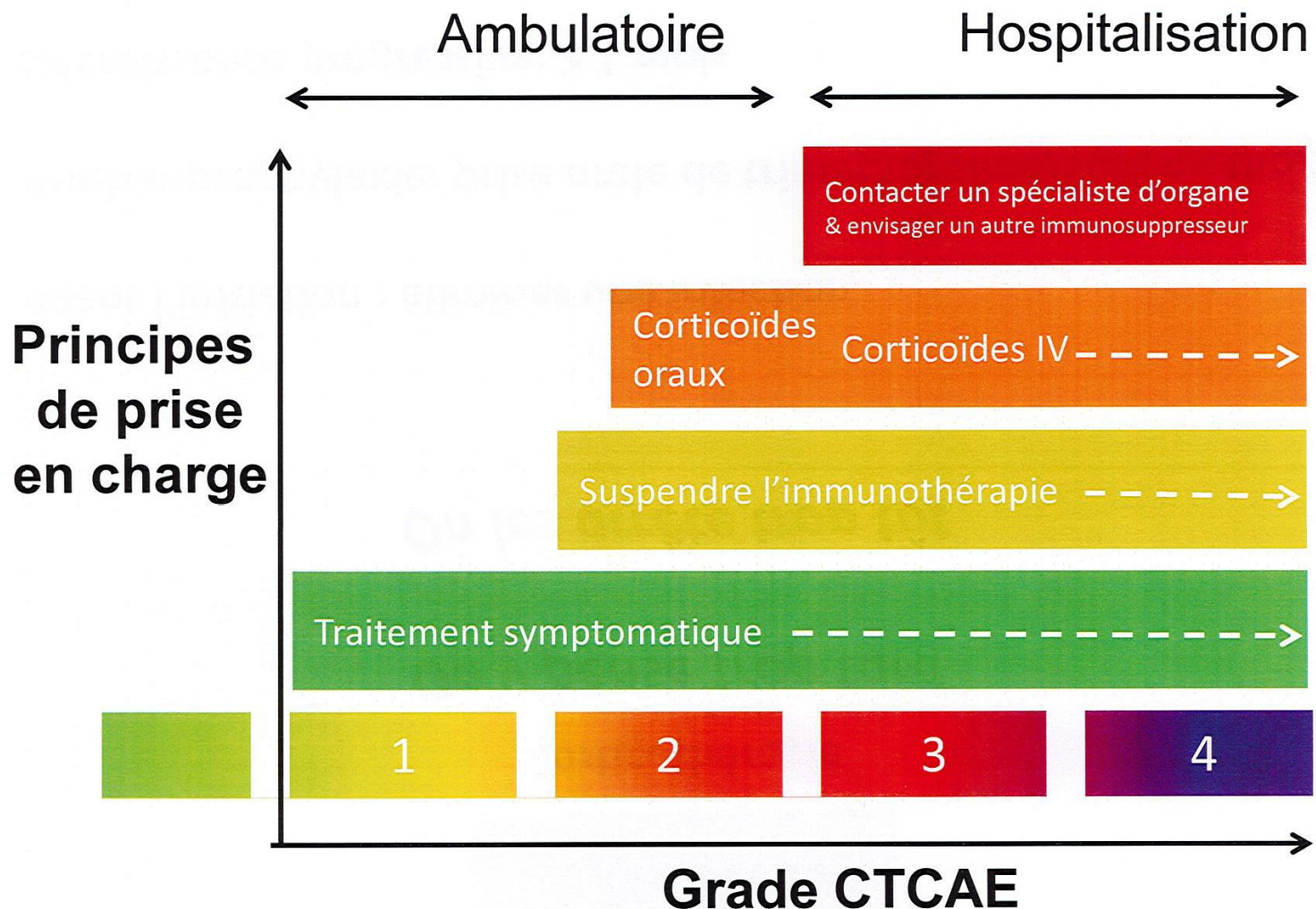
- Antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes.
- Agents pathogènes opportunistes.
- Médicaments associés (Antihistaminiques, antibiotiques (quinolone,  $\beta$ -lactame, cycline), antipaludéens (quinine), antiarythmiques, antihypertenseurs ( $\beta$ -bloquants), statines, anticonvulsivants ou antipsychotiques).
- *Prescripteurs et pharmaciens d'officine doivent être particulièrement attentifs à la liste des médicaments du patient, pouvant moduler le système immunitaire.*

# Identifier les facteurs de risque de dysimmunité avant l'initiation du traitement

- Pathologie auto-immune chez les patients cancéreux prévalence plus importante (13%) que dans la population générale (3 à 6%)
- Immunothérapie peut stimuler l'effet « auto-immun » de certains traitements.
- L'utilisation de produits chimiques ou l'exposition à des poussières minérales augmentent le risque de développer une maladie auto-immune.
- Situations ne constituant pas de CI à l'initiation du traitement mais consignées dans le dossier patient.



# Prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie



# Bilan et surveillance

- **Imagerie**: Radiographie du thorax, TDM thoracique (puis tous les 3 mois)
- **Interrogatoire et examen clinique initial**:
  - Antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune,
  - Antécédents ou situations à risque d'infection virale chronique
  - Evaluation clinique et symptomatique (état général, transit intestinal, signes fonctionnels respiratoires, céphalées....)
- **Bilan biologique initial et à chaque administration et après traitement (tous les 3 mois)**
  - Hématologique (NFS, TP, TCA)
  - Inflammatoire: CRP
  - Rénal: Ionogramme, protidémie, créatinémie, protéinurie
  - Hépatique: ASAT, ALAT, Gamma-Gt, bilirubinémie, phosphatase alcaline
  - Pancréatique: lipasémie, glycémie
  - Endocrinien: TSH,  $\pm$  T3, T4, cortisolémie
- **Bilan sérologique**: VHB, VHC, VIH  $\pm$  CMV, EBV

# Prise en charge des effets secondaires liés à l'immunité

## les plus fréquents

	Degré	Symptômes	Prise en charge
Effets secondaires digestifs (diarrhée/colite)	1	Emission de moins de 3 selles liquides par jour de plus qu'avant le début de traitement, le patient se sent bien	Antidiarrhéique (lopéramide) et supplémentation en électrolytes par VO si nécessaire
	2	Entre 4 et 6 selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement ou douleurs abdominales, ou présence de sang dans les selles, ou nausées, ou symptômes nocturnes	Corticoïdes par VO et examens (sigmoïdoscopie/ coloscopie): Traitement par ICI doit être suspendu jusqu'à disparition des symptômes
	Mesures à prendre soi-même en cas de diarrhée/colite du 1 <sup>er</sup> /2 <sup>ème</sup> degré (légère à modérée): <b>Boire beaucoup de liquides et éviter un régime riche en fibres/ lactose</b>		
	3	3 <sup>ème</sup> /4 <sup>ème</sup> degré: + de 6 selles liquide par jour, ou apparition des symptômes dans l'heure qui suit les repas, s'appliquent également aux patients avec fréquence des selles du 1 <sup>er</sup> ou du 2 <sup>ème</sup> degré qui présentent aussi d'autres symptômes comme la déshydratation, la fièvre ou un rythme cardiaque accéléré	Hospitalisation, corticoïdes IV et examens (sigmoïdoscopie/coloscopie si pas encore effectuées), si aucune réponse aux corticoïdes n'est visible, il est possible d'utiliser de puissants immunosuppresseurs (influximab): Interrompre définitivement traitement par ICI
	4		

# Prise en charge des effets secondaires liés à l'immunité

## les plus fréquents

	Degré	Symptômes	Prise en charge
Effets secondaires cutanés (rougeurs/ démangeaisons)	1	Rougeurs recouvrant moins de 10% de la SC avec ou sans symptômes	Pommade/ crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par VO ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique
	2	Rougeurs recouvrant 10% - 30% de la SC avec ou sans symptômes	Idem + traitement par ICI peut être poursuivi
	Mesures à prendre soi-même en cas de symptômes du 1 <sup>er</sup> /2 <sup>ème</sup> degré (légers à modérés): <b>Eviter tout contact avec des irritants cutanés ainsi que l'exposition au soleil</b>		
	3	Rougeurs recouvrant plus de 30% de la SC avec ou sans symptômes	Idem + corticoïdes IV: Traitement par ICI suspendu mais pourra reprendre si les symptômes passent au 1 <sup>er</sup> degré ou au 2 <sup>ème</sup> degré léger
	4	Rougeurs recouvrant plus de 30% de la SC avec infection ou autres complications	Corticoïdes IV et consultation urgente d'un spécialiste: Traitement par ICI doit être définitivement interrompu

# Prise en charge des évènements indésirables

## Modalités d'utilisation de la corticothérapie

**Vérifier l'absence d'infections** avant l'initiation d'une corticothérapie (ou autres immunosuppresseurs)

**Initiation** du traitement ± **antibiothérapie prophylactique** (ex prise orale de triméthoprime / sulfaméthoxazole) dans certains cas pour prévenir une infection opportuniste

Amélioration des symptômes ≤ grade 1

Réduction de dose progressive, pendant au moins **1 mois avant l'arrêt** du traitement

Persistance ou aggravation des EILI

Envisager un traitement immunosuppresseur complémentaire (Infliximab, Mycophénolate mofétil, ou Cyclophosphamide)

Avis de spécialistes d'organes

# Endocrinopathies d'origine immunologique et modifications de traitement

	Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)	
Insuffisance surrénalienne Grade 2	Suspendre le traitement	Corticothérapie substitutive à une dose physiologique. Surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone à poursuivre afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.
Insuffisance surrénalienne Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement	
Hypophysite Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Traitement substitutif hormonal si nécessaire. Corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent en cas de suspicion d'inflammation aiguë de la glande pituitaire. Après amélioration, des événements (grade 2 ou 3), le traitement peut être repris après ↓ progressive des corticoïdes. La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone à poursuivre afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.
Hypophysite Grade 4	Arrêter définitivement le traitement	

## Ex de définitions de grade selon Nci-cTcAEv4: Effet indésirable - Insuffisance surrénale

**Grade 1:** Asymptomatique (=) Observations cliniques ou diagnostiques : Aucune intervention

**Grade 2:** Symptômes modérés nécessitant une intervention médicale

**Grade 3 :** Symptômes sévères nécessitant une hospitalisation

**Grade 4 :** Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une intervention en urgence

**Grade 5:** Décès

# Immunothérapie et EII endocriniens

	Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)	
Hypothyroïdie de Grade 2 ou 3	Le traitement doit être suspendu	Initier un traitement substitutif en hormone thyroïdienne. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.
Hypothyroïdie de Grade 4	Le traitement doit être arrêté définitivement	
Hyperthyroïdie de Grade 2 ou 3	Le traitement doit être suspendu	Initier un traitement par antithyroïdiens. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. Après amélioration (des événements de Grade 2 ou 3), le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.
Hyperthyroïdie de Grade 4	Le traitement doit être arrêté définitivement	

# Endocrinopathies d'origine immunologique et modifications de traitement

	<b>Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)</b>	
Diabète de Grade 3	Suspendre le traitement	<b>Traitement substitutif par insuline.</b> Poursuivre la surveillance de la glycémie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé.
Diabète de grade 4	<b>Arrêter définitivement le traitement</b>	

## Ex de définitions de grade selon Nci-cTcAEv4: Effet indésirable – Diabète (hyperglycémie)

**Grade 1:** Glycémie à jeun > LSN – 160 mg/dL, > 8,9 mmol/L

**Grade 2:** Glycémie à jeun > 160 – 250 mg/dL, > 8,9 – 13,9 mmol/L

**Grade 3 :** > 250 – 500 mg/dL, > 13,9 – 27,8 mmol/L) Nécessitant une hospitalisation

**Grade 4 :** > 500 mg/dL, > 27,8 mmol/L) Mise en jeu du pronostic vital

**Grade 5:** Décès

## Effet indésirable – Acidose

**Grade 1:** pH < à la normale, mais  $\geq 7,3$

**Grade 2:** -

**Grade 3 :** pH < 7,3

**Grade 4 :** Mise en jeu du pronostic vital

**Grade 5:** Décès



# Immunothérapie et gestion des EII oculaires





## Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient et évaluer la sévérité des symptômes

- Uvéite
- Episclérite Blépharite
- Conjonctivite
- Inflammation orbitaire
- Douleurs oculaires
- Troubles visuels.

Grade	Prise en charge	Immunothérapie
1- 2	Avis ophtalmique Collyre corticoïde	Poursuite
3-4	Avis ophtalmique Corticothérapie	Interruption Reprise après amélioration

## Attention aux traitements de certains EI

- Diarrhées =) Ralentisseur de transit  Si colite inflammatoire, perforation
- Anémie / thrombopénie =) Transfusion  A éviter en cas d'anémie hémolytique auto-immunes.
- Dégradation =) Penser à une progression tumorale -) AEG (Altération état général): Penser à une insuffisance surrénalienne, une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie
- Dyspnée =) Penser à une pneumopathie inflammatoire, myocardite

# Prévention et gestion des toxicités

- Informer le patient.
- **Le pharmacien doit interroger les patients pour la recherche des EI**
- **Conseiller le patient à respecter les analyses biologiques et radiologiques**
- Prise en charge précoce =) Réduction de la sévérité.
- Recherche des facteurs de risque
- Antécédents (Maladie auto-immune), Maladie chronique respiratoire, cardiovasculaire, infections, infections virales, Hépatite B et C, médicaments.
- Gestion des complications dys-immunitaires =) Approche multidisciplinaire (Oncologue, dermatologue, gastroentérologue, neurologue, pneumologue, endocrinologue)

# Médicaments susceptibles de réduire le taux d'effets indésirables liés au système immunitaire

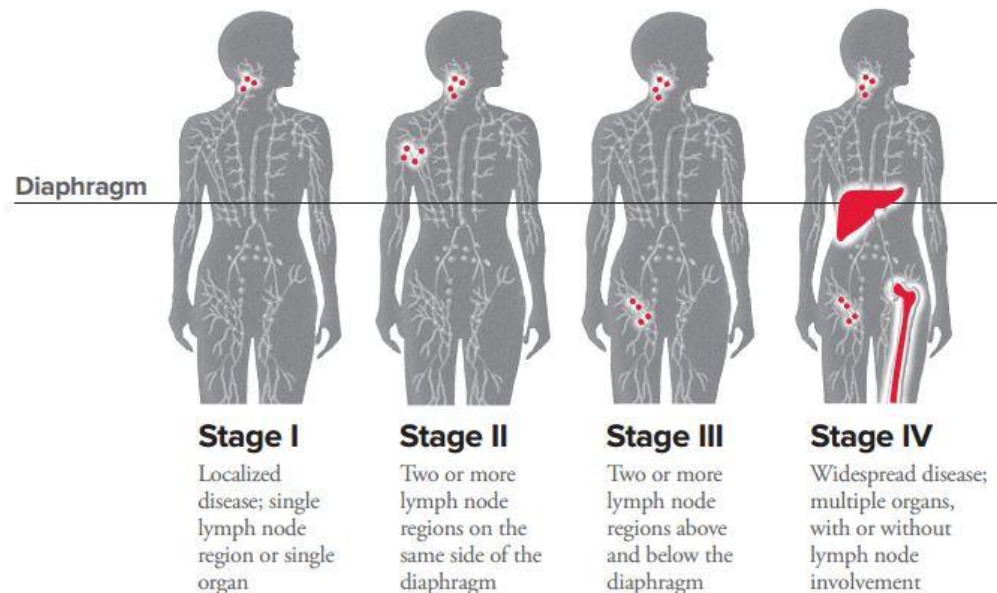
- Immunosuppresseurs
- Stéroïdes, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Salicylates
- Metformine

=) Utilisés avant le début de l'immunothérapie

# Exemples d'indications de traitement par immunothérapie et événements indésirables

## Lymphome de Hodgkin classique

- Forme rare de cancer du système lymphatique.
- Mode d'extension ganglionnaire par contiguïté.
- Infections VIH et traitement IS (=) Facteur de risque avec association EBV



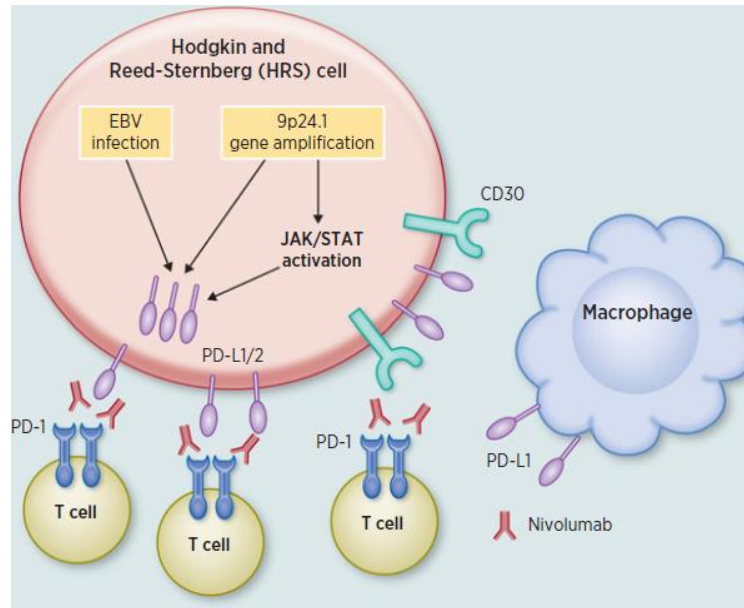
# Maladie de Hodgkin classique

- Prolifération maligne de cellules lymphoïdes atypiques, composées de cellules de Hodgkin, de Reed-Sternberg (HRS), au sein d'un infiltrat réactionnel inflammatoire.
- Taux de survie sans progression et de survie globale > 80% tous stades confondus.
- Utilisation des AC anti-PD-1 en monothérapie avec un taux de réponse très élevé, une tolérance acceptable.



# Maladie de Hodgkin

## Dérégulation de la voie PDL1/2-PD1



**Cellules de HRS:** Altérations de la région chromosomique 9p24.1 entraînant une surexpression des molécules (PD-L1) et (PD-L2) leur permettant d'échapper au système immunitaire présent dans le micro-environnement tumoral.

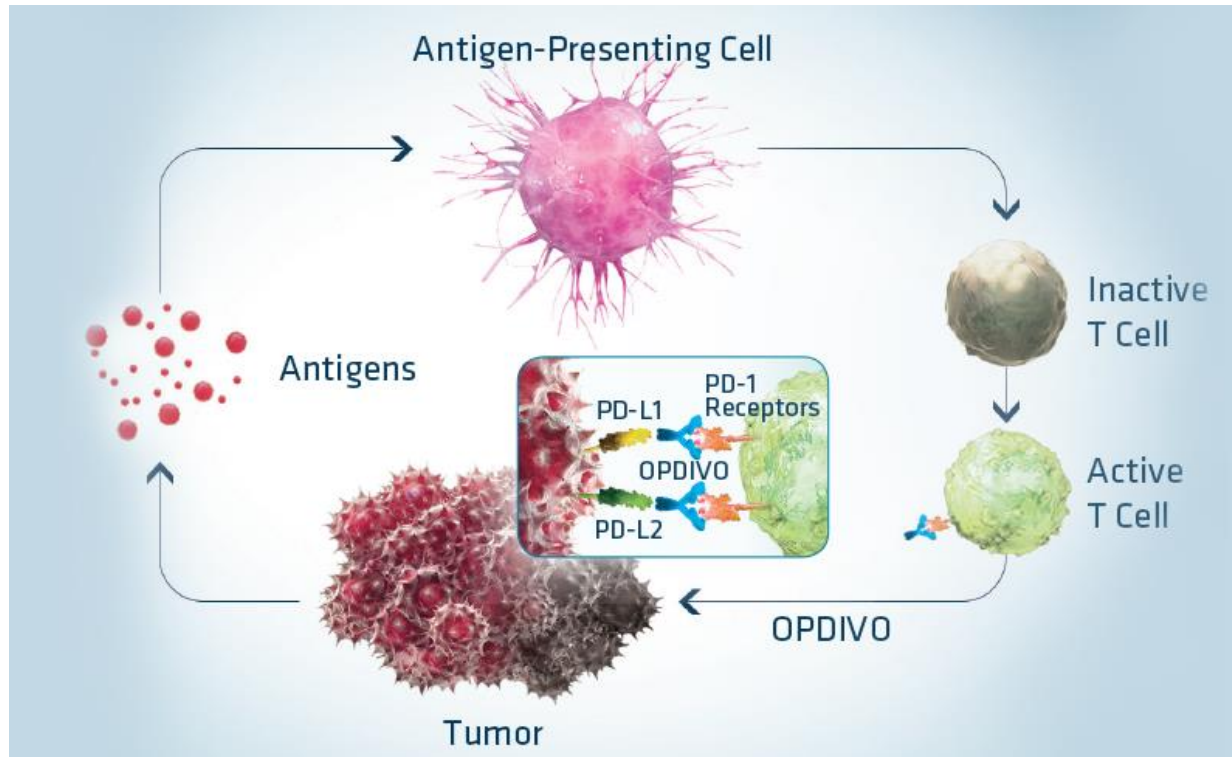
EBV favoriserait l'expression de PD-L1

Proportion importante de leucocytes exprimant PD-1 et/ou PD-L1 dans le micro-environnement associée à un pronostic défavorable.

PD-L1: Programmed Death 1 ligand

PD-L2: Programmed Death 2 ligand

# Mécanisme d'action du nivolumab (OPDIVO®)



- Anticorps monoclonal d'immunoglobuline humaine G4 (IgG4), se lie au récepteur programmé death-1 (PD-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
- Potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, en bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.



# Nivolumab

## Quelques indications thérapeutiques



### Lymphome de Hodgkin Classique (LHc)

En monothérapie: Traitement des patients adultes atteints de LH classique en rechute ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches et traitement par brentuximab vedotin.

### Mélanome (en Adjuvant et Métastasé), Mésothéliome pleural malin

### Cancer bronchique non à petites cellules

### Carcinome à cellules rénales (CCR) en association au Cabozantinib

### Cancer épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

### Carcinome urothélial, Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

### Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microstellaire élevée (MSI-H)

### Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG)

# Cas clinique

## Immunothérapie et lymphome de Hodgkin

- Femme âgée de 65 ans ayant développé une pneumonie interstitielle et une hypokinésie cardiaque globale à la suite d'un traitement au nivolumab dans le cadre d'une maladie de Hodgkin réfractaire.
- Nivolumab administré en cinquième ligne.
- 3 mg /kg toutes les 2 semaines pendant 5 cycles.

## Cas clinique

- Examen de lavage bronchio-alvéolaire n'a pas pu être effectué. La patiente a été traitée avec des antibiotiques empiriques bien que les évaluations microbiennes aient été négatives.
- A également été traitée avec un bêta-bloquant et des inhibiteurs de l'ACE. L'IRM cardiaque réalisée après 4 mois a confirmé la cardiopathie hypokinétique avec une fraction d'éjection de 48%.

**IRM**: Imagerie par résonance magnétique cardiaque

**ACE**: Enzyme de Conversion de l' Angiotensine

# Traitement antérieur

## Protocole ABVD (8 cures)

Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

## DHAP chimiothérapie combinée (5 cures)

Dexaméthasone (D), Ara C à haute dose (=) Cytarabine (HA), Cisplatine (P)

(BCNU) Carmustine, Etoposide, Aracytine, Melphalan + Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (ASCT)

Brentuximab Vedotin en monothérapie (immunoconjugué)

Bendamustine en monothérapie (chimiothérapie)

## Cas clinique

- Rémission complète persistante après la 6<sup>ème</sup> cure, interrompue car dyspnée du stade IV (NYHA) et orthopnée.
- Tomographie thoracique a révélé des opacités micronodulaires bilatérales avec épanchement pleural bilatéral .
- VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) réduit à 50%.
- Echocardiographie trans-thoracique montre une hypokinésie globale avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 20%.

**NYHA**: New York Heart Association (Stage of heart failure)

Stade IV- Limitation sévère de l'activité physique, symptomatique au moindre effort/ au repos.

# Traitements associés

## Antalgique

- Tramadol (TOPALGIC® LP 150 MG), Gélule
- Paracétamol (DAFALGAN® 500 MG), Gélule

## Autre

- Lidocaïne (Versatis® 5%) Colecalciferol (ZYMAD® ± 80 000 UI), Solution buvable, Ampoule
- Macrogol (MOVICOL® ), Sachet
- FRESUBIN® 2 KCAL COMPACT 125 ML, Boisson au lait
- Métopimazine (VOGALENE® 7,5 MG), Lyoc
- Sodium alginate (GAVISCON®), Suspension Orale sachet 10 ML
- Lansoprazole
- Paraffine liquide (LANSOYL®), Gel Oral

# Traitements associés

## Antihypertenseur

- Eplérenone (INSPRA® 25 MG), Comprimé
- Furosémide (LASILIX® SPECIAL 500 MG), Comprimé
- Ramipril (TRIA TEC® 5 MG), Comprimé pelliculé
- Bisoprolol (CARDENSIEL® 1,25 MG), Comprimé

## Médicaments Neuropsychiatriques

- Duloxetine (CYMBALTA® 30 MG), Gélule
- Zopiclone (IMOVANE® 7,5 MG), Comprimé pelliculé
- Alprazolam (XANAX® 0,25MG), Comprimé pelliculé

## Endocrinothérapie

- Lévothyroxine (LEVOTHYROX® 100 µG), Comprimé
- Lévothyroxine (LEVOTHYROX® 25 µG), Comprimé pelliculé
  
- Insuline aspart (NOVORAPID® 100 UI/ML )
- Insuline (LANTUS® 100 UI/ML)

# Facteurs de risque médicamenteux de dysimmunité de la patiente

## Pneumopathie induite par des médicaments

VJ Espeleta, WH Moore, PB Kane and al  
Eosinophilic pneumonia due to duloxetine  
Chest. 2007 Mar;131(3):901-903

C Atkins, T Maheswaran, S Rushbrook and al  
Lansoprazole-induced acute lung and liver injury: a case report (**hypersensitivity pneumonitis induced by Lansoprazole**)  
Int J Clin Pharmacol Ther, 2014 dec;52(12):1102-4

V Lopez-Marine, G Pizarro-Romero, N Coasta-Bardaji  
Hypersensitivity pneumonitis associated to tramadol  
Med Clin (Barc). 2006 Jan 21;126(2)



## Cas clinique

- Pneumopathie de grade 3 induite par une immunothérapie.
- Amélioration clinique significative.
- PET Scan réalisé 8 mois après l'interruption de Nivolumab montre une rémission complète.

**PET SCAN**: Tomoscintigraphie par émission de positons

# Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique et modifications de traitement

**Nivolumab en monothérapie:** Incidence de 3,4%. Majorité Grade 1 ou 2 en rapportés chez 0,8% et 1,7% des patients. Grade 3 et 4 chez 0,7% et < 0,1% des patients. Grade 5 (décès), chez <0,1% des patients

**Nivolumab en association:** Incidence de 7,8%. Grade 2, grade 3 et grade 4 chez 4,7%, 1,1% et 0,2% des patients.

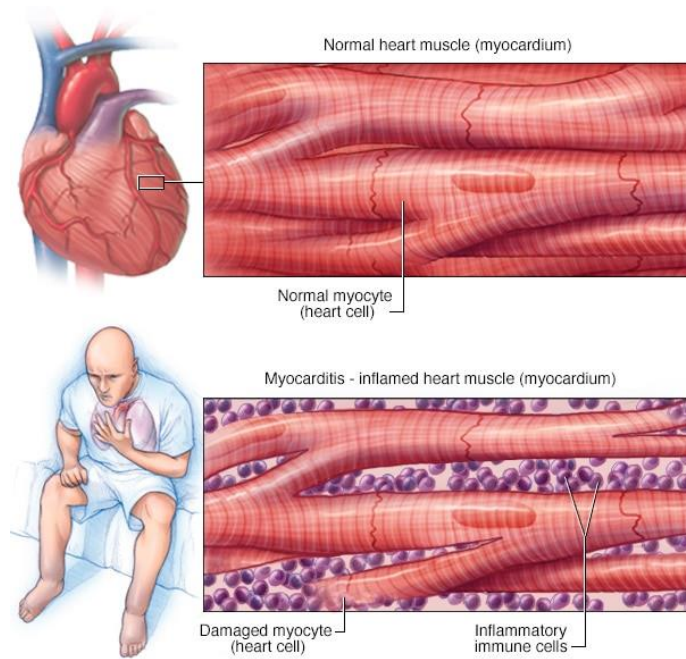
	<b>Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)</b>	
Pneumopathie Grade 2	Suspendre le traitement	Corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration =) Reprendre le traitement après réduction progressive des corticoïdes  <b><u>Aggravation ou absence d'amélioration:</u></b> Augmenter la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et <b>arrêter le traitement définitivement.</b>
Pneumopathie Grade 3 ou 4	<b>Arrêter définitivement le traitement</b>	<b>Corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent</b>

**Ex de définitions de grade selon Nci-cTcAEv4:** **Grade 3** =) Symptômes sévères: Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, oxygénothérapie recommandée

**Grade 4** =) Atteinte respiratoire avec mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une intervention en urgence (ex: trachéotomie ou intubation)

# Myocardite et ICI

- Plusieurs cas de cardio-toxicité ont été rapportés avec des complications allant du choc cardiogénique à la mort subite.
- Etude d'IRM négative n'exclut pas une possibilité de myocardite.



© MARYS CONSULTATION AND MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

# Effets rénaux des ICI

- **Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë**
- Principal type de lésion rénale aiguë: Néphrite tubulo-interstitielle aiguë.
- Si créatinémie  $> 6,0 \times \text{LSN}$  (=) Arrêter le traitement
- Etude de Kartolo et al. suggère qu'une mauvaise fonction rénale est corrélée à un risque plus élevé de développement d'événements indésirables liés à l'immunité.
- Recommandations actuelles: Aucune adaptation de posologie nécessaire selon la fonction rénale.
- Etudes complémentaires évaluant l'efficacité de l'immunothérapie en relation avec la fonction rénale nécessaires pour déterminer si des doses ajustées à la fonction rénale seraient appropriées.

# Immunothérapie

## Interactions médicamenteuses

- Interaction pharmacodynamique avec les corticoïdes systémiques.
- Administration des corticoïdes non recommandée lors de l'initiation du traitement par immunothérapie.

# Exemple de Fiche conseil Nivolumab (Onco Nord-Pas-de-Calais)

## QUAND ET COMMENT AURAI-JE MON TRAITEMENT D'IMMUNOTHERAPIE?

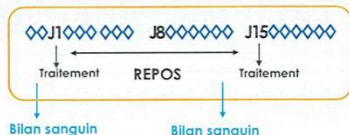
Dans la majorité des cas le traitement sera administré en perfusion sur votre chambre implantable (ou PAC).  
Votre chimiothérapie sera administrée sous forme de cycles (ou cures)



Description synthétique du schéma thérapeutique:

→ Ce traitement ne nécessite pas une hospitalisation complète. Il vous sera administré en hôpital de jour, en perfusion intraveineuse de 1 heure tous les 15 jours.

Cycle de 14 jours (J15=J1)



## Avant et après les cures, Que dois-je faire?

- Prémédication avant les cures (patch Emla (lidocaïne), ...)
- Dans les jours précédant la cure, un bilan sanguin vous sera prescrit.
- Possibilité de report de cure en fonction des résultats biologiques et de votre état clinique
- Il n'est pas nécessaire de vous présenter à jeun pour votre traitement.

### \*Abord veineux (PAC)

Un petit boîtier, situé sous la clavicle, appelé communément PAC ou chambre implantable, peut être mis en place par un chirurgien avant de débiter le traitement.  
En cas d'apparition de rougeur, de douleur ou inflammation à ce niveau, en parler à votre médecin.

## RECOMMANDATIONS GENERALES



Buvez beaucoup d'eau (au moins 1,5L par jour)



Ce traitement ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Lors du traitement, il est déconseillé de s'exposer au soleil.



Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à l'équipe soignante.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



Il est conseillé de faire de l'activité physique.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous chimiothérapie.



Lavez-vous les mains régulièrement, surtout avant chaque repas pour limiter les risques d'infections.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.



Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas, parlez-en à votre médecin.



Ce traitement peut interagir avec d'autres produits, plantes ou tisanes. Evitez l'automédication.



Conservez vos activités tout en vous ménageant (pauses, siestes).



## FICHE CONSEIL PATIENT

## OPDIVO Nivolumab

Ce traitement n'est pas une chimiothérapie mais une immunothérapie. La chimiothérapie s'attaque directement à la tumeur, tandis que le Nivolumab stimule le système immunitaire.

Vous retrouverez l'ensemble des fiches conseils sur:

[www.onco-npdc.fr/outils](http://www.onco-npdc.fr/outils)

Cette fiche a été délivrée par :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Pensez à noter les effets que vous ressentez pour en parler à votre médecin (effets ressentis, dates, moments...)

.....  
.....  
.....

Cette fiche d'information a été réalisée par le Réseau Régional de Cancérologie ONCO Nord - Pas-de-Calais, en collaboration avec l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMeDIT), les groupes régionaux d'oncologie médicale et pharmacie, d'infirmier(e)s ainsi que les Centres de Coordination en Cancérologie (3C) de la région.

Ce document ne peut se substituer à un avis médical.  
En cas de doute, demandez conseils à votre équipe soignante.



# Exemple de Fiche conseil Nivolumab (Onco Nord-Pas-de-Calais)

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



### Troubles endocriniens

*Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète.*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Surveillance régulière de vos prises de sang.

#### QUE FAIRE ?

→ Votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour empêcher l'aggravation de ces troubles et vous permettre de continuer le traitement.



### Trouble de la fonction rénale

*Se manifeste par des modifications du bilan biologique et dans de très rares cas par une impossibilité à uriner.*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Hydratation  
→ Surveillance de l'élimination des urines

#### QUE FAIRE ?

→ Effectuez des prises de sang régulièrement comme prescrit par votre médecin.



### Trouble de la fonction du foie

*Se manifeste par un jaunissement de la peau ou du fond des yeux.*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Surveillance régulière de la prise de sang.

#### QUE FAIRE ?

→ En cas d'apparition des signes évoqués, contactez votre médecin.  
→ Des médicaments pourront vous être prescrits pour empêcher l'aggravation de ces troubles et vous permettre de continuer le traitement.



### Rash cutané

*Se manifeste par une éruption ressemblant à de l'acné au niveau du visage et/ou de la partie supérieur du corps qui apparaît 1 à 3 semaines après le début du traitement. Peut être associé à des démangeaisons ou rougeur et/ou sécheresse cutanée importante ainsi qu'à des fissures sur le bout des doigts et au niveau des talons*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Utilisez des produits sans savon pour la toilette  
→ Hydratez votre peau avec des crèmes émollientes  
→ Préférez un maquillage sans parfum, hypoallergénique, spécial peau sensible  
→ Préférez une méthode de rasage et d'épilation non agressive (rasage électrique, crème dépilatoire)  
→ Évitez l'exposition au soleil : vêtements et crème solaire indice 50+

#### QUE FAIRE ?

→ En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez immédiatement votre médecin



### Diarrhée

*Se manifeste par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, au moins 3 épisodes par jour. Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales.*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Limitez la consommation de boisson contenant de la caféine ou du guarana  
→ Évitez les fruits, les légumes crus, les laitages, les aliments gras et épicés  
→ Privilégiez une alimentation pauvre en fibres : riz blanc, pâtes, pommes de terre, semoule, carotte cuites, gelée de coing, pain blanc, biscottes.

#### QUE FAIRE ?

→ Buvez 2 litres par jour mais en petite quantité : thé, eau, boissons gazeuses  
→ En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin qui vous prescrira un traitement adapté.



### Toxicité pulmonaire

*Se manifeste par une toux, un essoufflement.*

#### QUE FAIRE ?

→ En cas d'apparition des signes évoqués, contactez votre médecin.  
→ Une radio pulmonaire peut vous être prescrite.



### Troubles hématologiques

*Anémie: fatigue, pâleur. Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (du taux d'hémoglobine).  
Thrombopénie: risque de saignement. Baisse du nombre de plaquettes sanguines  
Neutropénie: risque d'infection (fièvre, frissons, etc.). Baisse du nombre de globules blancs dans le sang.*

#### COMMENT PREVENIR ?

→ Ayez une bonne hygiène corporelle  
→ Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses  
→ Lavez-vous fréquemment les mains

#### QUE FAIRE ?

→ Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant **si votre température dépasse 38°C**  
→ En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez immédiatement le signaler à votre médecin.



### Douleurs articulaires et musculaires (crampes)

#### QUE FAIRE ?

→ Buvez beaucoup d'eau. Un traitement par paracétamol peut être prescrit pour vous soulager.

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité.

Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

**EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU ÉQUIPE SOIGNANTE.**

# Ipilimumab (YERVOY®)

## Exemple de carte patient – Lien ville/hôpital



### Carte d'alerte Patient

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'Agence Nationale de  
Sécurité des Médicaments (ANSM)

Gardez cette carte sur vous afin d'avoir toujours ces informations à disposition,  
pendant toute la durée de votre traitement et plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci.  
Présentez-la à tous les professionnels de santé que vous serez amené à consulter (par  
exemple si votre médecin habituel est indisponible ou si vous voyagez).

Version 11 (Novembre 2022)

#### COORDONNÉES DE MON ONCOLOGUE (m'ayant prescrit YERVOY®)

Nom de mon oncologue

Téléphone de mon oncologue

#### MES INFORMATIONS

Nom et numéro de téléphone

Contact en cas d'urgence  
(nom et téléphone)

© 2020 Bristol Myers Squibb. Tous droits réservés. 731 111 20008 10 - NP - Septembre 2020

#### Informations IMPORTANTES pour les professionnels de santé

- Ce patient est traité par YERVOY® en monothérapie.
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, ou plusieurs mois après son arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée de ces symptômes sont indispensables afin de réduire les complications menaçant le pronostic vital.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique spécifiques à un organe.
- Les professionnels de santé doivent se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de YERVOY®.



**Le professionnel de santé ayant prescrit YERVOY® à son patient doit compléter la section "Coordonnées de mon oncologue" de cette Carte d'Alerte Patient.**



# Ipilimumab (YERVOY®)

## Informations IMPORTANTES pour les patients

Veuillez conserver cette carte avec vous de façon permanente afin d'informer les professionnels de santé que vous recevez un traitement par YERVOY® (ipilimumab) en monothérapie

Contactez votre médecin sans tarder si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants ou tout autre symptôme

### IMPORTANT



- Informez votre médecin de vos antécédents médicaux.
  - Une prise en charge précoce des effets indésirables réduit la probabilité de suspendre ou d'arrêter définitivement votre traitement par YERVOY®.
  - Ces signes et symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités.
  - N'ESSAYEZ PAS de traiter vous-même vos symptômes.
  - Les signes et symptômes peuvent apparaître de manière retardée, de quelques semaines à quelques mois après la dernière perfusion.
- Pour une information complète sur le produit, veuillez lire attentivement la notice de YERVOY®

### EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

#### INTESTIN OU ESTOMAC

- diarrhée (selles liquides, molles ou souples), sang dans les selles ou assombrissement de la couleur des selles
- accélération du transit intestinal (nombre d'émissions de selles augmenté par rapport à d'habitude)
- douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac ou de l'abdomen, nausées, vomissements



#### FOIE

- coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse)
- douleur au niveau du côté droit de l'estomac
- urines foncées



#### PEAU

- éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, peau sèche
- ampoules et/ou desquamation de la peau, plaies dans la bouche (aphtes)
- gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques



#### YEUX

- rougeur des yeux
- douleur oculaire
- troubles de la vision ou vision trouble/floue



#### SYSTEME NERVEUX

- faiblesse musculaire
- engourdissement ou fourmillement des jambes, des bras ou du visage
- étourdissements, perte de conscience ou difficulté à se réveiller



#### GÉNÉRAL

- fièvre, maux de tête, fatigue
- saignement
- changements de comportement (par exemple, baisse de libido, irritabilité ou perte de mémoire)
- déshydratation, faible pression artérielle, choc



# Informez les patients et leurs professionnels de santé sur les risques spécifiques d'EIL

## Informations clés à destination des patients et des professionnels de santé



### Information pour le patient

### Information pour le professionnel de santé



« Les EIL peuvent survenir à **tout moment** (au début, pendant et après le traitement). Cependant, le risque de survenue est plus important **dans les 3 à 6 mois** après le début du traitement ».  
« La majorité des EIL sont **modérés et réversibles** s'ils sont détectés de **manière précoce et traités spécifiquement** ».

« Il est important de **signaler sans attendre toute apparition ou aggravation d'un symptôme** »

« Il est nécessaire **d'informer les professionnels de santé** qui vous suivent, que vous êtes traités par immunothérapie »

« **Évitez de traiter vous-même les symptômes** sans avis médical préalable »

« **L'identification et le traitement rapide des EIL sont essentiels pour limiter leur durée et leur sévérité chez les patients traités par immunothérapie** »

# Immunothérapie en cancérologie

## Perspectives

- Possibilité de préparation en service clinique en respectant les règles d'aseptie selon les AMM ?
- Ambulatoire, Hôpital de jour
  - Administration de dose standard
  - Administration en sous-cutanée à l'étude
- Fort développement de l'immunothérapie. Indications croissantes , Nouvelles lignes de traitement retardant le recours aux soins palliatifs, allongement de la durée de traitement
- Association avec thérapie ciblée, chimiothérapie, autres ICI, thérapies orales.
- Rôle du pharmacien d'officine dans l'expertise de l'analyse de la prescription de ces thérapies, le conseil et le traitement des EI.

# Importance du lien ville/ hôpital pour favoriser le bon usage des ICI

## Rôle du pharmacien d'officine

- Prévention, détection et suivi des EII.
- Analyse pharmaceutique des doses de corticoïdes, de leurs durées, des anti-infectieux prescrits et des thérapies de support.
- Lettre de liaison ville/ hôpital (données sur les traitements, accès aux compte-rendus des RCP) (Pharmacien hospitalier, pharmacien d'officine à développer) (en vigueur, Médecin de ville/ Médecin traitant) =) Mise en place par la loi de modernisation du système santé 2016.
- =) Prise en charge personnalisée pendant et après la phase de traitement, Accompagnement pharmaceutique, bilan de médication, partage d'informations et suivi thérapeutique.