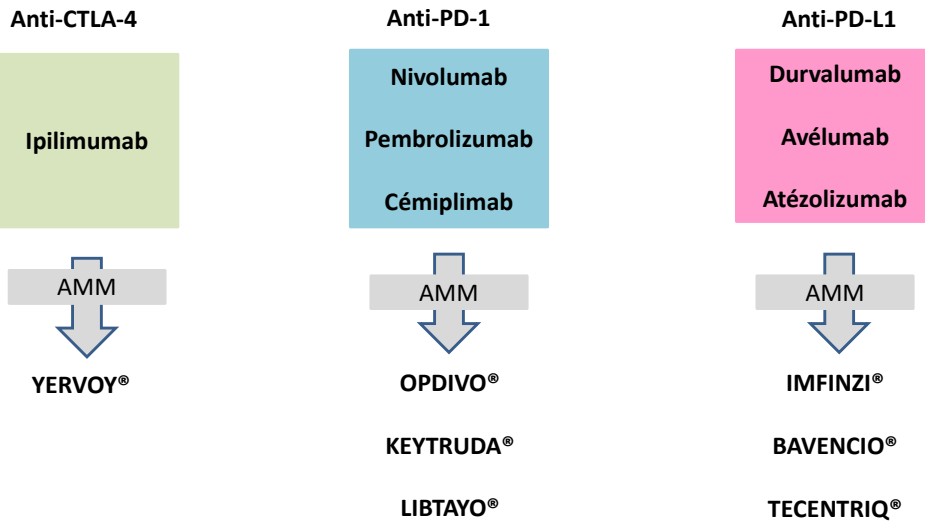


**Complications de l'immunothérapie
Suivi à l'officine - Cas clinique
2024-2025**

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

1

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) Exemples de médicaments



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

2

L'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) a modifié certaines stratégies thérapeutiques en cancérologie en améliorant la survie globale de certains cancers. Par exemple, un anti-CTLA-4, trois anti-PD-1 et trois anti-PD-L1 sont autorisés dans plus d'une dizaine de types de cancers.

Ces médicaments permettent de bloquer les « freins de l'immunité » (PD-1, PD-L1, CTLA-4) et donc de réactiver le système immunitaire afin que celui-ci lutte le plus efficacement contre les cellules tumorales.

Les ICI offrent la possibilité de nouvelles lignes de traitement, retardant aussi potentiellement le recours aux soins palliatifs.

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 épidermoïde 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

3

L'intérêt des immunothérapies anti-checkpoints réside dans la durabilité des réponses. Même si tous les patients ne bénéficient pas de ces traitements, les patients répondeurs ont tendance à répondre de façon prolongée.

Les études cliniques montrent que les anti-PD1 sont mieux tolérés que la chimiothérapie.

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

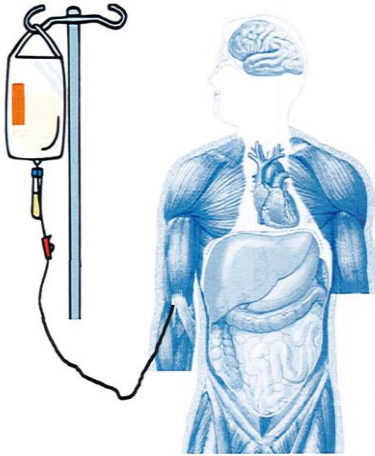


CU
CBNPC
CBPC
CHC
CSTN

4

Les immunothérapies ciblant la voie PD1/PD-L1 ont montré un spectre d'activité très large par rapport aux traitements conventionnel du cancer. Jusqu'alors une chimiothérapie ne fonctionnait que dans un ou quelques types de tumeurs. Avec les anti-PD1/PD-L1, on observe un groupe de patients qui répondent bien au traitement dans de très nombreux types tumoraux.

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

Questionnement sur la durée et dose optimale de traitement?

5

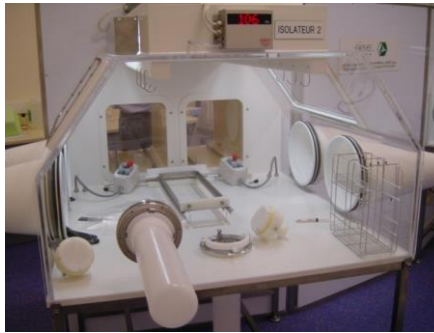
La question de la durée et de la dose optimale de traitement par ICI pour chaque localisation de cancer reste en suspens en l'absence de données cliniques probantes. L'AMM de l'ipilimumab préconise quatre cycles de traitement dans le mélanome, celle du nivolumab n'indique pas une durée de traitement précise. Pour certaines AMM des anti-PD-1 et anti-PD-L1 la recommandation est une administration « jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable » ou « tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement » ou pour une durée de 12 mois ou de 24 mois.

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)

6

Les études cliniques pivot de phase III dans les indications actuellement approuvées ont été faites avec une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

La Commission de la Juste Prescription OMEDIT Ile-de-France s'interroge sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie du nivolumab qui repose sur une modélisation (pharmacocinétique de population) de la relation dose exposition dans certains cancers, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Le poids moyen utilisée pour déterminer la dose fixe de 240 mg est de 80 kg, ce qui est environ 10% plus élevé que le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec et Européens.

Les arguments avancés en faveur de l'utilisation d'une dose fixe sont: la facilité de prescription, la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation, la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités inutilisées de médicament après un prélèvement initial dans le flacon, la diminution du risque d'infection en limitant le nombre de ponction dans un flacon de chaque conditionnement de médicament.

Etant donné le volume d'utilisation de ce médicament, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.

L'utilisation de la dose fixe de 240 mg augmenterait les dépenses en nivolumab des CHU d'environ 10%

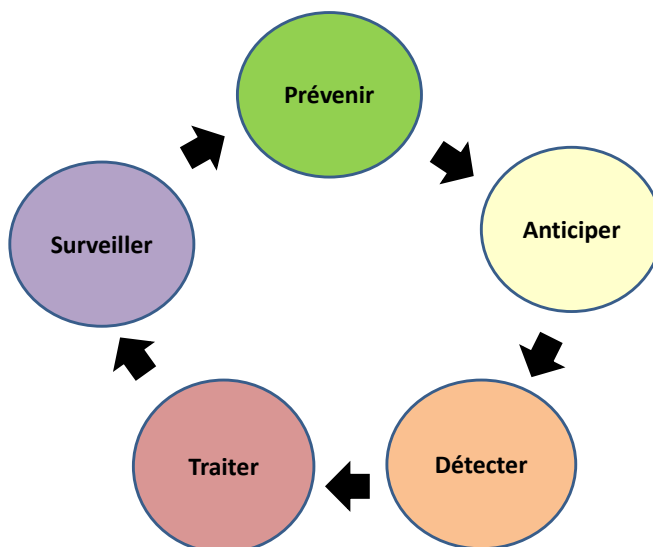
Les anti-PD-1, les anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 sont associés le plus souvent à des effets indésirables d'origine immunologique (EII) et à des réactions liées à la perfusion potentiellement graves.

Les principaux EII observés sont des pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, néphrites, éruptions cutanées ou des endocrinopathies (diabète, insuffisance surrénale, hypo ou hyper-thyroïdie, hypophysite).

Le délai moyen d'apparition varie selon l'EII, certains survenant jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement.

Immunothérapie en cancérologie (EI)

Prescriptions



Champiat et al. (2015). Management of immune Checkpoint Blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Annals of Oncology*.

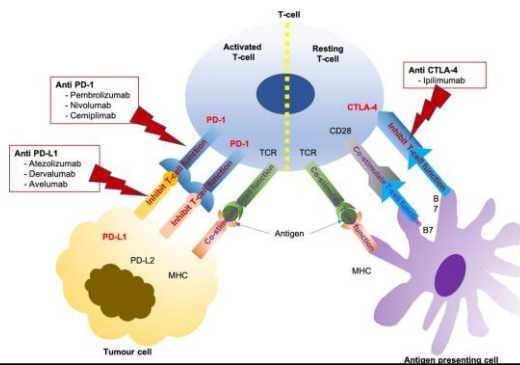
8

Les 5 axes de la gestion des effets indésirables des immunothérapies en pratique sont:

- **La prévention**: c'est connaître le spectre des effets indésirables et en informer le patient et les professionnels de santé
- **L'anticipation**: c'est un examen au début de traitement, un suivi sous traitement et après l'arrêt du traitement
- **La détection**: c'est la réalisation d'un bilan de référence, il faut éliminer une progression tumorale et envisager une toxicité dysimmunitaire
- **Le traitement**: il est symptomatique. Une information au patient doit être réalisée en discutant éventuellement de la suspension de l'immunothérapie, de prendre un avis spécialisé (débuter un traitement de corticothérapie ou un autre immunosuppresseur)
- **La surveillance**: c'est le suivi de la résolution ou la détection d'une rechute ou des complications

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



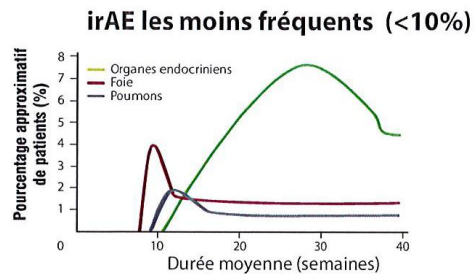
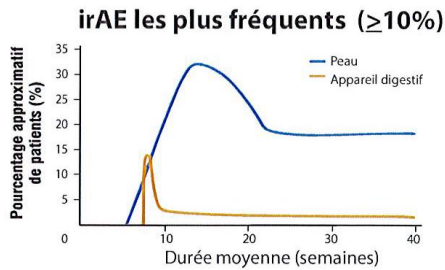
9

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale. Par exemple l'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et le nivolumab est une IgG4 ; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission du nivolumab de la mère vers le fœtus.

L'utilisation du nivolumab n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de nivolumab.

Effets secondaires liés à l'immunothérapie

ICI =) Pas spécifique de la cellule tumorale



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

10

Le diagnostic de toxicité associée aux ICI est délicat car les symptômes ne sont pas spécifiques et des diagnostics différentiels peuvent être opposés.

Les toxicités dysimmunitaires peuvent se développer à tout moment avec une prédominance dans les 3 premiers mois.

Les toxicités les plus fréquentes par ordre croissant sont: la toxicité cutanée, digestive, endocrinienne et moins fréquemment la toxicité pulmonaire ou hépatique. Ces toxicités doivent être reconnues et traitées tôt car elle peuvent être potentiellement mortelles.

Le traitement repose le plus souvent sur l'interruption de l'ICI et une corticothérapie. La méconnaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces toxicités impose le respect des contre-indications des ICI, en particulier la préexistence d'une maladie dysimmunitaire ou auto-immune.

La prise en charge de ces effets nécessite une collaboration entre spécialistes d'organes, radiologues et oncologues.

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
Peau		
Rougeurs	24%	15%
Démangeaisons	25% - 35%	13% - 20%
Appareil digestif		
Diarrhée	27% - 54%	Très faible
Colite	8% - 22%	
Poumons		
Toux / essoufflement	Très faible	20% - 40%
Pneumonie		2% - 4%
Foie	5% - 10%	5% - 10%
Organes endocriniens		
Effet sur la thyroïde	1% - 5%	5% - 10%
Hypophysite	1%	Très rarement

13

Un des effets indésirables fréquemment rapporté est l'asthénie (autour de 15% pour les patients traités par anticorps anti-PD1/ PDL-1 et jusqu'à 50% pour ceux traités par les anticorps anti-CTLA-4, ainsi que l'hyperthermie (environ 10% des patients traités par anti-PD1).

Il semblerait que les symptômes gastro-intestinaux apparaissent plus fréquemment avec les anti-CTLA-4 et que les symptômes liés aux poumons ou à la thyroïde apparaissent plus fréquemment avec les anti-PD-1.


Les effets secondaires liés au foie sont moins fréquents et se manifestent approximativement avec la même fréquence pour les deux types de médicaments.

Les ICI n'ont pas d'action cytotoxique directe.

Lors de la phase initiale de traitement, il est possible d'observer une augmentation de volume des lésions tumorales, en lien avec l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes T, suivie d'une régression ou d'une stabilisation des lésions à l'évaluation suivante.

Certains patients présentent une progression anormalement rapide de leur maladie sous ICI, une hyperprogression dont le pronostic est très péjoratif. Ce phénomène n'est pas rattaché à un type précis de néoplasie.

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, β -lactame, cycline), antipaludéens (quinine), antiarythmiques, antihypertenseurs (β -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.*

15

Il faut rechercher à l'interrogatoire des antécédents auto-immuns personnels et familiaux ou la présence d'une pathologie auto-immune active comme au niveau :

Digestive: une maladie de Crohn, une colite ulcéreuse, une maladie cœliaque

Cutanée: un psoriasis

Rhumatologique: une spondylarthrite ankylosante, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus

Endocrinienne: un diabète de type 1, une thyroïdite

Respiratoire: une pneumopathie interstitielle, une sarcoïdose

Pancréatique: une pancréatite

Rénale: une néphrite

Hématologique: une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique auto-immun

Neurologique: une myasthénie, une sclérose en plaques

Oculaire: une uvéite, une sclérite

Cardiovasculaire: une myocardite, une vascularite

Une toxicité immunologique à un traitement antérieur par immunothérapie doit faire l'objet d'une attention particulière ou être à l'origine d'une contre-indication au traitement.

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

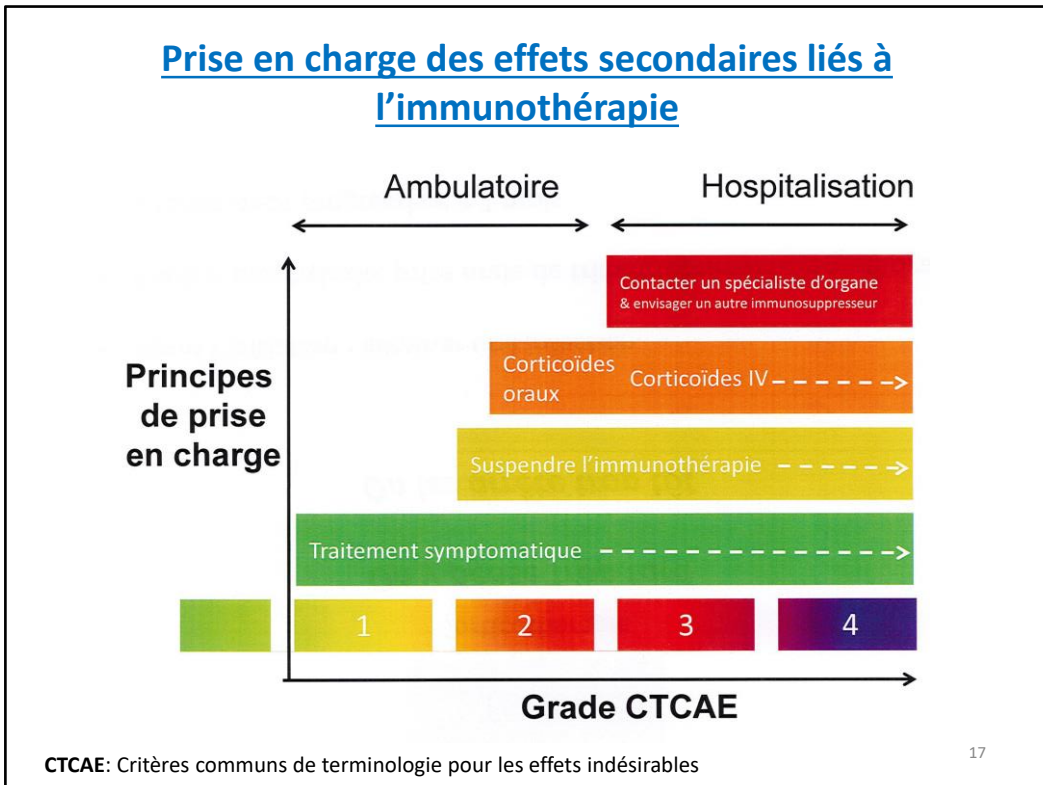
- Pathologie auto-immune chez les patients cancéreux prévalence plus importante (13%) que dans la population générale (3 à 6%)
- Immunothérapie peut stimuler l'effet « auto-immun » de certains traitements.
- L'utilisation de produits chimiques ou l'exposition à des poussières minérales augmentent le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

16

Certains traitements sont associés à des pathologies auto-immunes tels que les antiarythmiques, les antihypertenseurs, les antibiotiques, les anticonvulsivants et les antipsychotiques.

L'immunothérapie pourrait stimuler l'effet auto-immun de ces traitements. Certaines expositions professionnelles sont associées à une augmentation du risque de maladie auto-immune. L'utilisation de produits chimiques ou l'exposition à des poussières minérales augmentent le risque de développer une maladie auto-immune.

Même si ces situations ne constituent pas des contre-indications à l'initiation du traitement, elles doivent être consignées dans le dossier patient.



La prise en charge des événements du 1^{er} et 2^{ème} grade consiste à traiter les symptômes, sans interrompre ni temporairement ni définitivement le traitement.

Chez les patients qui présentent des effets secondaires persistants du 2^{ème} grade, il peut être nécessaire de sauter une ou plusieurs doses du traitement et de recevoir un traitement symptomatique, jusqu'à ce qu'ils s'apaisent ou disparaissent.

Chez les patients qui souffrent d'effets secondaires du 3^{ème} ou 4^{ème} grade, le traitement est généralement interrompu et une consultation chez un spécialiste est organisée.

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, ± T3, T4, cortisolémie
- **Bilan sérologique:** VHB, VHC, VIH ± CMV, EBV

18

Le bilan pré-thérapeutique a pour objectif de:

- s'assurer de l'absence de contre-indications
- Identifier les patients à risque de réactions auto-immunes
- Disposer de données cliniques et paracliniques de référence pour le suivi du patient
- Aider à l'interprétation de la nature des événements indésirables survenant au cours du suivi

Il faut anticiper l'apparition des EII à chaque étape du traitement par immunothérapie, pendant et après le traitement avec un bilan de suivi comprenant un interrogatoire et des examens cliniques avec des bilans biologiques et radiologiques afin d'identifier l'apparition des nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes existants.

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 ^{er} /2 ^{ème} degré (légère à modérée): Boire beaucoup de liquides et éviter un régime riche en fibres/ lactose		
	3	3 ^{ème} /4 ^{ème} 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 ^{er} ou du 2 ^{ème} 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 (infiximab) : Interrompre définitivement traitement par ICI
	4		

Référence: « Les effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge » Guide pour les patients ESMO 2017

19

Les complications digestives sont très fréquentes, avec des diarrhées observées chez 30% des patients. D'authentiques colites inflammatoires peuvent survenir, identiques à celles observées dans la maladie de Crohn ou les colites microscopiques. Elles mettent en jeu le pronostic vital du patient en raison du risque de perforation intestinale.

Les diarrhées sous chimiothérapie sont liées à une toxicité directe quand les médicaments diffusent dans le sang, sur les cellules en renouvellement rapide de la muqueuse intestinale. Une fois la chimiothérapie éliminée naturellement par l'organisme (au niveau rénal ou hépatique), la muqueuse intestinale se reconstitue spontanément.

A l'inverse, la survenue de diarrhées sous immunothérapies est liée à l'activation d'une réponse immunitaire contre les cellules de la muqueuse digestive. Même à l'arrêt de l'immunothérapie, cette auto-immunité peut s'autonomiser et persister. Il faut alors administrer un traitement anti-inflammatoire, comme des corticoïdes, pour calmer cette réponse immunitaire auto-immune, et ainsi éviter un risque de perforation du tube digestif.

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 ^{er} /2 ^{ème} degré (légers à modérés): Eviter tout contact avec des irritants cutanés ainsi que l'exposition au soleil		
	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 ^{er} degré ou au 2 ^{ème} 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 \leq grade 1

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

Persistance ou aggravation des EII

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

Avis de spécialistes d'organes

21

Après arrêt, la reprise du traitement par immunothérapie peut être envisagée si 3 conditions sont remplies:

- EII stabilisé à un grade \leq 1
- Réduction de la dose corticostéroïdes \leq 10 mg/j
- Absence d'autre traitement immunosuppresseur

L'arrêt définitif du traitement doit être envisagé dans les situations suivantes:

- EII menaçant le pronostic vital (grade 4)
- EII sévère (grade 3) et récurrent
- EII modéré (grade 2) persistant \geq 3 mois malgré un traitement approprié,

Les troubles endocriniens (même de grade 4) contrôlés par thérapie hormonale ne nécessitent pas d'arrêt du traitement.

Le recours à d'autres traitements immunosuppresseurs (traitements conventionnels ou biologiques) peut-être nécessaire en cas de persistance ou d'aggravation des EII sous corticothérapie, ou en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance. Les médicaments utilisés dépendent du type d'EII: le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la salazopyrine sont des traitements conventionnels les plus utilisés pour les EII rhumatologiques, avec un possible sur-risque de réaction d'hypersensibilité par la salazopyrine. Le mycophénolate mofétil est également utilisé dans certains cas d'hépatites, de pneumopathies immuno-induites, de myosites et sclérodermie-like. L'infliximab a été le premier traitement biologique utilisé dans le traitement des colites sévères par les gastro-entérologues.

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

Référence: «Extrait du guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique». Brochure diffusée sous l'autorité de l'ANSM, s'inscrivant dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) du Nivolumab – Octobre 2018

Immunothérapie et EILl 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

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

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

Référence: «Extrait du guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique». Brochure diffusée sous l'autorité de l'ANSM, s'inscrivant dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) du Nivolumab – Décembre 2018 ²⁴

Immunothérapie et gestion des EILl 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

25

EILl: Effets indésirables liés à l'immunité

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

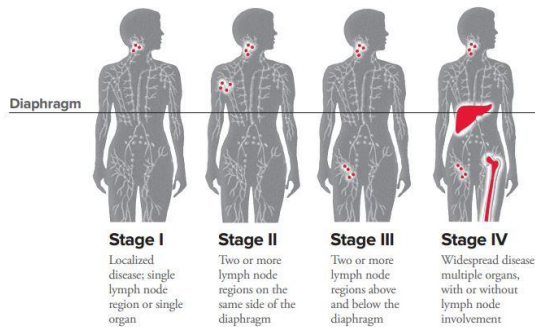
28

Les facteurs de protection comprennent les médicaments dotés de mécanismes immunosuppresseurs – stéroïdes, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylates et metformine – qui pourraient entraîner une baisse du taux d'événements indésirables d'origine immunologique. Tous les médicaments identifiés étaient 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



29

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires.

La maladie est révélée dans la plupart des cas par la découverte d'adénopathies superficielles indolores, de consistance ferme, non fixées, touchant préférentiellement les aires cervicales basses ou sus-claviculaires. Une atteinte médiastinale est présente au diagnostic chez la majorité des patients.

La maladie suit initialement un mode d'extension ganglionnaire par contiguïté, généralement à partir d'un territoire ganglionnaire cervical ou médiastinal vers les creux sus-claviculaires et les aires ganglionnaires axillaires. Les territoires ganglionnaires sous-diaphragmatiques peuvent être atteints dans les formes plus évoluées. Les atteintes viscérales, dans les formes disséminées, s'expliquent par une diffusion hématogène, souvent à partir d'une atteinte splénique. Les formes sous-diaphragmatiques primitives sont exceptionnelles.

Les infections par le VIH et les traitements immunosuppresseurs constituent des facteurs de risque importants de survenue de LH, faisant suspecter un rôle du système immunitaire dans l'apparition de la maladie. Dans ces formes, ils sont alors le plus souvent associés à l'*Epstein-Barr Virus* (EBV), présent dans les cellules de HRS (Reed-Sternberg).

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.



30

Le LHC est une hémopathie maligne de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 80 - 85% qui s'explique par la sensibilité du LHC aux chimiothérapies et à la radiothérapie conduisant à des taux de guérison élevés après le traitement de 1ère ligne.

Le traitement de 1ère ligne du LHC de l'adulte repose sur un protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine).

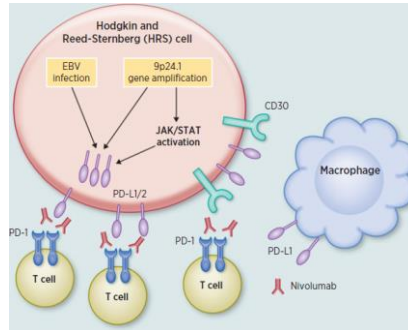
La toxicité à long terme des médicaments anticancéreux n'est pas négligeable, en particulier au niveau cardiaque de par l'utilisation d'anthracyclines ou de la radiothérapie et au niveau pulmonaire (fibrose) suite à l'emploi de bléomycine. Le risque de survenue d'un second cancer est également élevé, suite à l'utilisation d'agents alkylants, d'étoposide et de la radiothérapie.

20 à 30 % des LH avancés et 10 % des LH localisés rechutent.

Il a été démontré une importante efficacité des anticorps monoclonaux nivolumab et pembrolizumab au cours du LH en rechute après de nombreuses lignes, avec un profil de tolérance excellent. Des taux de réponse globale autour de 80 %, dont 10 à 20 % de réponses complètes, ont été observés.

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

31

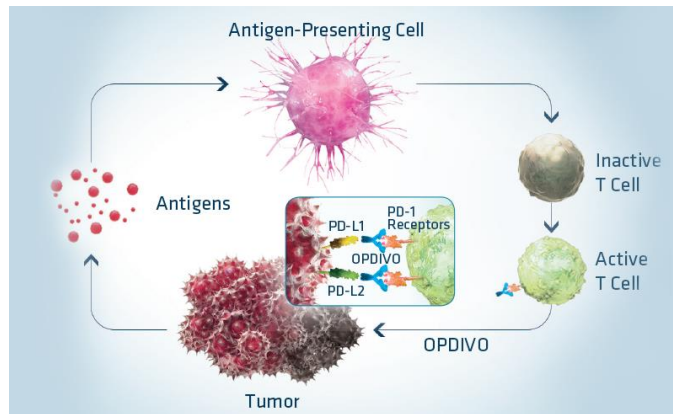
Les cellules de Hodgkin Reed Sternberg sont issues de lymphocytes B du centre germinatif qui ont échappé à l'apoptose du fait d'événements oncogéniques secondaires,

L'étude de la physiopathologie des LH révèle que d'importantes altérations des interactions entre les cellules de Reed-Sternberg et leur micro-environnement impliquent la voie de signalisation *Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-Ligand-1*.

Or, la région chromosomique 9p24.1, où sont localisés les gènes PD-L1 et PD-L2, est remaniée de façon récurrente dans le LHC, ce qui entraîne une surexpression de ces gènes, à l'origine de l'un des mécanismes majeurs d'échappement à la réponse immune pour les cellules HRS.

La surexpression des molécules *Programmed Cell Death-Ligand-1 (PD-L1)* et PD-L2 leur permettent d'échapper au système immunitaire présent dans le micro-environnement tumoral.

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.

32

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG4, qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Il potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses anti-tumorales, par un blocage de 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)

33

Quelques exemples d'indications thérapeutiques:

Lymphome de Hodgkin classique (LHc) : En monothérapie chez des patients adultes en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

Mélanome : En monothérapie ou en association à l'ipilimumab chez des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) et en monothérapie chez des patients adultes avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique.

Carcinome à Cellules Rénales (CCR) : En monothérapie chez des patients adultes atteints d'un CCR avancé après un traitement antérieur **ou en association au Cabozantinib en 1^{ère} ligne.**

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) : En monothérapie chez des patients adultes, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome urothélial (CU) : En monothérapie chez des patients adultes atteints d'un CU localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) : En monothérapie chez des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.

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

35

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)

36

En cas de rechute après un traitement de 1ère ligne, la stratégie thérapeutique repose sur des protocoles de polychimiothérapies associées à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT). Chez les patients plus âgés ou avec comorbidités, des chimiothérapies moins intensives sont proposées comme le protocole DHAP. Ces traitements permettent d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients.

En 3ème ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute après autogreffe ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé. Le brentuximab vedotin est également indiqué chez les patients à risque accru de récurrence ou de progression après une autogreffe.

Chez les patients en rechute ou réfractaires après une autogreffe et un traitement par brentuximab vedotin il n'existe pas de traitement standard. Les recommandations de l'ESMO et du NCCN proposent des monochimiothérapies qui ne disposent pas d'AMM (gemcitabine, bendamustine, lénalidomide ou évérolimus) ou les immunothérapies nivolumab ou pembrolizumab.

Cas clinique

- Rémission complète persistante après la 6^{ème} 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.

37

Bien que la patiente ait eu une rémission complète persistante après la 6^{ème} perfusion de nivolumab, il a été arrêté car elle a développé une dyspnée de stade IV de la NYHA et une orthopnée. La tomographie thoracique a révélé des opacités micronodulaires bilatérales avec épanchement pleural bilatéral. Le VEMS a été réduit à 50%. En parallèle, son échocardiographie transthoracique a révélé une hypokinésie globale avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de vingt pour cent.

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

38

La patiente prenait des antalgiques, des anti-acides, de la vitamine D, un laxatif.

Une diminution significative de la clairance à la créatinine après nivolumab a été observée.

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)

39

La patiente prenait également des antihypertenseurs, un antidépresseur, un hypnotique, une benzodiazépine, de l'insuline et de la lévothyroxine.

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)

40

Parmi les médicaments concomitants pris par la patiente, la duloxétine, le lansoprazole et le tramadol peuvent provoquer une pneumopathie d'hypersensibilité.

Les ICI peuvent modifier la tolérance immunologique aux médicaments concomitants qui ont été utilisés en toute sécurité pendant une longue période.

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

41

La patiente a développé une pneumopathie de grade 3 induite par l'immunothérapie. Elle n'a pas été traitée par des corticoïdes mais après arrêt du traitement par nivolumab il y a eu une régression complète de la pneumopathie.

Elle a eu une amélioration clinique significative.

Le PET scan réalisé huit mois après l'interruption de Nivolumab a montré une rémission complète.

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.

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

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)

Référence: «Extrait du Guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique». Brochure diffusée sous l'autorité de l'ANSM, 42 s'inscrivant dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) du Nivolumab – Octobre 2018

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (modifications radiologiques telles que des opacités focales en verre dépoli ou infiltrats localisés, dyspnée et hypoxie)

La toxicité pulmonaire constitue la principale cause de mortalité liée au nivolumab.

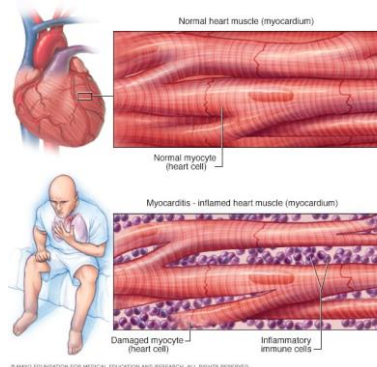
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, est de 3,4%.

En association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,8%.

- Il faut exclure une origine infectieuse (dont les pneumopathies bactériennes ou d'origine virale, la pneumocystose à P.carinii/jirovecchi), néoplasique, ou toute autre étiologie non médicamenteuse.

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.



43

Récemment, plusieurs cas de cardio-toxicité liée aux ICI ont été rapportés avec des complications allant du choc cardiogénique à la mort subite.

Les facteurs de risque de myocardite associés aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ne sont pas bien compris, mais peuvent inclure une maladie auto-immune sous-jacente et le diabète de type 1 insulino-dépendant.

Pour établir un continuum, la patiente peut avoir développé une myocardite induite par l'anti PD1 et par la suite une cardiomyopathie dilatée qui est favorisée par le diabète de type II coexistant et une fonction rénale décroissante pendant le traitement, ce qui pourrait également être attribué à la thérapie anti PD 1. Une étude IRM négative ultérieure n'exclut pas totalement une possibilité de myocardite, pour ce cas clinique.

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.

Ref: Kartolo and Al, Current Oncology, Vol.25, NO.5, October 2018.

44

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+15)



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

- Prémédication avant les cures (patch Emla/déclorane).
- 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 bâtonnet, inséré sous la clavicle, appelé communément PAC ou chambre implantable, peut être mis en place par un chirurgien avant de débuter 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 sensoriels. 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'infection.



Mettez 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

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 (ODMID), les groupes régionaux d'oncologie médicale et pharmaco, d'information ainsi que les Centres de Coordination en Cancérologie (CC) 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 supérieure 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 être accompagné 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 prescriera 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 MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE.

Ipilimumab (YERVOY®)

Exemple de carte patient – Lien ville/hôpital

 <p>Carte d'alerte Patient</p> <p>Ce document est diffusé sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)</p> <p>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).</p> <p>Version 11 (Novembre 2022)</p>	<p>COORDONNÉES DE MON ONCOLOGUE (m'ayant prescrit YERVOY®)</p> <p>Nom de mon oncologue _____</p> <p>Téléphone de mon oncologue _____</p> <p>MES INFORMATIONS</p> <p>Nom et numéro de téléphone _____</p> <p>Contact en cas d'urgence (nom et téléphone) _____</p> <p>© 2020 Ipsos Merck-Serono, Turcochi, 060146, 731 (P.2008)01, NP - Septembre 2020</p>	<p>Informations IMPORTANTES pour les professionnels de santé</p> <ul style="list-style-type: none">• 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®. <p> Le professionnel de santé ayant prescrit YERVOY® à son patient doit compléter la section "Coordonnées de mon oncologue" de cette Carte d'Alerte Patient.</p>
---	---	--

48

L'oncologue doit remettre une carte d'alerte à ses patients, à l'initiation du traitement et à chaque visite. Cette carte peut être utilisée pour discuter avec le patient du traitement et des risques associés.

L'objectif est de les aider à comprendre leurs traitements et les guider en cas de survenue d'effets indésirables. Les coordonnées doivent être complétées sur la carte d'alerte patient et il faut conseiller aux patients de toujours conserver cette carte sur eux.

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 l'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
- amygdales 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

Lien entre le pharmacien et le patient

Informer les patients et leurs professionnels de santé sur les risques spécifiques d'EILI

Informations clés à destination des patients et des professionnels de santé



Information pour le patient

Information pour le professionnel de santé



« Les EILI 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 EILI 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 EILI 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 EII.

51

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.

52

Les immunothérapies seront de plus en plus associées à des thérapies orales anticancéreuses et le pharmacien d'officine doit prendre en compte ces associations potentielles lors des entretiens concernant les thérapies orales anticancéreuses.