

NOVEMBRE 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Référentiel de bonnes pratiques

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX

Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Anti-PD-1 : cémiplimab, nivolumab, pembrolizumab

Anti-PD-L1 : atézolizumab, avélumab, durvalumab

Anti-CTLA-4 : ipilimumab, trémélimumab

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du Code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 12/11/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-67 en date du 12/12/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Registre-d-actes>

Ce document doit être cité comme suit : © Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux / Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, anti-PD-1 : cémipimab, nivolumab, pembrolizumab ; anti-PD-L1 : atézolizumab, avélumab, durvalumab ; anti-CTLA-4 : ipilimumab, trémélimumab / Référentiel de bonnes pratiques, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, décembre 2024.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	5
PRÉAMBULE.....	7
MÉTHODOLOGIE.....	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE	10
1. INFORMATIONS ET CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOMÉDIÉS DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE	11
1.1. INFORMATIONS GÉNÉRALES	11
1.2. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOMÉDIÉS ET DE L'UTILISATION DE LA CORTICOTHÉRAPIE.....	14
1.3. INFORMATIONS RELATIVES AU PATIENT	17
1.4. BILAN À EFFECTUER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI	18
2. EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES	22
2.1. EXANTHÈME MACULOPAPULEUX	23
2.2. TOXIDERMIES SÉVÈRES.....	24
2.3. PRURIT ET SÈCHESSE CUTANÉE	25
2.4. VITILIGO	27
2.5. AUTRES RÉACTIONS CUTANÉES.....	28
3. EFFETS INDÉSIRABLES ENDOCRINIENS	29
3.1. DYSTHYROÏDIES.....	30
3.2. HYPOPHYSITE ET INSUFFISANCE CORTICOTROPE.....	32
3.3. INSUFFISANCE SURRÉNALE PRIMAIRE.....	36
3.4. DIABÈTE DE TYPE I	38
4. EFFETS INDÉSIRABLES PULMONAIRES	40
4.1. PNEUMOPATHIES.....	40
4.2. INFLAMMATION GRANULOMATEUSE DE TYPE SARCOÏDOSE.....	43
5. EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES	44
5.1. HÉPATITE.....	44
5.2. CHOLANGITE	46
6. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS.....	48
6.1. ENTÉROCOLITE ET COLITE MICROSCOPIQUE.....	48
6.2. ATTEINTE DU TRACTUS DIGESTIF HAUT (GÉSOGASTRODUODÉNAL).....	52
6.3. PANCRÉATITE AIGÜE	53
7. EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX	56

8. EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES	60
8.1. ARTHRITE, POLYARTHRITE ET PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE	62
8.2. MYOTOXICITÉ	65
9. EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES	68
9.1. MYOCARDITE	69
9.2. PÉRICARDITE	72
9.3. CORONAROPATHIE	74
9.4. CARDIOPATHIE NON INFLAMMATOIRE INCLUANT LE SYNDROME DE TAKO-TSUBO	75
10. EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES	77
10.1. ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	78
10.1.1. Méningite	78
10.1.2. Encéphalite	79
10.1.3. Autres atteintes du système nerveux central	80
10.2. MYOTOXICITÉ	81
10.3. NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES INCLUANT LES POLYRADICULONÉVRITES	81
11. EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMOLOGIQUES	83
12. EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES DYSIMMUNITAIRES	85
12.1. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE	85
12.2. PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE	86
12.3. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES	88
13. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES	89
13.1. RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION	89
13.2. FATIGUE	90
13.3. SYNDROME SEC	92
13.3.1. Sècheresse buccale	92
13.3.2. Sècheresse oculaire	94
13.3.3. Sècheresse vulvo-vaginale	94
13.4. SYNDROMES CÉDÉMATEUX GÉNÉRALISÉS/SYNDROME DE FUITE CAPILLAIRE	95
BIBLIOGRAPHIE	97
GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET	102
ORGANISMES PROFESSIONNELS, ASSOCIATIONS ET INSTITUTIONS SOLlicitÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS À TITRE INDIVIDUEL DANS LES GROUPES DE TRAVAIL/RELECTURE	102
GROUPE DE TRAVAIL	103
REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL	104
COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER	104
RELECTEURS	104
ANNEXE 1. BILAN SYNTHÉTIQUE DES EXAMENS À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI	108
ANNEXE 2. TABLEAU DES PRINCIPAUX DERMOCORTICOÏDES COMMERCIALISÉS EN FRANCE POUR TRAITER CERTAINES RÉACTIONS CUTANÉES	109
ANNEXE 3. GRADES CTCAE	110

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : hormone adrénocorticotrope	EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien	EI : effet indésirable
ALAT : alanine aminotransférase	ELISA : <i>enzyme-linked immuno sorbent assay</i>
AMA : anticorps anti-mitochondries	EMA : <i>European Medicines Agency</i>
AMM : autorisation de mise sur le marché	EMP : exanthème maculopapuleux
ANA ou FAN : anticorps/facteurs antinucléaires	ENMG : électroneuromyogramme
ANCA : anticorps anticytoplasme des neutrophiles	EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	ESC : <i>European Society of cardiology</i>
Anti-CCP : anticorps anti-peptide citrulliné	ESMO : <i>European Society for medical oncology</i>
Anti-TPO : anti-thyroperoxydase	ETT : échographie transthoracique
AOD : anticoagulant oral direct	EULAR : <i>European Alliance of associations for rheumatology</i>
ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	FITC : Société française d'immunothérapie du cancer
ARN : acide ribonucléique	FR : facteur rhumatoïde
ASAT : aspartate aminotransférase	FSH : hormone folliculo-stimulante
ASCO : <i>American Society of clinical oncology</i>	GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif
ASMA : anticorps anti-muscles lisses (ASMA)	GGT : gamma-glutamyl transférase
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive	HAS : Haute Autorité de santé
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules	HSV : virus Herpes simplex
CECOS : centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain	ICI : inhibiteur de points de contrôle immunitaire
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée	IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
CMV : cytomégalovirus	Ig : immunoglobulines
CPK : créatine phosphokinase	IGRA : <i>Interferon Gamma Release Assays</i>
CRP : protéine C réactive	IM : intramusculaire
CRPV : centre régional de pharmacovigilance	INCa : Institut national du cancer
CTCAE : <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
DFG : débit de filtration glomérulaire	IRA : insuffisance rénale aiguë
DMARDs : <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	IRM : imagerie par résonance magnétique
EADV : <i>European Academy of dermatology and venereology</i>	IV : intraveineuse
EBV : virus d'Epstein-Barr	LBA : lavage bronchoalvéolaire
ECBU : examen cyto bactériologique des urines	LCR : liquide céphalo rachidien
ECG : électrocardiogramme	LDH : lactate-déshydrogénase
	LH : hormone lutéinisante
	MAT : microangiopathie thrombotique
	MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
	NET : nécrolyse épidermique toxique

NT-pro-BNP : *N-terminal pro-brain natriuretic peptide type b*

PAL : phosphatase alcaline

PCR : Polymerase Chain reaction

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélisque

PTI : purpura thrombopénique immunologique

QSP : quantité suffisante pour

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SAM : syndrome d'activation macrophagique

SC : sous-cutanée

SCA : syndrome coronarien aigu

SFE : Société française d'endocrinologie

SITC : *Society for immunotherapy of cancer*

SJS : syndrome de Stevens-Johnson

T4L : thyroxine libre

TDM : tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

TSH : hormone thyroïdienne

VHA, VHB, VHC, VHE : virus de l'hépatite A, B, C, E

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VZV : virus varicelle-zona

PRÉAMBULE

Le présent référentiel aborde les effets indésirables (EI) les plus communément associés à la prise de médicaments d'immunothérapies ciblant les points de contrôles du système immunitaire PD-1, PD-L1 et CTLA-4, incluant les médicaments et mécanismes d'action suivants :

- **les anti-PD-1** : LIBTAYO® (cémipilimab), OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab) ; JEMPERLI® (dostarlimab) ayant fait l'objet d'un avis défavorable au remboursement dans l'indication de son AMM (cancer de l'endomètre) n'a pas été inclus dans l'expertise.
- **les anti-PD-L1** : TECENTRIQ® (atézolizumab), BAVENCIO® (avélumab) et IMFINZI® (durvalumab) ;
- **les anti-CTLA-4** : YERVOY® (ipilimumab) et IMJUDO® (trémélimumab).

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé qui prescrivent et prennent en soins des patients traités par ces médicaments.

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et gestion des effets indésirables de ces traitements, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées) ;
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin.

Méthodologie

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire qui a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée :

- des documents règlementaires des médicaments concernés (résumé des caractéristiques du produit – RCP ; brochure à destination des professionnels de santé) ;
- des recommandations de grands émetteurs internationaux en oncologie (NCCN, ESMO, ASCO), de sociétés savantes spécialisées du champ de l'immunothérapie (SITC, FITC) et de sociétés savantes ou initiatives européennes dédiées à certains systèmes d'organes atteints (ESC, SFE, EULAR, EADV) ;
- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'Institut portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale ;
- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

Le choix a été fait de retenir, dans ce référentiel, les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) et/ou ayant un impact important sur la vie quotidienne des patients et pour lesquels des modalités de prévention et/ou de gestion peuvent être proposées.

La liste finale des effets indésirables traités dans ce référentiel a été discutée et validée avec le groupe de travail, sur la base d'une première proposition rédigée par le département Médicament de l'Institut, à partir des RCP des médicaments concernés et du corpus bibliographique.

Le présent référentiel constitue un support d'information qui n'a pas vocation à se substituer aux RCP des médicaments. Le RCP répertorie l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et en post-AMM ainsi que les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Il est à noter que les RCP font l'objet de révisions individuelles par molécule, ce qui peut expliquer une hétérogénéité entre les différents médicaments. Ces documents sont disponibles dans la base de données publique des médicaments² ou sur le site de l'EMA³.

Rappel des différentes localisations de cancers pour lesquelles les médicaments concernés par ce référentiel possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) figurant dans les RCP en vigueur au 23/10/2024

Tableau 1. Médicaments concernés par le référentiel et localisations de cancer ayant une autorisation de mise sur le marché en France

DCI	Nom de spécialité	Localisations de cancer pour lesquels les ICI ont une AMM en France
Anti-PD-1		
Cémiplimab	LIBTAYO	- Carcinome épidermoïde cutané - Carcinome basocellulaire - Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules - Cancer du col de l'utérus
Nivolumab	OPDIVO	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Mésothéliome pleural malin - Carcinome à cellules rénales - Lymphome de Hodgkin classique - Cancer épidermoïde de la tête et du cou - Carcinome urothélial - Cancer colorectal avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) - Cancer gastrique, de la jonction œsogastrique, ou de l'œsophage
Pembrolizumab	KEYTRUDA	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Lymphome de Hodgkin classique - Carcinome urothélial - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou - Carcinome à cellules rénales

² La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

		- Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) - Cancer de l'œsophage - Cancer du sein triple négatif - Cancer de l'endomètre - Cancer du col de l'utérus - Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne - Carcinome des voies biliaires
Anti-PD-L1		
Atézolizumab	TECENTRIQ	- Carcinome urothélial - Cancer bronchique non à petites cellules - Cancer bronchique à petites cellules - <i>Cancer du sein triple négatif⁴</i> - Carcinome hépatocellulaire
Avélumab	BAVENCIO	- Carcinome à cellules de Merkel - Carcinome urothélial - Carcinome à cellules rénales
Durvalumab	IMFINZI	- Cancer bronchique non à petites cellules - Cancer bronchique à petites cellules - Cancer des voies biliaires - Carcinome hépatocellulaire - <i>Cancer de l'endomètre⁴</i>
Anti-CTLA-4		
Ipilimumab	YERVOY	- Mélanome - Carcinome à cellules rénales - Carcinome bronchique non à petites cellules - Mésothéliome pleural malin - Cancer colorectal avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) - Carcinome épidermoïde de l'œsophage
Trémélimumab	IMJUDO	- Carcinome hépatocellulaire - Cancer bronchique non à petites cellules

⁴ Non commercialisé en France dans cette indication.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables (EI) des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) prescrits dans les localisations de cancers mentionnées dans le tableau 1 (pages 8 et 9).

Ces médicaments, réservés à l'usage hospitalier, sont associés à des EI spécifiques notamment **immunomédiés** à l'origine de **symptômes auto-immuns** ou de **pathologies inflammatoires** qui nécessitent une surveillance et une gestion particulières, différentes de celles des toxicités observées avec les chimiothérapies conventionnelles ou les thérapies ciblées.

Les EI immunomédiés peuvent atteindre de **nombreuses fonctions et organes différents** et il est important pour les médecins prescripteurs de **s'entourer d'un réseau de médecins de spécialité** pouvant être sollicités lors de la survenue d'une toxicité spécifique. **Le recours à un avis spécialisé ou relais vers une autre équipe spécialisée est indiqué en vert dans l'ensemble du texte du référentiel pour une meilleure visibilité.**

Une détection précoce et un traitement approprié des EI sont essentiels pour réduire les complications menaçant le pronostic vital du patient. Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces EI.

Les patients peuvent également avoir reçu ou recevoir d'autres médicaments en association aux ICI ; les EI causés par ces médicaments doivent également être considérés. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, qui peuvent moins bien tolérer les traitements médicamenteux de manière générale.

À l'instauration du traitement, le service d'oncologie référent ou le service de spécialité traitant du cancer communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant, pharmacien d'officine et infirmier) :

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations figurent également dans le programme personnalisé de soins⁵ ;
- les résultats pertinents des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables.

Au cours, mais aussi à l'issue du traitement par ICI, les éventuelles toxicités des ICI présentées par le patient, notamment celles à long terme (ex. : hypothyroïdie, insuffisance surrénale, diabète de type 1), **sont à communiquer aux professionnels de santé de ville qui suivent le patient.**

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.sante.fr ; rubrique « Déclarer un effet indésirable » ou bien sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>).

⁵ Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Soins-de-support-dans-le-parcours-de-soins>.

1. INFORMATIONS ET CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOMÉDIÉS DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

1.1. Informations générales

Multiplicité des effets indésirables immunomédiés

- Les EI immunomédiés peuvent atteindre **tous les organes** et les patients traités par immunothérapie peuvent présenter, en même temps, plusieurs toxicités associées.
- Les EI les plus souvent liés aux ICI sont la **fatigue**, les **éruptions cutanées**, la **diarrhée**, les **dysthyroïdies** et les **douleurs articulaires**.
- Les toxicités graves les plus fréquemment associées aux ICI sont les **toxicités pulmonaires et digestives**.
- Bien que moins fréquentes voire rares, la **myocardite**, la **myotoxicité**, la **méningo-encéphalite** et l'**insuffisance surrénale** font partie des toxicités les plus graves associées aux ICI, pouvant menacer le pronostic vital.
- La survenue d'**infections** n'est pas associée aux immunothérapies. En revanche, le risque infectieux ne doit pas être sous-estimé et peut être un diagnostic différentiel chez les patients traités par ICI. Les immunosuppresseurs mis en place pour traiter certains EI des ICI peuvent favoriser la survenue d'infections secondaires.
- Les professionnels de santé doivent être vigilants au fait qu'une même présentation clinique d'un EI peut être associée à différentes toxicités immunomédiées.
- De manière générale, les patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie présentent moins d'EI immunomédiés par rapport à ceux traités par anti-CTLA-4.
- L'association de deux ICI augmente l'incidence, la gravité et la précocité des EI.
- Il existe un effet dose-toxicité avec les médicaments de la classe des anti-CTLA-4 qui n'a pas été observé avec la classe des anti-PD-1/PD-L1.

Délais d'apparition

- Les délais d'apparition des EI liés aux ICI sont variables et peuvent différer des EI associés aux autres médicaments systémiques utilisés pour traiter les cancers (chimiothérapies conventionnelles, hormonothérapies ou thérapies ciblées).
- Si la majorité des EI survient dans les premières semaines après l'initiation du traitement, tous peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par ICI et même après l'arrêt de l'immunothérapie.
- Les EI les plus graves apparaissent en général dans les premiers mois de traitement, mais peuvent aussi survenir plus tardivement.

Au cours du traitement par ICI, mais aussi après son arrêt, tout symptôme atypique ou inexpliqué doit faire rechercher un EI immunomédié.

Traitement par ICI et vaccins

- Vérifier systématiquement le statut vaccinal des patients en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers, et le mettre à jour, le cas échéant.
- Les vaccins inactivés ou inertes ou vaccins ARN messager (ex. : contre le COVID-19) peuvent être administrés au cours d'un traitement par immunothérapie.
- En revanche, en raison du manque de données, l'utilisation de vaccins vivants n'est pas recommandée pendant le traitement par ICI.

Populations particulières

➤ *Patients présentant une maladie auto-immune préexistante*

- Le traitement par ICI n'est pas contre-indiqué chez les patients présentant une maladie auto-immune préexistante. Cependant, ces patients ont un risque accru de poussée de la maladie sous-jacente et/ou d'EI immunomédiés et doivent en être informés.
- Ces patients doivent bénéficier d'un bilan et d'un **suivi conjoint entre oncologue et spécialiste référent de la maladie auto-immune** avant la mise en route de l'immunothérapie.
- Une corticothérapie préventive n'est pas indiquée pour prévenir le risque de poussée de la maladie sous-jacente. Une corticothérapie précoce ou préexistante à l'initiation des ICI a été associée à une moins bonne réponse antitumorale.
- Le traitement immunosuppresseur de référence de ces patients doit, si possible, être arrêté ou adapté en utilisant la dose efficace la plus faible (pour la corticothérapie, en dessous de 10 mg/jour de prednisone si possible).
- Des recommandations sur l'utilisation des ICI chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont disponibles sur le site du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID)⁶.

➤ *Patients insuffisants rénaux ou dialysés*

- Le traitement par ICI est possible chez les patients présentant une pathologie rénale chronique préexistante ou une insuffisance rénale initiale d'origine non immunitaire, par exemple.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique semblent avoir un risque plus élevé de développer une toxicité rénale immunomédiée.
- Sur la base des résultats de pharmacocinétique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions pour cette population.

⁶ <https://www.getaid.org/recommandations/utilisation-des-inhibiteurs-de-check-point-chez-les-patients-atteints-de-mici>

➤ **Patients transplantés d'organe solide**

- Un risque de rejet de greffe a été rapporté et peut concerner jusqu'à 50 % des patients transplantés traités par ICI. Ce risque survient généralement dans les premières semaines après le début de l'immunothérapie.
- L'initiation d'un traitement par ICI doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire **incluant des spécialistes en transplantation d'organes et des spécialistes d'organes** pour évaluer le rapport bénéfices/risques ainsi qu'avec le patient qui peut participer à la décision thérapeutique.
- Les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et qui disposent d'une option viable de traitement alternatif en cas de rejet du greffon (par exemple rein) peuvent être candidats à l'immunothérapie, en particulier s'il n'y a aucune preuve préalable de rejet du greffon et si le patient est sous immunosuppression d'entretien.
- L'immunosuppression d'entretien sera modifiée lors de l'instauration de l'immunothérapie, le nombre d'immunosuppresseurs influençant le risque de rejet.

➤ **Patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**

- Il existe un risque accru de complications liées à la transplantation, notamment une maladie du greffon contre l'hôte, potentiellement mortelle.
- **Une discussion entre le patient, l'oncologue et les médecins responsables de la greffe** doit précéder l'initiation de l'immunothérapie.

➤ **Patients ayant des antécédents d'infection chronique**

- Les patients ayant des antécédents d'infection chronique, en particulier ceux atteints d'hépatite B ou C chronique (VHB ou VHC) ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), peuvent être traités par ICI.
- Les patients atteints d'hépatites virales chroniques ont un risque augmenté d'élévation des transaminases ou de réactivation virale (VHB). Un traitement antiviral curatif ou prophylactique **doit être discuté avec un spécialiste hépatologue/infectiologue**.
- Les données disponibles chez les patients VIH+ indiquent que les taux de réponses globales aux ICI et les toxicités associées semblent comparables à ce qui est observé en population générale.⁷
- Il n'y a pas d'impact significatif des anti-PD-1 sur les taux de lymphocytes T CD4 et sur la charge virale plasmatique VIH. Il est important que les patients infectés par le VIH aient une charge virale indétectable lors de l'initiation de l'immunothérapie. Ces patients doivent bénéficier d'un **suivi conjoint entre infectiologue et oncologue**. Une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale ou régionale CANCERVIH est recommandée afin, notamment, d'identifier les interactions médicamenteuses et le risque de toxicités cumulatives.

⁷ ANRS | MIE et CNS | Recommandation - Dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH, mars 2024, disponible sur https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2024/06/VIH-Cancer_Recommandation_Rapport-dexperts_-20240521.pdf

➤ **Patients âgés**

- Les patients âgés ont la même probabilité de répondre aux ICI que les patients plus jeunes. Cependant, la tolérance des EI sévères peut être moindre chez ces patients plus susceptibles de présenter des comorbidités et d'être polymédicamentés.
- Avant l'initiation du traitement par ICI et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés. Selon les résultats, une **évaluation oncogériatrique** sera préconisée pour valider l'indication et le schéma posologique.
- Les diverses toxicités des ICI peuvent induire des complications nutritionnelles qui seront à gérer et surveiller y compris après l'arrêt de l'immunothérapie.

➤ **Grossesse, allaitement et fertilité**

- Les données d'utilisation des ICI chez la femme enceinte ou allaitante sont limitées⁸. Ces traitements ne sont pas recommandés au cours de la grossesse ou de l'allaitement.
- Chez les femmes en âge de procréer, une méthode de contraception efficace et adaptée doit être utilisée au cours de l'immunothérapie et pendant au moins 1 à 5 mois après son arrêt, selon l'information figurant dans le RCP de chaque molécule.
- Une surveillance de bêta-hCG doit être réalisée avant l'initiation et au cours de l'immunothérapie chez les femmes en âge de procréer.
- Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles des ICI sur la fertilité. Les questions relatives à la fertilité et aux risques en cas de grossesse doivent être discutées avant l'initiation du traitement.
- Une consultation peut être proposée aux patients pour information auprès d'un centre de préservation de la fertilité ou centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS).

1.2. Principes généraux de la gestion des effets indésirables immunomédiés et de l'utilisation de la corticothérapie

Avant l'initiation de l'immunothérapie

- Une corticothérapie précoce ou préexistante à l'initiation des ICI a été associée à une moins bonne réponse antitumorale. Il n'y a pas de contre-indication à la prescription de corticoïdes avant l'immunothérapie en termes de perte de chance. Toutefois, **il est recommandé de limiter le recours aux corticoïdes aux situations indispensables**.
- La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à **la dose la plus faible efficace**, en dessous de 10 mg/jour de prednisone si possible (voir également dans la partie 1.1., page 12, les informations relatives aux populations particulières, notamment les patients ayant une maladie auto-immune préexistante).
- **L'utilisation d'ICI de façon concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)** est un facteur de risque de développer une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Cette insuffisance rénale aiguë (IRA) peut être aggravée par l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

⁸ Gougis P, *et al.*, Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. JAMA Netw Open. 2024 Apr 1;7(4):e245625. 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.

l'angiotensine (IEC)/d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). L'utilisation concomitante d'ICI avec un IPP ou un AINS peut également être un facteur de risque de développer une toxicité digestive immunomédiée. L'indication des IPP doit être réévaluée avant l'initiation de l'immunothérapie, de même que la consommation chronique d'AINS.

Au cours de l'immunothérapie

- La gestion des EI immunomédiés de grade ≥ 2 repose principalement sur l'utilisation d'une **corticothérapie générale ou bien locale** pour certaines toxicités telles que les atteintes dermatologiques ou oculaires.
- **Toutes les toxicités des ICI ne nécessitent pas systématiquement d'être traitées par une corticothérapie** (ex. : EI endocriniens).
- Il est également important de penser aux toxicités pouvant être associées à des médicaments pris de façon concomitante à l'immunothérapie et qui ne sont pas à traiter par une corticothérapie.

Conduites à tenir concernant l'utilisation de la corticothérapie pour traiter les EI immunomédiés

- Les toxicités les moins sévères sont habituellement traitées par voie orale. La **prednisone** est le corticoïde oral à privilégier en raison de sa facilité de dosage et de sa grande biodisponibilité.
- Pour les formes plus sévères, la voie intraveineuse (IV) est privilégiée. Il peut parfois être nécessaire d'initier un traitement par bolus de corticoïde (ex. : myocardite). La **méthylprednisolone** est le corticoïde systémique à utiliser de préférence si la voie IV est nécessaire.
- En fonction de la toxicité, la **dose de corticothérapie recommandée est variable**. La **dose de corticoïde efficace la plus faible** doit être prescrite pour la **durée la plus courte** possible.
- La **durée de la corticothérapie est variable**, elle est habituellement d'environ 4 semaines, mais peut être prolongée jusqu'à 10 à 12 semaines après l'arrêt de l'immunothérapie pour certains EI, incluant une **période de diminution progressive**.
- La mise en place d'une corticothérapie doit être associée à une évaluation rapprochée de la réponse au traitement lors des premiers jours, à la recherche d'une **corticorésistance**. De la même façon, une **corticodépendance** doit être recherchée lors de la phase de décroissance de la corticothérapie.
- Le **diagnostic différentiel infectieux** doit être systématiquement recherché.

Surveillance clinique au cours de la corticothérapie

Les **EI pouvant être associés à la corticothérapie** sont les suivants : hyperglycémie et diabète, dyslipidémie, infections opportunistes, troubles cognitifs et psychiatriques, ostéoporose, inhibition de l'axe corticotrope, aspect cushingoïde et prise de poids, hypertension artérielle, cataracte et glaucome, EI cutanés, EI gastro-intestinaux, obésité, myopathie.

- Les **comorbidités** telles qu'une hypertension artérielle, un diabète, de l'ostéoporose, une infection active, une cataracte et un glaucome préexistants doivent être identifiées et traitées avant et pendant le traitement par corticoïdes.

- En cas de **prise au long cours d'une corticothérapie** (> 3 mois à une dose de 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone), une évaluation et une surveillance des fonctions suivantes doivent être réalisées :
 - statut osseux (se référer à la recommandation sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite⁹) ;
 - dyslipidémie et risque cardiovasculaire ;
 - hyperglycémie et diabète ;
 - hypertension artérielle ;
 - examen ophtalmologique.
- Une **prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*** peut être envisagée une fois la toxicité contrôlée chez les patients recevant un équivalent de prednisone de 20 mg ou plus par jour pendant 4 semaines ou plus :
 - l'agent favorisé est l'association fixe **triméthoprime/sulfaméthoxazole** ;
 - ou en cas d'allergie aux sulfamides, possibilité d'utiliser l'**atovaquone** ou le **pentamidine** en aérosol.
- Une **prophylaxie par ivermectine en prévention de l'anguillulose** doit être réalisée chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie.

Arrêt de la corticothérapie

En cas de **corticothérapie prolongée (> 2 à 3 mois)**, il existe un risque **d'insuffisance surrénale** à l'arrêt de la corticothérapie.

- Afin de limiter ce risque, une **décroissance progressive d'au moins 1 mois** (parfois 6-8 semaines ou plus) doit être proposée à partir de l'amélioration de l'EI.

- Le groupe de travail propose la conduite à tenir suivante¹⁰ : **au palier de 5 mg de prednisone**, prévoir un **dosage de cortisol à 8 h** (à 24 h de la dernière prise de corticoïde) et **en cas de valeur abaissée** (à moins de 300 nmol/L à titre indicatif en fonction des dosages) faire un **relais par hydrocortisone (10 à 20 mg/j en 2-3 prises)** et **prendre un avis endocrinologique**.

Traitements de seconde ligne

- En l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation des symptômes après l'initiation d'une 1^{re} ligne de corticothérapie, les **diagnostics différentiels** doivent être à nouveau évalués.
- Un traitement immunosuppresseur de 2^{de} ligne peut être envisagé **après recours à un avis spécialisé**.
- Certains patients peuvent présenter plusieurs EI de façon concomitante ou séquentielle.

⁹ Briot K, et al. Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. 2014 Dec;81(6):493-501.

¹⁰ Beuschlein F, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2024 May 2;190(5):G25-G51.

Arrêt et réintroduction de l'immunothérapie

Pour chaque EI, les situations nécessitant la suspension de l'ICI sont indiquées dans la partie dédiée du document.

- Certaines toxicités peuvent nécessiter la suspension ou l'arrêt du traitement par ICI.
- En cas de suspicion d'EI liés aux ICI potentiellement graves comme les EI cardiaques ou neurologiques, il est recommandé de ne pas injecter l'ICI dans l'attente des résultats des examens diagnostiques. Il n'y a pas d'urgence à injecter le traitement par ICI, qui peut être décalé.
- Lorsque le traitement par ICI a dû être arrêté en raison de la survenue d'un EI immunomédié, sa **réintroduction** peut être envisagée en tenant compte de la situation thérapeutique du patient (néo/adjuvante ou métastatique par exemple) et doit faire l'objet, dans certains cas, d'une discussion pluridisciplinaire pour évaluer la balance bénéfices/risques de la reprise. Pour cela, il existe notamment des **réseaux et des réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées à la gestion des effets indésirables des immunothérapies**¹¹.

1.3. Informations relatives au patient

Informations générales à communiquer aux patients traités par ICI et ressources

- L'implication des patients dans leur prise en soins passe notamment par une information quant aux symptômes évocateurs des EI, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte immédiate auprès de l'équipe soignante. **Il est nécessaire d'indiquer au patient de contacter en urgence l'équipe soignante devant la survenue de tout nouveau signe ou symptôme ou aggravation d'un symptôme préexistant**, notamment une fatigue sévère, des maux de tête, une éruption cutanée, de la toux, un essoufflement, des douleurs thoraciques, des ballonnements abdominaux, une modification du transit intestinal, une perte de poids, des modifications de la vision ou des douleurs oculaires, une faiblesse musculaire sévère, des douleurs sévères au niveau des muscles ou des articulations et/ou des changements de l'humeur.
- Le patient doit être prévenu que les **EI liés aux ICI peuvent survenir même plusieurs mois après l'arrêt de l'immunothérapie** et qu'il ne doit pas essayer de les traiter lui-même.
- **Le patient doit être informé du fait que certains EI peuvent être irréversibles** (ex. : hypothyroïdie, insuffisance surrénale, diabète immuno-induit).
- **Il est aussi nécessaire que le patient informe l'équipe soignante dans les situations suivantes :**
 - lorsqu'un nouveau médicament lui est prescrit, s'il doit recevoir un vaccin ou encore s'il utilise des médicaments sans ordonnance, produits de phytothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires, etc. ;

¹¹ Les Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer (DSRC) recensent les RCP régionales. D'autre part, un annuaire national des réseaux de prise en charge des toxicités des immunothérapies est disponible sur le site de la Société française d'Immuno-Thérapie du Cancer (FITC) au lien suivant : <https://www.fitcancer.fr/reseaux-dexperts-et-rcp/>

- **lorsque le patient consulte un autre professionnel de santé ou est hospitalisé** pour une autre pathologie. Il est important de rappeler au patient d'indiquer qu'il a reçu un traitement par ICI, y compris après l'arrêt de celui-ci.
- Une **carte d'alerte patient, complétée avec les coordonnées en cas d'urgence**, doit lui être transmise afin qu'il la conserve sur lui en permanence et qu'il la présente à tout professionnel de santé consulté.
- Si disponibles, des **entretiens infirmiers ou pharmaceutiques d'éducation thérapeutique** peuvent être proposés aux patients.
- Une information peut également être faite auprès des patients concernant la **plateforme nationale d'information Cancer info** (notamment guides par cancer, dossiers web et ligne téléphonique), l'offre locale de soins de support¹² et les outils d'éducation thérapeutiques dédiés aux immunothérapies comme ceux disponibles sur le site de l'ESMO¹³ et de la FITC¹⁴.
- Les patients doivent être incités à utiliser une méthode de **contraception efficace et adaptée** au cours de l'immunothérapie et plusieurs semaines ou mois après son arrêt, selon l'information donnée dans le RCP de chaque molécule. Les questions relatives à la fertilité et aux risques en cas de grossesse doivent être discutées avant le traitement.

1.4. Bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par ICI

- Les valeurs biologiques de référence à prendre en compte sont celles avant la première prise du traitement.
- Chez les patients ayant des antécédents de pathologie auto-immune ou de pathologie chronique d'organe, un bilan plus spécifique doit être réalisé avant l'initiation de l'immunothérapie et éventuellement surveillé au cours du traitement **de façon conjointe avec le spécialiste d'organe**.

Le tableau 2 ci-après détaille le bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par ICI. Un tableau plus synthétique des examens à réaliser avant le début de l'immunothérapie est disponible en annexe 1.

¹² Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Soins-de-support-dans-le-parcours-de-soins> et l'annuaire régional des soins de supports disponible sur les sites internet des DSRC.

¹³ Guide pour les patients sur les effets secondaires liés à l'immunothérapie (ESMO) disponible sur : <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>

¹⁴ Supports de formations à destination des patients et de leurs proches (disponibles sur : <https://www.fitcancer.fr/comprendre-immunotherapie/>) et outils d'éducation thérapeutique (disponibles sur : <https://www.fitcancer.fr/education-therapeutique/>).

Tableau 2. Bilan à réaliser avant l'initiation du traitement par ICI et examens complémentaires

Examens à réaliser avant l'initiation du traitement par ICI	Fréquence du suivi	Examens complémentaires à réaliser en cas de résultats anormaux ou apparition de symptômes
Bilan général		
- Examen physique incluant un examen complet de l'ensemble de la peau et des muqueuses et un examen musculosquelettique. - Recherche d'antécédents médicaux de maladie auto-immune, d'endocrinopathie, de maladie infectieuse, de maladie spécifique d'un organe. - Sérologies hépatites B et C et VIH.	Examen clinique à chaque visite avec évaluation des EI.	Examen clinique spécifique selon les éventuels EI observés.
Bilan cutané		
- Examen complet de l'ensemble de la peau et des muqueuses du patient. - Recherche d'éventuels antécédents de troubles cutanés tels qu'un psoriasis, des antécédents atopiques ou une maladie auto-immune.	À répéter si apparition de symptômes.	- Recherche des signes de gravité (décollement cutané et/ou muqueux, érosion de la muqueuse orale ou génitale, bulles, nécroses, ulcérations, œdème du visage, signes généraux). - Hémogramme (numération des éosinophiles, créatinine, tests de la fonction hépatique). - Biopsie à envisager pour les éruptions sévères ou atypiques, en concertation avec un dermatologue.
Bilan de la fonction endocrinienne		
- Glycémie à jeun. - Ionogramme sanguin (natrémie, calcémie +/- albuminémie). - TSH ; T4L. - Cortisolémie à 8 h (en l'absence de prise de corticoïdes) +/- ACTH (selon résultats de la cortisolémie).	À chaque cycle pendant 6 mois puis tous les 2 cycles pendant les 6 mois suivants puis/ou en cas de point d'alerte clinique.	Se référer à la partie 3. « Effets indésirables endocriniens », page 29, pour les examens complémentaires en cas de résultats anormaux ou symptômes évocateurs d'un trouble endocrinien.
<u>En cas de combinaison d'immunothérapies ou de situation (néo)adjuvante :</u> - Chez les hommes : LH, FSH, testostérone totale. - Chez les femmes ménopausées : FSH.		
Bilan respiratoire		
- Mesure de la saturation en oxygène au repos - Tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste	Répéter le taux de saturation en oxygène selon les symptômes.	<u>En cas de suspicion de pneumonie</u> : TDM avec produit de contraste, endoscopie bronchique avec LBA et bilan complémentaire comme précisé dans la partie 4. « Effets indésirables pulmonaires », page 40.

• Chez les patients à risque ¹⁵ : EFR et test de marche		
Bilan hépatique		
- Dosage des ASAT, ALAT, GGT et PAL, bilirubine libre, totale et conjuguée - Recherche de facteurs d'hépatopathie chronique et évaluation de la consommation d'alcool	• Avant chaque cycle.	• En cas d'hépatite ou cholangite, bilan à compléter comme précisé dans la partie 5. « Effets indésirables hépatiques », page 44.
Bilan pancréatique		
• Dosage de la lipase sérique pour avoir une valeur de référence (optionnel)	/	• En cas de suspicion de pancréatite, bilan à compléter comme précisé dans la partie 6.3. « Pancréatite aiguë », page 53.
Bilan rénal		
- Dosage de la créatininémie/calcul du DFG - Ionogramme - Ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon - ECBU	- Avant chaque cycle. - Un suivi mensuel de la fonction rénale est souhaitable les 6 premiers mois suivant l'arrêt de l'immunothérapie.	• En cas de suspicion de néphrite/glomérulonéphrite, bilan à compléter comme précisé dans la partie 7. « Effets indésirables rénaux », page 56.
Bilan cardiovasculaire		
- Évaluation cardiovasculaire incluant un interrogatoire et un examen clinique pour rechercher une cardiopathie. - ECG. - Dosage des troponines cardiaques ultra-sensibles (US), I ou T. - Dosage des peptides natriurétiques (BNP ou NT-pro-BNP). - Les patients classifiés à haut risque¹⁶ sont à adresser à un cardiologue pour réalisation d'une ETT.	- ECG et dosage des troponines I ou T : avant chaque administration pendant les 3 premiers mois puis s'ils s'avèrent normaux discuter la répétition du dosage tous les 3 mois. - Examen cardiovasculaire incluant un examen clinique et le dosage d'un peptide natriurétique : tous les 6 à 12 mois après la 1re année de traitement si traitement par ICI > 12 mois.	• La survenue de tout nouveau symptôme cardiovasculaire ou musculaire faisant évoquer une myotoxicité chez un patient ayant reçu un ICI dans les 3 derniers mois doit faire suspecter une myocardite et amener l'oncologue ou le spécialiste prescripteur de l'ICI à réaliser un ECG et un dosage des troponines I ou T. En cas d'anomalie, adresser le patient de façon urgente pour un avis cardiologique (se référer à la partie 9. « Effets indésirables cardiovasculaires », page 68).
Bilan neurologique		
• Examen clinique avec interrogatoire pour définir l'état neurologique de base du patient, en recherchant notamment l'existence de troubles sensitivo-moteurs en faveur d'une neuropathie périphérique préexistante.	/	• Selon les symptômes, bilan à compléter comme précisé dans la partie 10. « Effets indésirables neurologiques », page 77.

¹⁵ Exemples de patients à risque : maladie pulmonaire interstitielle à l'imagerie, BPCO, toxicité pulmonaire suspectée antérieurement liée au traitement.

¹⁶ Les patients à haut risque sont définis par la présence d'un des critères suivants : association d'un ICI avec une autre thérapie ciblée potentiellement cardiotoxique, antécédents de cardiopathie, antécédents de cardiotoxicité à un autre traitement antinéoplasique.

• L'ENMG n'est pas nécessaire dans le bilan préthérapeutique, il peut être utile en cas de neuropathie préexistante, mais ne doit pas retarder l'initiation de l'ICI. • Au vu des connaissances actuelles, il n'est pas indiqué de doser les auto-anticorps en particulier paranéoplasiques, mais à discuter au cas par cas et selon le cancer d'origine.		
Bilan ophtalmologique		
• Recherche d'antécédents de pathologies inflammatoires ophtalmologiques (ex. : uvéite, neuropathie optique inflammatoire), de sécheresse oculaire et de greffe de cornée.	/	• Examens complémentaires à réaliser par un ophtalmologiste (se référer à la partie 11. « Effets indésirables ophtalmologiques », page 83).
Bilan hématologique		
• Hémogramme. • TP et si besoin facteur V (patients traités par AOD).	• Avant chaque cycle.	• En cas d'anémie immunomédiée : bilirubine libre ou conjuguée, dosage des LDH, réticulocytes, haptoglobine, recherche de schizocytes, test de Coombs. • Si d'autres anomalies : bilan à compléter comme précisé dans la partie 12. « Effets indésirables hématologiques dysimmunitaires », page 85.

ACTH : hormone adrénocorticotrope ; ALAT : alanine aminotransférase ; AOD : anticoagulant oral direct ; ASAT : aspartate aminotransférase ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CPK : Créatine phosphokinase ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; EMG : électromyogramme ; ETT : échographie transthoracique ; FSH : Hormone folliculo-stimulante ; GGT : gamma-glutamyl transférase LBA : Lavage bronchoalvéolaire ; LDH : lactate-déshydrogénase ; LH : hormone lutéinisante ; PAL : phosphatase alcaline ; TDM : tomodensitométrie ; TP : taux de prothrombine ; TSH : hormone thyroïdienne ; T4L : thyroxine libre.

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans ce référentiel est précisée dans chaque partie d'après les données issues du RCP de chaque médicament au sein duquel les fréquences sont classifiées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Le groupe de travail a précisé, pour certains effets indésirables, la fréquence de l'effet indésirable observée en pratique clinique et d'après les données de la littérature.

La gradation CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des toxicités est disponible en annexe 3.

2. EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES

Les EI dermatologiques sont les EI immunomédiés les plus couramment associés aux ICI, concernant environ 30 à 50 % des patients. Ils sont également parmi les premiers EI à apparaître, en moyenne 3 à 4 semaines après le début du traitement par ICI. Cependant, leur survenue peut être retardée, y compris après l'arrêt du traitement.

À l'exception de rares survenues de toxidermies sévères - notamment un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) - potentiellement mortelles et nécessitant un arrêt définitif de l'immunothérapie, les EI dermatologiques associés aux ICI sont en général de faible grade (< 3) et ne nécessitent le plus souvent pas d'interruption du traitement.

Les EI dermatologiques associés aux ICI se manifestent principalement par un prurit *sine materia*, une sècheresse cutanée et des muqueuses, un vitiligo, des lésions maculopapuleuses, psoriasiformes, eczématiformes, urticariennes et lichénoïdes, des dermatoses bulleuses auto-immunes et des modifications des cheveux/ongles et muqueuses.

BILAN CUTANÉ À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Examen complet de l'ensemble de la peau et des muqueuses du patient.
- Recherche d'éventuels antécédents de troubles cutanés tels qu'un psoriasis, une atopie ou une maladie auto-immune.

CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES CONCERNANT LES EI DERMATOLOGIQUES IMMUNOMÉDIÉS LIÉS AUX ICI

- Dans la majorité des cas, le diagnostic de ces EI repose sur la présentation clinique, l'examen histopathologique étant réservé aux formes sévères, atypiques ou persistantes.
- Le recours aux photographies permet la surveillance clinique des lésions cutanées et la sollicitation d'un avis spécialisé.
- D'autres étiologies telles qu'une infection ou réaction à un autre traitement que l'ICI doivent être éliminées.
- En cas de lésion fugace, non constatée par l'examen clinique, demander au patient de documenter ses lésions par des photographies.
- Une **consultation dermatologique systématique** doit être envisagée en cas de survenue de lésions cutanées atypiques, sévères ou résistantes aux traitements.
- **Si le patient présente une toxidermie sévère et qu'après enquête bien conduite, celle-ci est imputable à l'immunothérapie, le traitement par ICI doit être définitivement arrêté.**

Examens à réaliser si le patient présente une éruption cutanée

- Recherche des signes de gravité (décollement cutané et/ou muqueux, érosion de la muqueuse orale ou génitale, bulles, nécroses, ulcérations, œdème du visage, signes généraux, anomalies biologiques, cinétique d'évolution de l'éruption – voir la partie 2.2. sur les toxidermies sévères, page 24).

- Hémogramme notamment numération des éosinophiles, créatinine et tests de la fonction hépatique.
- Biopsie à envisager pour les éruptions sévères ou atypiques, **en concertation avec un dermatologue**.

2.1. Exanthème maculopapuleux

L'exanthème maculopapuleux (EMP), avec ou sans prurit, est l'EI dermatologique le plus couramment associé aux ICI.

Fréquence : très fréquent (RCP)

Délai d'apparition : généralement 3 à 6 semaines après l'initiation du traitement par ICI. Cependant, des cas d'apparition très précoce ou retardée ont également été observés.

DIAGNOSTIC

La présentation clinique de l'EMP est non spécifique et l'éruption peut être associée ou non à un prurit.

Principaux signes cliniques à rechercher

- Développement rapide de macules et papules érythémateuses peu squameuses se rassemblant en plaques principalement localisées au niveau du tronc et des extenseurs des extrémités, le visage étant généralement épargné.
- L'EMP peut être un phénomène inaugural d'une toxidermie sévère dont les symptômes doivent être recherchés et surveillés : fièvre, décollement cutané et/ou muqueux, érosion de la muqueuse orale ou génitale, bulles, nécroses, ulcérations, œdème du visage, signes généraux, anomalies biologiques, cinétique d'évolution de l'éruption (voir la partie 2.2. sur les toxidermies sévères, page 24).

GESTION

- Un **émollient sans parfum** doit être appliqué tous les jours et pendant au moins 2 mois après la disparition des lésions. Une préparation magistrale émolliente remboursée peut être prescrite (ex. : glycérolé d'amidon 30 g et cold-cream QSP 300 g) ou un émollient commercialisé.
- Le traitement de l'EMP repose essentiellement sur les **dermocorticoïdes** à appliquer régulièrement en quantité suffisante et à distance de l'application de l'émollient : à titre indicatif au moins 10 g de crème/jour en cas d'atteinte de 30 % de la surface corporelle chez un sujet adulte de corpulence moyenne. Des exemples de molécules pouvant être utilisées dans cette indication, classées selon la topographie des zones à traiter, avec des précisions sur la galénique et les quantités approximatives requises de médicament par application, sont recensés en annexe 2.
- Après amélioration significative, les dermocorticoïdes doivent être **sevrés progressivement**, en espaçant la fréquence des applications (1 jour sur 2, sur 3...).

- **En l'absence d'amélioration ou si aggravation de l'EMP** après un traitement dermocorticoïde bien conduit et/ou apparition de signes de gravité (cités dans la partie « Diagnostic » page précédente) :
 - **adresser le patient à un dermatologue ;**
 - suspendre le traitement par ICI dans l'attente de la consultation.

2.2. Toxidermies sévères

De rares cas de toxidermies sévères tels qu'un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome) ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec les ICI.

L'enjeu majeur de ces toxidermies sévères est la **reconnaissance précoce et l'identification du médicament déclenchant**, notamment sur terrain oncologique avec polymédication. L'ICI n'est pas forcément le médicament imputable dans les toxidermies graves et il convient de penser à rechercher également la prise d'autres produits tels que de la phytothérapie ou des compléments alimentaires.

Ces EI nécessitent l'adressage urgent du patient vers un spécialiste et une hospitalisation.

Fréquence : rare (RCP)

Délai d'apparition : certaines toxidermies graves (SJS, NET) peuvent apparaître dès les premiers jours après l'administration de la première dose d'ICI. Le DRESS syndrome, en revanche, est en général observé entre 6 et 12 semaines après le début du traitement imputable.

DIAGNOSTIC

Le stade initial d'une toxidermie grave peut se présenter sous la forme d'un exanthème maculo-papuleux, d'une stomatite ou de lésions bulleuses pemphigoïde-like. L'apparition de signes de gravité (présentés dans le tableau 3 ci-dessous) au cours d'une autre dermatose apparue sous ICI doit faire évoquer une toxidermie sévère. Des complications viscérales, notamment pulmonaires, cardiaques et rénales sont également possibles.

Diagnostic différentiel : tout antécédent de toxidermie grave ou non (avec médicament imputable) doit faire rechercher une toxidermie non imputable à l'immunothérapie.

Pour les patients polymédicamentés, il est utile de réaliser une frise chronologique médicamenteuse.

GESTION

Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), les signes de gravité présentés dans le tableau ci-dessous doivent être recherchés. S'ils sont présents, ils nécessitent **l'arrêt immédiat du traitement par ICI et de tout autre médicament introduit dans le même contexte chronologique ainsi que l'adressage urgent du patient vers un spécialiste et une hospitalisation.**

Les bases de la gestion des toxidermies sévères sont :

- la biopsie cutanée ;
- l'hospitalisation du patient dans un service spécialisé ;
- et l'arrêt de tout traitement potentiellement imputable, en attendant que le médicament imputable soit précisé.

Tableau 3. Symptômes et signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant toute éruption cutanée et nécessitant l'arrêt immédiat et l'orientation urgente du patient vers un spécialiste et/ou une hospitalisation

Signes généraux	• Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ • Malaise général • Adénopathies périphériques, œdème cervico-facial • Nausées, vomissements • Arthralgies, myalgies
Signes dermatologiques	• Exanthème très étendu voire érythrodermie ($> 90\%$) • Infiltration, œdème (en particulier du visage) • Douleurs, brûlures cutanées • Desquamation, suintement • Décollement cutané (signes de Nikolsky positif), bulles • Vastes plages de nécrose cutanée sans lésion vascularitique (SJS, NET) • Atteinte muqueuse (oculaire, orale, anogénitale)
Signes biologiques	• Hyperéosinophilie ($> 1500/\text{mm}^3$), • Lymphocytose hyperbasophile • Neutropénie ($< 500/\text{mm}^3$) • Transaminases > 3 fois la normale • Créatininémie $> 1,5$ fois la valeur de base

ARRÊT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Si le patient présente une toxidermie sévère et qu'après enquête bien conduite celle-ci est imputable à l'immunothérapie, le traitement par ICI doit être **définitivement arrêté**.

2.3. Prurit et sécheresse cutanée

Le prurit induit par les ICI peut survenir en association à d'autres EI dermatologiques ou sans lésion cutanée élémentaire (prurit *sine materia*). En cas de prurit *sine materia*, des lésions de grattage (excoriations) peuvent néanmoins être retrouvées.

Le prurit peut également être la seule manifestation d'un autre EI dermatologique, notamment lors de la phase prébulleuse des dermatites bulleuses.

Fréquence :

- prurit : très fréquent (RCP)
- sécheresse cutanée : fréquent (RCP)

Délai d'apparition : le délai médian d'apparition du prurit est de 3 à 10 semaines après l'initiation du traitement.

PRÉVENTION

Conseiller le patient sur les mesures préventives à prendre.

- La peau doit rester propre et doit être protégée. L'utilisation de soins dermocosmétiques adaptés (y compris pour les mains) incluant une base lavante sans parfum et de pH voisin de la peau (5,5) associée à un émollient (crème ou baume hydratants sans alcool) à appliquer une fois par jour sur peau humide est conseillée pour éviter les irritations.
- Privilégier les douches aux bains. Celles-ci ne doivent pas être trop longues, trop chaudes ni trop fréquentes. Sécher la peau en tamponnant avec une serviette douce sans frotter.
- Éviter les vêtements serrés et préférer les vêtements en coton et fibres naturelles.

DIAGNOSTIC

- Le prurit et la sècheresse cutanée sont diagnostiqués cliniquement sur la base d'une anamnèse approfondie et d'une inspection complète du corps pour détecter les excoriations, la surinfection cutanée et d'autres modifications cutanées secondaires pouvant suggérer un EI dermatologique associé.
- Il convient également d'éliminer un prurit familial devant faire évoquer une gale.

Diagnostic différentiel : comédication en cause (réaliser une frise chronologique médicamenteuse), cause psychogène, autres EI immunomédiés (syndrome sec, diabète, thyroïdite).

Examens à réaliser en cas de prurit persistant

- Hémogramme incluant numération des polynucléaires éosinophiles, créatinémie, bilan hépatique, TSH, ferritine, électrophorèse des protéines sériques.
- Sérologies VHB, VHC, VIH.
- Si un stade précoce d'une dermatose bulleuse est suspecté (prurit intense même sans bulle), envisager des examens histologiques : ELISA et immunofluorescence directe/indirecte.

GESTION

La gestion du prurit dépend de son retentissement sur les activités de la vie quotidienne et sur la qualité du sommeil.

- En l'absence de retentissement sur les activités de la vie quotidienne et sur la qualité du sommeil :
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - appliquer un **émollient sans parfum** 1 fois/jour (à titre indicatif, la quantité à appliquer est d'environ 30 g/jour chez un sujet de corpulence moyenne) ;
 - discuter un traitement par **antihistaminique oral non sédatif** ;
 - réévaluer à chaque cure ;
 - un avis dermatologique n'est pas indispensable.

- En cas de retentissement sur les activités de la vie quotidienne et/ou sur la qualité du sommeil :
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - adresser le patient à un **dermatologue** ;
 - intensifier le traitement topique à 2 applications/jour d'**émollient sans parfum** et évaluer la quantité appliquée par le patient ;
 - augmenter la dose du **traitement antihistaminique oral** ;
 - **après avis dermatologique**, des **dermocorticoïdes** peuvent être ajoutés.

2.4. Vitiligo

Le vitiligo est un EI assez courant rapporté majoritairement chez les patients atteints de mélanome. Il survient fréquemment de façon concomitante avec d'autres EI induits par ICI notamment des EI dermatologiques.

Fréquence : fréquent (dans le mélanome) (RCP)

Délai d'apparition : survient généralement après plusieurs mois de traitement par ICI, ce délai pouvant être plus court lors de traitements combinés d'ICI.

DIAGNOSTIC

Le vitiligo est diagnostiqué cliniquement devant des lésions dépigmentées de la peau, mais aussi des muqueuses et des phanères.

GESTION

- **Le traitement par ICI peut être poursuivi.**
- Il n'y a pas de traitement systématique requis.
- Des traitements spécifiques peuvent être envisagés **avec l'équipe de dermatologie** (dermocorticoïdes ou tacrolimus à appliquer sur les lésions localisées). Au moment de la publication de cette expertise, la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs de JAK topiques n'ont pas été établies dans le contexte du vitiligo immuno-induit.
- Des mesures de camouflage des lésions peuvent être discutées avec le patient pour limiter l'impact sur sa qualité de vie.

SUIVI

- Les lésions de vitiligo peuvent persister malgré l'arrêt de l'immunothérapie.
- Cet EI ne nécessite pas de suivi spécifique.

2.5. Autres réactions cutanées

D'autres réactions cutanées immunomédiées de présentations cliniques variables peuvent être induites par les ICI, notamment des réactions psoriasiforme, urticarienne, lichénoïde ainsi que plus rarement des dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïdes bulleuses). La pemphigoïde bulleuse induite par ICI peut, de façon rare, persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement, nécessitant une surveillance à long terme.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP)

DIAGNOSTIC

Examens à réaliser en milieu spécialisé pour poser le diagnostic

- Dosage sérique des auto-anticorps antidesmogleine 1 et 3 et anti-membrane basale épidermique ou BPAg1 et BPAg2 en cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse
- Biopsie cutanée avec immunofluorescence directe à envisager en cas de lésion cliniquement ambiguë.

GESTION

- La gestion de ces réactions cutanées induites par ICI est à **réaliser en concertation avec un dermatologue** en fonction de leur gravité et doit suivre les recommandations en vigueur (EADV, PNDs). L'objectif est une prise en charge précoce pour éviter l'interruption de l'ICI.
- **Le traitement par ICI peut être poursuivi** dans l'attente de l'avis dermatologique sauf en cas de signes de gravité (voir la partie 2.2. sur les toxidermies sévères, page 24).

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Si l'immunothérapie a dû être arrêtée, une reprise peut être envisagée après diminution de la gravité des lésions cutanées jusqu'à un grade 1 et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

3. EFFETS INDÉSIRABLES ENDOCRINIENS

Les EI endocriniens à médiation immunitaire liés au traitement par ICI sont relativement fréquents et d'autant plus lorsque plusieurs ICI sont associés. Ils comprennent l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'hypophysite, plus rarement le diabète de type I et l'insuffisance surrénale primaire (primitive périphérique).

La gestion de ces endocrinopathies induites par les ICI diffère des autres EI immunomédiés de trois manières principales :

- **le traitement par ICI peut être poursuivi dans la plupart des cas ;**
- **les corticoïdes à haute dose sont rarement nécessaires et n'influencent pas significativement l'évolution des EI endocriniens immunomédiés.** Ces derniers sont le plus souvent facilement équilibrés par l'instauration d'un traitement hormonal substitutif (en cas de déficience) ou d'un traitement symptomatique ;
- un certain nombre de toxicités endocriniennes **persistent souvent** même après la mise en place d'un traitement correcteur et après la fin du traitement par ICI, nécessitant un **traitement substitutif à vie** comme pour les hypothyroïdies, l'insuffisance corticotrope ou le diabète.

Les manifestations cliniques de ces EI peuvent être confondues avec d'autres comorbidités et le diagnostic peut parfois être difficile d'autant que le clinicien doit différencier si la cause du dysfonctionnement endocrinien est centrale (hypophysaire) ou périphérique (thyroïde, surrénale), afin d'adapter la prise en soin.

Il est à noter que bien que rares, des atteintes pluriglandulaires le plus souvent séquentielles sont possibles, compliquant potentiellement le diagnostic et le traitement. D'autre part, de très rares hypocalcémies sur hypoparathyroïdie ont été rapportées par le groupe de travail¹⁷.

Situations particulières

- La présence d'anomalies de la fonction endocrinienne (diabète, dysthyroïdie) avant l'initiation du traitement ne contre-indique pas le traitement par ICI.
- Il n'y a pas d'indication à doser les anticorps antithyroïdiens qui ne constituent pas un facteur prédictif d'endocrinopathie immunomédiée.

BILAN DE LA FONCTION ENDOCRINIENNE À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Glycémie à jeun
- Ionogramme sanguin (natrémie, calcémie +/- albuminémie)
- TSH ; T4L
- Cortisolémie à 8 h (en l'absence de prise de corticostéroïde) +/- ACTH (selon résultats de la cortisolémie)

¹⁷ Husebye et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022 Oct 25;187(6):G1-G21.

À ajouter en cas de combinaison d'immunothérapies ou de situation (néo)adjuvante afin d'avoir un bilan hormonal de référence pour comparaison en cas de survenue d'EI immunomédié :

- **chez les hommes** : LH, FSH, testostérone totale ;
- **chez les femmes ménopausées** : FSH.

SUIVI DE LA FONCTION ENDOCRINIENNE À RÉALISER AU COURS DU TRAITEMENT PAR ICI

à chaque cycle pendant 6 mois puis tous les 2 cycles pendant les 6 mois suivants ou **en cas de point d'alerte clinique**

- Glycémie à jeun
- Ionogramme sanguin (natrémie, calcémie)
- TSH ; T4L
- Cortisolémie à 8 h (en l'absence de traitement par corticoïdes)

3.1. Dysthyroïdies

Les anomalies thyroïdiennes constituent les EI endocriniens les plus fréquents au cours du traitement par ICI :

- l'hypothyroïdie périphérique est la plus fréquente et peut être précédée d'une hyperthyroïdie souvent asymptomatique (thyrotoxicose transitoire en rapport avec une destruction des cellules thyroïdiennes) ;
- l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie sont souvent asymptomatiques ou se manifestent par des symptômes équivoques, nécessitant une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne ;
- l'hyperthyroïdie périphérique secondaire à une maladie de Basedow est rarement rapportée. Une hyperthyroïdie persistante, un goitre diffus symptomatique et une ophtalmopathie peuvent faire évoquer ce diagnostic. Des cas d'orbitopathie euthyroïdienne pouvant être associés à la maladie de Basedow ont également été rapportés.

Fréquence : fréquent à très fréquent (RCP). Le groupe de travail indique que dans la littérature, l'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien rapporté avec l'incidence la plus élevée, estimée entre 2,5 % et 5,2 % des patients traités par anti-CTLA-4, entre 3,9 % et 8,5 % des patients traités par anti-PD-1/anti-PD-L1 et entre 10,2 % et 16,4 % des patients recevant un traitement combiné d'ICI. L'incidence de la thyrotoxicose est estimée entre 0,2 % à 1,7 % des patients traités par anti-CTLA-4, entre 0,6 % et 3,7 % des patients traités par anti-PD-1/anti-PD-L1 et entre 8,0 % et 11,1 % des patients recevant un traitement combiné d'ICI¹⁸.

Délai d'apparition : la majorité des cas de dysthyroïdie apparaît dans les **3 mois** après l'initiation du traitement (thyrotoxicose dans les 4 à 6 semaines et hypothyroïdie dans les 8 à 12 semaines¹⁹). Cependant, elles peuvent survenir à tout moment au cours voire après l'arrêt du traitement par ICI.

¹⁸ Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. Endocr Connect. 2020 Oct;9(10):R207-R228.

¹⁹ Husebye ES et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022 Oct 25;187(6):G1-G21.

DIAGNOSTIC

Les symptômes associés aux dysfonctions endocriniennes sous ICI sont très peu spécifiques. Tout tableau atypique doit faire rechercher une dysfonction endocrinienne.

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Fatigue, céphalées, ralentissement psychomoteur, transit intestinal inhabituel, anomalies du rythme cardiaque, variation de poids, troubles du sommeil, frilosité ou sueurs, ou encore symptômes non spécifiques.
- **Hypothyroïdisme fruste** : TSH élevée avec T4L normale. Généralement asymptomatique, mais à suspecter si augmentation de la fatigue.
- **Hypothyroïdie « franche »** : TSH élevée et T4 abaissée, fatigue, prise de poids, léthargie, intolérance au froid, possible constipation, sècheresse cutanée.
- **Hyperthyroïdie due à une thyroïdite** : la plupart des patients n'ont que peu voire pas de symptôme. Si des symptômes apparaissent, ils peuvent inclure tachycardie, palpitations, tremblements, diarrhée, intolérance à la chaleur, insomnie, perte de poids, anxiété.

Principaux diagnostics différentiels : hypothyroïdie centrale (contexte d'hypophysite)

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- **Hypothyroïdie** : TSH +/- T4L (2 évaluations). Anticorps anti-TPO si $5 < \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$
- **Hyperthyroïdie** : TSH, T4L, anticorps anti-récepteurs de TSH +/- échographie thyroïdienne +/- scintigraphie thyroïdienne

GESTION

Hypothyroïdie

- **Le traitement par ICI peut être poursuivi.**
- Initier un traitement par **lévothyroxine**. Débuter par une dose de $1\text{--}1,6 \mu\text{g/kg/jour}$ à ajuster selon l'âge, les comorbidités et le pronostic du patient :
 - si **$\text{TSH} > 10 \text{ mIU/L}$** (idéalement après 2 dosages à 4 semaines d'intervalle) ;
 - à discuter si **$5 < \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ avec présence d'anticorps anti-TPO positifs ou symptômes cliniques** ;
 - il est recommandé de traiter par hormone thyroïdienne tout au long du traitement par ICI. Un suivi de la TSH doit être réalisé toutes les 3 à 6 semaines puis tous les 3 mois après stabilisation ;
 - les modalités d'ajustement de la dose sont les mêmes que pour les autres causes d'hypothyroïdie
 - une diminution progressive de la lévothyroxine est possible à la fin du traitement par ICI avec poursuite d'un suivi clinique et de la TSH ;
 - chez les patients âgés et/ou atteints de pathologie cardiaque chronique, la dose initiale doit être abaissée et l'augmentation doit être plus progressive.
- Poursuivre la surveillance hormonale afin d'éliminer une insuffisance surrénale concomitante.
- En cas de TSH normale ou basse associée à une T4L basse, envisager une origine centrale (voir la partie 3.2. « Hypophysite et insuffisance corticotrope », page 32).
- **Envisager la consultation d'un endocrinologue en cas de symptômes inhabituels, suspicion d'hypothyroïdie centrale ou difficulté à adapter le traitement hormonal.**

Hyperthyroïdie

- **Le traitement par ICI doit être suspendu uniquement en cas de symptômes sévères.**
- Si asymptomatique, un suivi clinique et hormonal peut être proposé.
- **En cas de survenue de symptômes (tachycardie mal tolérée, anxiété...) :**
 - initier un traitement symptomatique par **bêtabloquant** (propranolol, aténolol ou métoprolol) si le patient ne présente pas de contre-indication, et ce jusqu'à résolution de la thyrotoxicose. Les patients souffrant d'asthme ou de BPCO devraient recevoir un bêtabloquant cardiosélectif comme l'aténolol ou le métoprolol ;
 - **surveiller la fonction thyroïdienne** toutes les 2-3 semaines après le diagnostic afin de rechercher l'évolution vers l'hypothyroïdie qui est fréquente ;
 - **après avis spécialisé**, initier un traitement par **prednisone 0,5 mg/kg/jour** ou équivalent peut être nécessaire de façon transitoire pour des cas symptomatiques plus graves ;
 - **envisager la consultation d'un endocrinologue en cas d'hyperthyroïdie prolongée ou avec des symptômes persistants malgré le traitement symptomatique.**
- Les antithyroïdiens de synthèse ne sont pas indiqués, car ils ne sont pas efficaces dans cette situation de thyroïdite immunomédiée.
- La maladie de Basedow (diagnostiquée devant des anticorps anti-récepteurs TSH élevés), qui est une situation exceptionnelle, est la seule indication de prescription des antithyroïdiens de synthèse et nécessite un avis spécialisé.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Les dysthyroïdies ne nécessitent pas l'arrêt du traitement par ICI.
- Le traitement par ICI peut être suspendu ou décalé en cas d'hyperthyroïdie symptomatique.

SUIVI

- La surveillance est identique à celle pratiquée pour les dysthyroïdies non iatrogènes.
- La thyrotoxicose est transitoire et évolue généralement vers une hypothyroïdie.
- Une récupération de la fonction thyroïdienne est possible, mais non prévisible.

3.2. Hypophysite et insuffisance corticotrope

Des cas d'hypophysite (incluant un hypopituitarisme) ont été rapportés avec les ICI et notamment avec les anti-CTLA-4 en monothérapie ou combinés avec un anti-PD-1/PD-L1.

L'hypophysite induite par ICI se manifeste le plus souvent par une insuffisance corticotrope due à un déficit en ACTH et moins fréquemment par un déficit en TSH, FSH et LH. **La survenue d'une insuffisance surrénale aiguë secondaire à l'insuffisance corticotrope nécessite la mise en place urgente d'une supplémentation, sans attendre la confirmation biologique des résultats d'analyse du cortisol.**

Les anti-PD-1/PD-L1 sont en général associés à des formes moins franches avec insuffisance corticotrope isolée et fatigue profonde.

Fréquence : fréquent pour les anti-CTLA-4 et associations d'ICI et peu fréquent pour les anti-PD-1/PD-L1 (RCP). L'hypophysite secondaire à un traitement par ICI apparaît le plus souvent chez les hommes de plus de 60 ans, avec un risque 2 à 5 fois plus élevé que chez les femmes.

Délai d'apparition : dépend de l'ICI, allant de **1 mois** environ après l'initiation d'un traitement associant deux ICI à **2 ou 3 mois** pour un anti-CTLA-4 et **entre 3 et 5 mois** pour un anti-PD-1/PD-L1. Cette toxicité peut néanmoins survenir à tout moment au cours ou après l'arrêt de l'immunothérapie.

DIAGNOSTIC

La symptomatologie est généralement peu spécifique et très diverse.

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des **céphalées** et une **fatigue profonde**. Les céphalées sont beaucoup moins fréquentes avec les anti-PD-1/anti-PD-L1.
- Les symptômes peuvent aussi inclure des troubles électrolytiques (hyponatrémie), des troubles du transit, des douleurs musculaires, une hypotension, des nausées/vomissements, une faiblesse musculaire, un déficit gonadotrope (incluant une baisse de la libido et une dysfonction érectile), un syndrome polyuropolydipsique et d'exceptionnels troubles visuels.
- Le déficit hormonal est souvent multiple avec les anti-CTLA-4 tandis que les anti-PD-1/PD-L1 sont plutôt associés à une insuffisance corticotrope isolée.

Principaux diagnostics différentiels : métastases hypophysaires

Examens à réaliser en cas de symptômes évocateurs d'hypophysite (le plus souvent maux de tête et fatigue) ou d'anomalie sur le bilan de surveillance systématique

- Ionogramme pour rechercher une hyponatrémie
- Cortisolémie à 8 h (s'assurer de l'absence de corticothérapie en cours pour interpréter ce bilan) et si abaissé, dosage de l'ACTH
- TSH, T4L
- LH, FSH, testostérone (chez l'homme)
- FSH (chez la femme ménopausée)
- FSH, LH, estradiol (chez la femme non ménopausée sans contraception)
- Prolactine
- Idéalement, IRM hypophysaire avec injection de gadolinium (à défaut, scanner injecté), notamment pour éliminer le diagnostic différentiel de métastases hypophysaires

La confirmation du diagnostic d'hypophysite par histologie sur une biopsie chirurgicale n'est pas indiquée en l'absence d'argument soutenant la présence d'une autre pathologie hypophysaire telle que des métastases.

GESTION

- **En cas de valeur de cortisol inférieure à la valeur normale basse (sans traitement concomitant par corticoïde) :**
 - un cortisol effondré (seuil habituellement retenu < 100 nmol/L ou 3,6 µg/dl, mais dépendant du laboratoire) permet d'affirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale sans test complémentaire et nécessite un traitement substitutif par **hydrocortisone** sans attendre (voir ci-dessous) ;
 - en cas de suspicion d'insuffisance surrénale, réaliser un **dosage de l'ACTH et de la cortisolémie** (à 8 h si possible), pour déterminer l'origine de l'insuffisance surrénale compte tenu de la possibilité d'insuffisance surrénale périphérique (voir la partie 3.3. « Insuffisance surrénale primaire », page 36) :
 - si ACTH inadaptée normale ou basse = origine centrale = insuffisance corticotrope,
 - si ACTH élevée = origine périphérique = insuffisance surrénale primaire ;
 - **un avis endocrinologique doit être pris rapidement.**
- **En cas de signes d'insuffisance surrénale secondaire aiguë avec signes de gravité** tels que troubles de la conscience, déshydratation sévère, hypotension sévère, ou choc :
 - **réaliser en urgence un dosage du cortisol plasmatique**, quel que soit le moment de la journée sans retarder l'initiation du traitement par hydrocortisone ;
 - **administrer en urgence 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone** par injection IV, IM ou SC, sans attendre les résultats d'analyse de la cortisolémie, puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24 h avec hydratation (comme pour une insuffisance en ACTH non liée à un ICI) ;
 - **adresser le patient ou prendre un avis auprès d'un endocrinologue ;**
 - après amélioration des symptômes cliniques et biologiques, poursuivre un **relais par traitement oral** avec 60 mg/jour d'hydrocortisone en 3 administrations à réduire de manière progressive jusqu'à la dose physiologique de 15 à 20 mg/jour en 2 à 3 prises ;
 - **rechercher une infection, un sepsis ou tout autre facteur de décompensation chez le patient.**
- **En cas d'insuffisance surrénale modérée sans signe de gravité :**
 - traitement oral par 60 mg/jour d'**hydrocortisone** en 3 administrations à réduire de manière progressive jusqu'à la dose physiologique de 15 à 20 mg/jour en 2 à 3 prises ;
 - pas de nécessité de recourir à une corticothérapie à haute dose, **sauf après avis spécialisé** si le patient présente des céphalées importantes, résistantes aux analgésiques classiques et/ou des troubles visuels.
- **En cas d'insuffisance surrénale chronique :**
 - la dose journalière d'**hydrocortisone** devrait être de 15 à 20 mg/jour (en 2 ou 3 prises/jour) à adapter selon les paramètres cliniques.
- **Hormonothérapies substitutives (opothérapie) à discuter avec l'endocrinologue** et à réévaluer durant les 3 premiers mois :
 - **en cas de déficit thyroïdienne** (valeurs de T4L abaissées malgré une TSH normale voire basse) : envisager un traitement par **lévothyroxine** au cas par cas selon la sévérité du déficit, la tolérance clinique et l'évolution biologique ;

- **en cas de déficit gonadotrope** (valeurs de FSH et LH normales ou basses malgré des valeurs d'hormones sexuelles périphériques - testostérone, ou œstradiol - basses, ou dosage seul de FSH abaissé chez la femme ménopausée) : envisager une supplémentation selon l'évolution dans les 3 premiers mois et en l'absence de contre-indication oncologique ou cardiovasculaire ;
- **déficit somatotrope** : il n'y a pas d'indication à l'évaluer et du fait du contexte oncologique, aucune supplémentation ne doit être envisagée ;
- traiter les cas de **diabète insipide** confirmés à adapter au bilan entrée-sortie : gestion spécialisée en endocrinologie.

Il est important de débiter en urgence le traitement par hydrocortisone avant de supplémenter les autres axes hormonaux déficitaires.

- La récupération de l'axe corticotrope n'ayant lieu que dans des cas exceptionnels, il est nécessaire d'en informer le patient et de lui expliquer la nécessité de poursuivre une **hormonothérapie substitutive à vie** (voir le paragraphe relatif au suivi ci-après).

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- La survenue d'une hypophysite ne contre-indique pas le traitement par ICI qui peut être suspendu au cours de la phase aiguë jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable.

SUIVI

Le patient doit être **suivi par un endocrinologue** et doit recevoir une éducation thérapeutique à la gestion de l'insuffisance corticotrope et au traitement associé. Une **carte d'urgence insuffisance surrénale**²⁰, une **prescription d'hydrocortisone injectable** et éventuellement un **bracelet ou collier d'alerte** doivent lui être remis.

- Une **évaluation clinique et biologique de la fonction hypophysaire** doit être réalisée régulièrement **par un endocrinologue**.
- Une **IRM hypophysaire** peut être réalisée à 3 mois si possible pour éliminer un diagnostic différentiel de métastases hypophysaires et pour évaluer l'évolution de l'inflammation hypophysaire.
- Il est important que **le patient et l'oncologue soient sensibilisés à l'ajustement de la dose d'hydrocortisone** en cas d'urgence notamment en cas d'anesthésie, de chirurgie, de radiologie interventionnelle ou de maladie intercurrente.
- Compte tenu de la possibilité d'une récupération fonctionnelle des axes hormonaux (bien qu'exceptionnelle) et selon l'état clinique du patient, **l'arrêt des traitements substitutifs peut être envisagé** tout en **poursuivant un suivi spécialisé du patient par un endocrinologue**.

²⁰ Afin de se procurer les cartes d'insuffisance surrénale, s'adresser au Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse (CRMH HYPO) : hypo@ap-hm.fr.

3.3. Insuffisance surrénale primaire

L'insuffisance surrénale primaire (primitive, périphérique) induite par un traitement par ICI est rare. Elle peut entraîner une crise d'insuffisance surrénale aiguë potentiellement mortelle due à un choc vasodilatateur d'où la nécessité d'une détection précoce et d'une prise en soin en urgence.

Les symptômes de l'insuffisance surrénale primaire peuvent être non spécifiques (fatigue profonde, perte de poids...) et difficiles à diagnostiquer sans examen complémentaire. La distinction avec l'insuffisance corticotrope (centrale) peut être faite par le rapport entre les taux de cortisol et d'ACTH (insuffisance surrénale primaire : ACTH élevé en regard d'un cortisol abaissé). La gestion en situation aiguë sera la même.

Délai d'apparition : le délai médian d'apparition paraît très variable de **2,5 à 5 mois** en fonction de la molécule. L'insuffisance surrénale primaire peut survenir à tout moment, y compris après l'arrêt de l'immunothérapie.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Symptômes évocateurs d'une insuffisance surrénale primaire : fatigue, amaigrissement, déshydratation, hypotension, douleurs abdominales, nausées et vomissements, douleurs et crampes musculaires, étourdissements/syncope, hypoglycémie, fièvre.
- Parfois, une légère altération de l'état général incluant une hyponatrémie est possible et plus rarement, une hyponatrémie ou une hyperkaliémie isolée.
- Cortisolémie basse (dosée à 8 h si possible) associée à un taux d'ACTH élevé.

Principaux diagnostics différentiels : métastases surrénaliennes, infection surrénalienne, hémorragie bilatérale des surrénales, granulomatose, insuffisance corticotrope/hypophysite.

Examens à réaliser en cas de tableau clinico-biologique évocateur d'une insuffisance surrénale primaire

- Cortisolémie à toute heure en situation d'urgence ou à 8 h en situation non urgente
- ACTH (si possible)
- Ionogramme pour rechercher une hyponatrémie voire une hyperkaliémie
- Rénine et aldostérone plasmatique
- Test au synacthène en cas de résultat indéterminé/doute sur le diagnostic
- Dosage des anticorps anti-21 hydroxylase (si possible)
- Recherche d'un facteur déclenchant (sepsis par exemple)
- Scanner surrénalien pour éliminer d'autres étiologies (si précédent scanner datant > 3 mois)

Les seuils permettant de confirmer le diagnostic sont disponibles dans la recommandation de la SFE²¹. Notamment, un **cortisol à 8 h effondré (seuil habituellement retenu < 100 nmol/L ou**

²¹ Chanson *et al.*, Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire. MCED. Avril 2018, n° 93.

3,6 µg/dl, mais dépendant du laboratoire) permet d'affirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale sans test complémentaire.

Une cortisolémie basse nécessite un **avis spécialisé en endocrinologie** et un traitement substitutif par hydrocortisone sans attendre.

GESTION

En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë chez un patient traité par ICI

- **Réaliser en urgence un dosage du cortisol plasmatique**, quel que soit le moment de la journée, sans retarder l'initiation du traitement par hydrocortisone et si possible, **l'ACTH**, quelle que soit l'heure de la journée.
- **Administrer en urgence 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone** par injection IV, IM ou SC, sans attendre les résultats d'analyse de la cortisolémie, puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24 h avec hydratation (comme pour une insuffisance en ACTH non liée à un ICI).
- **Hospitaliser et adresser le patient à un endocrinologue en cas de diagnostic confirmé.**
- Après amélioration des symptômes cliniques et biologiques, poursuivre un relais par traitement oral avec 60 mg/jour d'hydrocortisone en 3 administrations, à réduire de manière progressive jusqu'à la dose physiologique de 15 à 30 mg/jour en 2 à 3 prises.
- À la différence de l'insuffisance surrénale secondaire due à une hypophysite, un traitement par **fludrocortisone** peut ensuite être associé à l'hydrocortisone, à raison de 50 µg/jour, à ajuster ultérieurement par un endocrinologue.
- **Rechercher une infection, un sepsis ou tout autre facteur de décompensation chez le patient.**

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Suspendre l'ICI dès qu'une insuffisance surrénale est diagnostiquée. L'ICI ne sera néanmoins pas définitivement contre-indiqué.
- Réintroduire l'ICI à la dose normale, s'il avait été arrêté, dès lors qu'un traitement hormonal substitutif a été instauré et que le patient est stabilisé cliniquement et biochimiquement (électrolytes sanguins).

SUIVI

Le patient doit être **suivi par un endocrinologue** et doit recevoir une éducation thérapeutique à la gestion de l'insuffisance corticotrope et au traitement associé. Une **carte d'urgence insuffisance surrénale**²², une **prescription d'hydrocortisone injectable** et éventuellement un **bracelet ou collier d'alerte** doivent lui être remis.

- L'insuffisance surrénale est permanente et nécessite un traitement substitutif à vie.
- Il est important que le patient et l'oncologue soient sensibilisés à l'ajustement de la dose d'hydrocortisone en cas d'urgence notamment en cas d'anesthésie, de chirurgie, de radiologie interventionnelle ou de maladie intercurrente.

²² Afin de se procurer les cartes d'insuffisance surrénale, s'adresser au Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse (CRMH HYPO) : hypo@ap-hm.fr.

3.4. Diabète de type I

De rares cas de diabète de type 1 à médiation immunitaire ont été décrits lors de traitements par ICI. Ils se présentent souvent, dans un premier temps, sous la forme fulminante d'une **acidocétose diabétique** pouvant être d'issue fatale si elle n'est pas détectée à temps.

Presque tous les patients présentant un diabète au cours du traitement par ICI devront faire l'objet d'une **insulinothérapie**.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP). Le groupe de travail indique que d'après les données de la littérature²³, la majorité des cas de diabète immuno-induit ont été associés à l'utilisation d'un anti-PD-1/PD-L1 (0,2 % à 4,86 %) ou d'une combinaison d'anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 (2 % à 3,37 %). L'incidence estimée lors d'une monothérapie par anti-CTLA-4 est de l'ordre de 0 à 0,52 %.

Délai d'apparition : Le délai médian d'apparition du diabète est de **5 mois** après l'initiation d'un traitement par anti-PD-1/PD-L1, mais il peut survenir à tout moment au cours du traitement.

PRÉVENTION

- Il est important d'éduquer les patients traités par ICI à la **reconnaissance des premiers signes du diabète** (syndrome polyurique-polydipsique, perte de poids) **ou de l'acidocétose diabétique** (vomissements, troubles digestifs) et de leur indiquer d'en informer leur médecin prescripteur, le cas échéant.

DIAGNOSTIC

De rares patients peuvent être asymptomatiques.

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Fatigue, nausées, vomissements, perte de poids, polyurie, polydipsie, douleur abdominale, +/- troubles visuels jusqu'à altération de la conscience/coma.
- Les symptômes d'une **acidocétose diabétique** peuvent inclure polyurie, polydipsie, faiblesse générale, vomissements, confusion, douleurs abdominales, peau sèche, sècheresse buccale, augmentation du rythme cardiaque et haleine fruitée.

Principaux diagnostics différentiels : insuffisance corticotrope, diabète insipide, progression de la pathologie oncologique.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- **En cas de symptômes évocateurs d'un diabète** : évaluer en urgence la glycémie et la cétonémie
- **En cas de résultats pathologiques, des examens complémentaires pourront être réalisés par un endocrinologue pour l'étiologie du diabète** :
 - hémoglobine glyquée (HbA1c) ;
 - peptide C (en 2^e intention) ;

²³ Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. Endocr Connect. 2020 Oct;9(10):R207-R228. doi: 10.1530/EC-20-0342.

- auto-anticorps anti-GAD dans un 1^{er} temps et, s'ils sont absents, anticorps anti-IA2 et anti-ZnT8 ;
- lipase pancréatique en cas de diabète fulminant ;
- cétonurie/cétonémie, calcul du trou anionique +/- pH sanguin.

GESTION

Les cas de diabètes qui surviennent sous ICI sont des diabètes de type 1 insulinoprive pour lesquels les antidiabétiques oraux ne sont pas efficaces.

- En cas d'apparition d'un syndrome polyurique-polydipsique, d'une perte de poids, d'une fatigue anormale ou de signes cliniques évoquant une acidocétose :
 - réaliser un contrôle immédiat de la glycémie ;
 - en cas de glycémie élevée, instaurer immédiatement un traitement par **insuline**.
- En cas de découverte de diabète ou d'acidocétose diabétique :
 - **suspendre le traitement par ICI** jusqu'à l'amélioration de l'état général et équilibre du diabète ;
 - **hospitaliser le patient en milieu spécialisé** pour injection IV d'insuline, hydratation et surveillance rapprochée du potassium sérique (gestion classique d'une acidocétose diabétique).
- L'utilisation de corticothérapie à haute dose n'est pas recommandée.
- Une fois le diabète diagnostiqué, la gestion et le suivi doivent être réalisés par une **équipe spécialisée** qui assurera l'éducation thérapeutique du patient au traitement du diabète.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- La survenue d'un diabète ne contre-indique pas l'ICI.
- Le traitement par ICI doit être suspendu en cas de découverte de diabète et d'acidocétose diabétique.
- S'il a été suspendu, le traitement par ICI peut être réintroduit dès amélioration de l'état général et équilibre du diabète.

SUIVI

- Le diabète est dans la grande majorité des cas **permanent** et nécessite un **traitement substitutif à vie par insuline**. Le médecin traitant doit en être informé.
- Le **suivi** des patients réalisé par un **spécialiste du diabète** est identique à celui d'un diabète de type 1 non lié à la prise d'ICI.

4. EFFETS INDÉSIRABLES PULMONAIRES

Les toxicités pulmonaires associées aux ICI sont un groupe hétérogène de maladies incluant la pneumopathie interstitielle qui est fréquente et d'autres entités plus rares telles que la bronchiolite ou la sarcoïdose immunomédiée.

Populations particulières

- L'initiation d'un ICI chez les patients ayant une pathologie respiratoire préexistante **doit être discutée avec un spécialiste.**

BILAN RESPIRATOIRE À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Mesure de la saturation en oxygène au repos.
- Tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste.
- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) incluant la détermination de la capacité de diffusion à envisager chez les patients à risque (ex. : maladie pulmonaire interstitielle à l'imagerie, BPCO, toxicité pulmonaire suspectée antérieurement liée au traitement).

4.1. Pneumopathies

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec les ICI.

La pneumopathie est définie comme une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire, généralement identifiée sur l'imagerie par tomodensitométrie.

Fréquence : fréquent à rare (RCP). Le taux de survenue d'une pneumopathie est significativement supérieur chez les patients traités par une combinaison d'ICI et le taux de résolution moindre comparé aux patients recevant une monothérapie.

Délai d'apparition : délai médian d'apparition de **2,5 mois après l'initiation de l'ICI**, mais peut survenir de façon plus précoce.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

Facteurs de risque de développer une pneumopathie induite par ICI :

- patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules ou un carcinome rénal (par rapport à ceux traités pour un mélanome) ;
- antécédents de radiothérapie thoracique à dose curative.

Terrain prédisposant à une mauvaise tolérance de la pneumopathie immuno-induite :

- présence d'anomalies pulmonaires interstitielles préexistantes ;
- antécédents d'asthme et de BPCO.

Prévention : il n'existe pas de mesures de prévention connues pour réduire l'incidence ou diminuer la gravité des pneumopathies immuno-induites par ICI.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Apparition ou aggravation d'une toux.
- Dyspnée et hypoxémie.
- Douleur thoracique.
- Et/ou fièvre.

Les patients atteints de pneumopathie peuvent également être asymptomatiques (grade 1) et présenter des images pulmonaires anormales détectables au scanner ou à la radiographie (ex. : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés).

Principaux diagnostics différentiels: pneumonie infectieuse (incluant infections atypiques, pneumocystose, tuberculose), lymphangite, progression tumorale, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, événements cardiaques (y compris insuffisance cardiaque, myocardite, infarctus aigu du myocarde et arythmies), carcinose pleurale.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic le plus rapidement possible sans retarder l'initiation du traitement

- Tomodensitométrie thoracique avec produit de contraste
- Endoscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire (si possible avant l'initiation de la corticothérapie) et analyses bactériologiques, virologiques et mycologiques (*Pneumocystis jirovecii*) afin d'exclure une infection concomitante +/- immunophénotypage si disponible
- Des EFR peuvent être indiquées pour évaluer la sévérité de l'atteinte
- Afin d'exclure une cause cardiaque (immuno-induite ou non), effectuer un dosage des troponines et NT-pro-BNP et un ECG (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68)

GESTION

Une apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement par ICI nécessitent un **bilan diagnostique** et l'orientation sans délai du patient vers une **consultation spécialisée en pneumologie** en cas de suspicion d'une pneumopathie médicamenteuse.

Le traitement par ICI doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes.

- **Pneumopathie de grade CTCAE 1 (asymptomatique) :**
 - envisager de suspendre ou retarder le traitement par ICI avec surveillance clinique ;
 - surveiller la survenue de symptômes tous les 2 ou 3 jours. En cas d'aggravation, traiter comme un grade 2 ou plus ;
 - des EFR peuvent être réalisées ;
 - une antibiothérapie et une corticothérapie d'épreuve ne sont pas recommandées.

- **Pneumopathie de grade CTCAE 2 (symptomatique) :**
 - **suspendre le traitement par ICI ;**
 - si possible et sans retarder l'initiation du traitement, réaliser une endoscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire ;
 - initier une corticothérapie orale par **prednisone 1 mg/kg/jour** avec réduction progressive ≥ 4 à 6 semaines après amélioration des symptômes ;
 - envisager l'initiation d'une **antibiothérapie empirique à large spectre** si une cause infectieuse n'a pas été totalement exclue ;
 - informer le patient sur les signes d'alerte devant l'amener à consulter : fièvre ou majoration de symptômes respiratoires ;
 - effectuer une surveillance clinique rapprochée.

Une élévation de la CRP, des neutrophiles ou la survenue d'une fièvre n'excluent pas formellement une pneumopathie liée à l'immunothérapie.

- **Pneumopathie de grade CTCAE 3 et 4 (symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne/nécessitant une oxygénothérapie) :**
 - **l'arrêt définitif de l'immunothérapie doit être envisagé ;**
 - **hospitaliser le patient en milieu spécialisé ;**
 - si l'état clinique du patient le permet et sans retarder l'initiation du traitement, réaliser une endoscopie bronchique et un lavage bronchiolo-alvéolaire ;
 - initier une corticothérapie IV par **méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour ou bolus** avec réduction progressive ≥ 6 semaines après amélioration des symptômes. Envisager une augmentation de la dose et une ventilation en concertation avec un expert ;
 - envisager l'initiation d'une **antibiothérapie empirique à large spectre** si une cause infectieuse n'a pas été totalement exclue.
- Si pas d'amélioration dans les 48 à 72 h ou si symptômes engageant le pronostic vital, envisager **l'ajout d'un autre immunosuppresseur en milieu spécialisé** et refaire le point sur les diagnostics différentiels (infectieux, thromboembolique et cardiaques).

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- À l'issue d'une pneumopathie de grade CTCAE 1 progressive ayant nécessité une suspension du traitement par ICI, une reprise de l'immunothérapie est possible. Les EFR peuvent être utilisés pour aider à la décision.
- Une **réintroduction** du traitement par ICI après une pneumopathie de grade CTCAE > 2 doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP. Les patients concernés doivent être suivis de façon plus rapprochée en consultation. Les EFR peuvent être utilisés pour aider à la décision.
- En cas de réintroduction de l'ICI, un suivi rapproché par scanner thoracique sans produit de contraste est à proposer à 6-8 semaines.

SUIVI

- Une récurrence de la pneumopathie après l'amélioration des symptômes est possible chez les patients indépendamment de la reprise du traitement par ICI.
- Le suivi (clinique, tomodensitométrie et fonctionnel) doit être prolongé et réalisé **en concertation avec un pneumologue**.

4.2. Inflammation granulomateuse de type sarcoïdose

Des réactions granulomateuses de type sarcoïdose, notamment des opacités micronodulaires sous-pleurales et une lymphadénopathie hilare, ont été associées aux ICI. La sarcoïdose peut atteindre un certain nombre de localisations, le plus souvent les ganglions lymphatiques, les poumons et la peau.

Avec des présentations cliniques variables, les cliniciens doivent être conscients de la possibilité de telles réactions pulmonaires d'origine immunitaire, car elles peuvent être interprétées à tort à l'imagerie comme un échec thérapeutique ou une progression tumorale.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP).

Délai d'apparition : environ **9 mois** après l'initiation du traitement par ICI.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Les manifestations cliniques sont diverses et souvent spécifiques au patient et peuvent inclure de la toux, une respiration sifflante, de la fatigue, des douleurs thoraciques. Dans certains cas, il n'y a aucun symptôme.

Principaux diagnostics différentiels : progression tumorale

Examens à réaliser en milieu spécialisé pour poser le diagnostic : biopsies

GESTION

- Les réactions de type sarcoïdose sont à gérer **en milieu spécialisé**.
- Habituellement, les formes asymptomatiques sans atteinte sévère ne nécessitent pas de corticothérapie et permettent la reprise du traitement.

5. EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES

Le traitement par ICI peut être associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique incluant des cas d'hépatite sévère.

Délai d'apparition : les toxicités hépatiques se manifestent généralement **1 à 15 semaines** après l'initiation du traitement par ICI, bien que, comme pour tout EI immunomédié, elles peuvent survenir après des mois ou des années.

BILAN DE LA FONCTION HÉPATIQUE À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl transférase (GGT), phosphatase alcaline (PAL) et bilirubine libre, totale et conjuguée.
- Rechercher à l'interrogatoire des facteurs d'hépatopathie chronique et évaluer la consommation d'alcool du patient.

5.1. Hépatite

Lors d'un traitement par ICI, l'hépatite médicamenteuse est souvent asymptomatique et se manifeste généralement par une élévation des taux sériques d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de gamma-glutamyl transférase et/ou de phosphatase alcaline.

Les hépatites sont plus fréquemment observées en cas d'association d'un traitement anti-PD-1/PD-L1 à un anti-CTLA-4, comparé à une monothérapie.

Il convient de noter que l'élévation des ALAT/ASAT peut avoir une origine musculaire et être le signe d'une éventuelle myosite/myocardite, ce qui justifie la mesure de la créatine phosphokinase (CPK) pour identifier ces troubles.

Fréquence : fréquent à peu fréquent (RCP)

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Le plus souvent asymptomatique ou peut se manifester par de la fièvre, un malaise, un inconfort abdominal, un ictère et une anorexie.
- Élévation des transaminases.

Principaux diagnostics différentiels : infection virale, progression tumorale, autre toxicité médicamenteuse (incluant phytothérapie et compléments alimentaires), alcool, stéatohépatite métabolique.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Avant chaque administration de l'ICI : évaluation de la fonction hépatique incluant ASAT, ALAT, GGT et PAL et la bilirubine libre, totale et conjuguée

- **En cas d'hépatite de grade CTCAE 2 :** ajouter l'évaluation du ratio temps de prothrombine/INR (PT/INR), la recherche des hépatites auto-immunes (anticorps antinucléaire – ANA, anticorps anti-mitochondries – AMA, anticorps anti-LKM, et anticorps anti-muscles lisses – ASMA), dosage pondéral des immunoglobulines G/A/M et la recherche des hépatites virales via sérologie EBV, CMV, VZV, HSV, parvovirus B19, VHA (IgM), VHB, VHC et VHE (+ PCR pour la VHE)
- **En cas d'hépatite de grade CTCAE 3 :** réaliser une imagerie abdominale (échographie au minimum) et **discuter une biopsie hépatique en milieu spécialisé** (mais ne doit pas retarder la mise en place du traitement)
- **En cas d'élévation isolée des transaminases (notamment élévation préférentielle des ASAT) :** envisager une évaluation des CPK pour éliminer une étiologie musculaire

GESTION

La gestion des hépatites est fonction de leur gravité qui dépend de l'importance de la cytolyse, de la cinétique et/ou de la présence de signes d'insuffisance hépatique.

- **Hépatite avec élévation des transaminases de grade CTCAE 1**
(ASAT ou ALAT > limite supérieure de la normale – LSN à $3,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale ou bilirubine totale > LSN à $3,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale) :
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - réévaluer les tests hépatiques toutes les 1 à 2 semaines ;
 - éviter tout autre médicament hépatotoxique (rechercher la prise de paracétamol, compléments alimentaires ou autre automédication et la consommation d'alcool).
- **Hépatite avec élévation des transaminases de grade CTCAE 2**
(ASAT ou ALAT > $3,0 - 5,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale ou bilirubine totale > $1,5$ à $3,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale) :
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - initier une corticothérapie orale par **prednisone 0,5 mg/kg** à augmenter à **1 mg/kg si pas d'amélioration après 5 jours** puis réduction progressive pendant 4 à 6 semaines après le rétablissement des valeurs hépatiques à un grade ≤ 1 ;
 - si le taux d'enzymes hépatiques ne s'améliore pas au bout de 3 à 7 jours malgré le traitement par corticoïde, traiter comme un grade 3 ;
 - **la consultation d'un hépatologue** peut s'envisager dès un grade 2.
- **Hépatite avec élévation des transaminases de grade CTCAE ≥ 3 :**
(ASAT ou ALAT > $5,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale ou bilirubine > $3,0 \times$ LSN ou valeur de base si valeur de base anormale) :
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - **hospitaliser le patient en service d'hépatologie en cas de signe de sévérité hépatique** (diminution du taux de prothrombine, augmentation de la bilirubine) ;
 - initier une corticothérapie orale ou IV par **méthylprednisolone 1 à 1,5 mg/kg/jour** puis réduction progressive pendant 4 à 6 semaines après le rétablissement des valeurs hépatiques à un grade ≤ 1 ;
 - réévaluer les tests hépatiques de façon rapprochée.

- **Hépatite réfractaire aux corticoïdes :**
 - **après discussion avec un hépatologue**, envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur, notamment le mycophénolate mofétil (hors AMM).

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- **Suspendre** le traitement par ICI en cas d'hépatite de **grade CTCAE ≥ 2** .
- Une **réintroduction** du traitement par ICI après une hépatite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

SUIVI

- Évaluation de la fonction hépatique après une hépatite :
 - hebdomadaire jusqu'à normalisation biologique ;
 - avant chaque perfusion de l'ICI, en cas de reprise du traitement (rythme habituel) ;
 - au bout de 3 mois si arrêt définitif du traitement par ICI.

5.2. Cholangite

La cholangite est une toxicité hépatobiliaire plus rarement associée aux ICI que l'hépatite.

La majorité des cas de cholangites survenant sous immunothérapie sont observés chez les patients porteurs de prothèses biliaires et ne sont pas d'étiologie à médiation immunitaire.

Fréquence : rare (RCP)

Délai d'apparition : peut survenir plus tardivement que les hépatites, la majorité des cas intervenant **entre 3 et 9 mois** après l'initiation du traitement par ICI.

DIAGNOSTIC

Cet EI est généralement de présentation **asymptomatique** et mis en évidence à la biologie.

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Rarement présence de fièvre, douleur, prurit, fatigue, ictère, nausées, vomissements.
- À évoquer à la biologie devant une hépatite cholestatique : augmentation des GGT, PAL ou bilirubine.

Principaux diagnostics différentiels : lithiase, obstacle biliaire, cholécystite classique, compression tumorale des voies biliaires, cholestase médicamenteuse (notamment au cours d'une polyarthrite immuno-induite).

- En cas de suspicion de cholangite immunomédiée, un **avis hépato-gastro-entérologique** doit être pris pour éliminer les diagnostics différentiels.

Examens à réaliser

- **Avant chaque administration de l'ICI** : évaluation de la fonction hépatique incluant ASAT, ALAT, GGT et PAL et bilirubine libre, totale et conjuguée
- **En cas d'élévation des PAL > 5N et/ou élévation de la bilirubine > N** :
 - ratio PT/INR ;
 - recherche des hépatites auto-immunes (anticorps anti-LKM, ANA, AMA, ASMA) ;
 - dosage pondéral des immunoglobulines G/A/M ;
 - recherche des hépatites virales via sérologie EBV, CMV, VZV, HSV, parvovirus, B19, VHA (IgM), VHB, VHC et VHE (+ PCR pour la VHE).
- **réaliser une imagerie abdominale** (échographie en 1^{re} intention et bili-IRM nécessaire si échographie non contributive)
- **discuter en milieu spécialisé** du dosage pondéral des immunoglobulines G4 et de la biopsie hépatique (mais ne doit pas retarder la mise en place du traitement)

Une élévation isolée des GGT n'est pas spécifique d'une toxicité médicamenteuse.

GESTION

- En cas d'élévation des PAL > 5N et/ou élévation de la bilirubine suspectée comme étant en lien avec l'ICI : **suspendre le traitement et réaliser le bilan hépatique.**
- Une fois le diagnostic de cholangite retenu :
 - débuter un traitement par **acide ursodésoxycholique 10 à 15 mg/kg** seul ou en association avec une corticothérapie par **prednisone/budésonide** ;
 - réaliser une **surveillance biologique hebdomadaire** jusqu'à récupération clinique et biologique.

RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas d'arrêt, une **réintroduction** du traitement par ICI après une cholangite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.

SUIVI

- En cas de signes de cholangite sclérosante, un **suiti par imagerie** est réalisé par le spécialiste, car il existe un risque d'évolution vers une cirrhose biliaire secondaire.

6. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS

Les EI digestifs sont parmi les EI les plus fréquents des ICI. Ils sont plus fréquents chez les patients traités par une combinaison d'ICI (anti-CTL-4 et anti-PD-1/PD-L1) comparés aux patients traités par une monothérapie.

On distingue les entérocolites qui atteignent le côlon et/ou l'intestin grêle et présentent des lésions invasives (érosions, ulcérations), les colites microscopiques indemnes de lésions endoscopiques significatives en dehors de plages d'érythème, les EI gastroduodénaux affectant le tube digestif haut et les EI pancréatiques. Les entérocolites sont les EI digestifs les plus fréquents et peuvent être associés à une augmentation de la morbidité.

Populations particulières

- Des recommandations sur l'utilisation des ICI chez les **patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)** sont disponibles sur le site du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID)²⁴.

6.1. Entérocolite et colite microscopique

Les **entérocolites** consistent en une inflammation du côlon et/ou de l'intestin grêle et se caractérisent par des lésions invasives (érosions, ulcérations) qui peuvent faire évoquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Elles sont responsables d'une diarrhée et, de façon variable, de symptômes de colite invasive (douleurs abdominales, rectorragies...) et systémiques (fièvre, déshydratation, insuffisance rénale, hypokaliémie). Les entérocolites peuvent évoluer vers des formes sévères (mégacôlon toxique, hémorragie digestive, abcès intra-abdominal, perforation intestinale) qui peuvent être létales, notamment en cas de retard de diagnostic.

Les **colites microscopiques** sont une entité distincte qui provoque une diarrhée aqueuse chronique chez les patients traités par ICI. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie.

Il en existe deux formes :

- la colite lymphocytaire caractérisée par une augmentation de la lymphocytose ;
- la colite collagène, plus rare, définie par un épaississement de la membrane collagène sous-épithéliale.

Fréquence : fréquent à peu fréquent (RCP). Le groupe de travail indique que :

- l'incidence des entérocolites est de 8 % avec les anti-CTLA-4, de 1 % avec les anti-PD-1 et de 16 % avec la combinaison des deux ;
- la diarrhée qu'elle soit ou non associée à des lésions invasives d'entérocolite atteint plus de 2/3 des patients traités par anti-CTLA-4 avec ou sans anti-PD-1/PD-L1 et jusqu'à 19 % des patients traités par anti-PD1/PD-L1 ;

²⁴ <https://www.getaid.org/recommandations/utilisation-des-inhibiteurs-de-check-point-chez-les-patients-atteints-de-mici>

- les incidences des entérocolites et des colites microscopiques sont poolées dans l'ensemble des études réalisées, ne permettant pas d'obtenir des données épidémiologiques spécifiques.

Délai d'apparition : les entérocolites surviennent après un délai médian de **1 mois** en cas d'association anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1 et de **2 à 4 mois** pour les anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie. Elles peuvent aussi survenir ou récidiver à tout moment, y compris plusieurs mois après l'arrêt du traitement par ICI.

Il est nécessaire d'éliminer de façon systématique une infection digestive notamment à *Clostridioïdes difficile* et à d'autres pathogènes intestinaux (bactéries entéro-invasives et cytomégalovirus notamment).

En cas d'immunothérapie seule, toute diarrhée sévère ou durant plus de 48 h doit être suspecte. Chez les patients traités par une association d'immunothérapie et de chimiothérapie, l'apparition d'une diarrhée entre 2 cures est courante et à évaluer en fonction de la thérapie en cours.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

Facteurs de risque de développer une entérocolite

- MICI préexistante
- Facteur de risque possible : prise d'AINS.

Mesures préventives

- Éviter la prise d'AINS et d'antibiotiques chez les patients traités par ICI en dehors d'indication formelle sans alternative thérapeutique.
- Informer les patients sur les signes cliniques devant l'amener à consulter (persistance des symptômes malgré un traitement symptomatique et/ou apparition de signes de gravité tels que fièvre, rectorragie, douleurs abdominales).

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- **Entérocolite :**
 - diarrhée et douleurs abdominales (symptômes caractéristiques) ;
 - rectorragies ;
 - fièvre ;
 - signes de déshydratation ;
 - parfois, nausées et vomissements.
- **Colite microscopique :**
 - diarrhée profuse de mécanisme sécrétoire qui peut s'associer à une déshydratation, une hypokaliémie voire une insuffisance rénale fonctionnelle ;
 - les symptômes de colite (douleurs abdominales, rectorragies) et le retentissement systémique (fièvre, syndrome inflammatoire biologique) sont absents ;

- l'aspect endoscopique de la colite microscopique immunomédiée est généralement normal ou limité à un léger érythème ou un aspect congestif.

La **présence de sang dans les selles et/ou de fièvre** doit inciter à effectuer un bilan à la recherche d'autres causes d'hémorragies gastro-intestinales, notamment un ulcère gastroduodéal ou une origine maligne.

Principaux diagnostics différentiels: infections (pathogènes intestinaux conventionnels tels que *Clostridioïdes difficile*, cytomégalovirus, etc.), diverticulite, métastases intestinales (en particulier mélanome et CBNPC), hyperthyroïdie immunomédiée, décompensation d'une MICI associée ou d'une autre entéropathie sous-jacente.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic en cas de survenue de symptômes gastro-intestinaux

- Hémogramme, ionogramme sanguin, créatinine, CRP, albumine sérique, TSH sanguine
- Coproculture pour exclure une étiologie infectieuse (entéropathogènes conventionnels et notamment *Salmonella spp*, *Yersinia spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*) ;
- Recherche spécifique de toxine de *Clostridioïdes difficile*
- Recherche microbiologique spécifique ciblée selon le contexte clinique (voyage dans une zone d'endémie parasitaire)
- Endoscopie digestive recommandée à partir de symptômes de grade CTCAE ≥ 2 (rectosigmoïdoscopie au minimum et si réalisation d'une iléocoloscopie sous anesthésie générale, une endoscopie digestive haute peut être réalisée compte tenu d'une fréquence probablement sous-évaluée des atteintes digestives hautes²⁵)
- Scanner abdominal/pelvien à envisager en cas de suspicion de complications (mégacôlon toxique, abcès ou perforation intestinale)
- Chez les patients cortico-résistants après avis spécialisé : recherche PCR du CMV sur sang total et recherche de réplication du CMV sur biopsies coliques (immunohistochimie ou PCR).
- Si besoin, réaliser un bilan pré-anti-TNF (sérologies VIH, VHB, VHC, recherche d'infection latente de tuberculose par tests IGRA – *Interferon Gamma Release Assays*).
- La réalisation d'un scanner abdomino/pelvien n'est pas recommandée pour le diagnostic d'entérocôlite du fait du manque de sensibilité, mais peut avoir un intérêt pour éliminer une complication.

²⁵ Breteau C, et al. Serious immune-related upper gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: a multicenter case series. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec;38(12):2104-2110.

GESTION

Principes généraux

- Assurer une rééquilibration hydroélectrolytique (hydratation, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, urée, créatinine...) par voie orale si possible et par voie parentérale si nécessaire.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient.
- Mettre en place un traitement symptomatique en préconisant un **régime pauvre en résidus et sans lactose** et en utilisant des **antisécétrétoires** (racécadotril essentiellement) et un **ralentisseur du transit** (lopéramide essentiellement). L'utilisation du lopéramide est néanmoins contre-indiquée pour les grades ≥ 3 ou en cas de signes de gravité (fièvre, rectorragies, CRP > 30 mg/L).
- Arrêter les médicaments pouvant avoir un effet délétère (AINS et antibiotiques notamment) ou pouvant être à l'origine de la diarrhée.
- En cas de forme sévère, la mise en route du traitement ne doit pas être retardée par l'attente des résultats des examens.
- En cas de résurgence de symptômes de diarrhée ou colite après la diminution de la corticothérapie, les patients doivent être traités de la même manière que le premier épisode symptomatique.

Tableau 4. Gestion de l'entérocologie selon le grade CTCAE

Grade CTCAE	Conduite à tenir
Diarrhée ou entérocologie de grade 1	• Le traitement par ICI peut être poursuivi avec surveillance étroite des symptômes tous les 3 jours ou plus. • Initier un traitement symptomatique (antispasmodiques + lopéramide + racécadotril) + réhydratation et régime pauvre en résidus et en lactose.
Diarrhée ou entérocologie de grade 2 Ou persistance d'un grade 1 > 15 jours malgré un traitement symptomatique bien conduit	• Suspendre le traitement par ICI. • Initier ou poursuivre le traitement symptomatique du grade 1 + réhydratation et régime pauvre en résidus et en lactose. • Initier une corticothérapie orale par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour ou budésonide 9 mg/jour. • Discuter avec un gastroentérologue de la possibilité d'un bilan endoscopique par rectosigmoïdoscopie ou coloscopie + biopsie sans retarder l'initiation du traitement.
Diarrhée ou entérocologie de grade ≥ 3 ou persistance d'un grade 2	• Suspendre le traitement par ICI. • Hospitaliser le patient. • Initier un traitement symptomatique (antispasmodiques + racécadotril <u>sans</u> lopéramide) + réhydratation et régime pauvre en résidus et en lactose. • Initier une corticothérapie IV par méthylprednisolone 1 à 1,5 mg/kg/jour puis, lorsque les symptômes s'améliorent, faire le relais avec une corticothérapie orale. • Réévaluer l'efficacité de la corticothérapie IV entre J3 et J5 et en l'absence d'amélioration, envisager un traitement médical de 2^e ligne en milieu spécialisé. • Réaliser avec un gastroentérologue un bilan endoscopique par rectosigmoïdoscopie ou coloscopie + biopsie sans retarder l'initiation du traitement.

En cas de colite réfractaire à la corticothérapie, un avis spécialisé est nécessaire pour :

- exclure d'autres causes (infection à CMV ou réactivation du CMV évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, autre étiologie virale, bactérienne ou parasitaire) ;
- discuter l'initiation d'un autre agent immunosuppresseur : les traitements par infliximab et vedolizumab ont été rapportés dans la littérature (hors AMM). L'utilisation d'autres alternatives telles que la ciclosporine, l'ustekinumab et le tofacitinib (hors AMM) ont également été rapportés de façon moindre.
- envisager systématiquement le recours à une **colectomie subtotale de sauvetage**. Une entérocolite sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

En cas de suspicion de perforation gastro-intestinale, complication potentielle d'une colite, **adresser immédiatement le patient à un chirurgien**. Le traitement par ICI devra être définitivement arrêté.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Le traitement par ICI doit être suspendu en cas de colite de grade ≥ 2 .
- Une **réintroduction** du traitement par ICI après une entérocolite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

SUIVI

- Une **coloscopie répétée** peut être envisagée en cas de grade ≥ 2 pour le suivi de l'EI afin de documenter une rémission complète, surtout s'il y a un projet de reprise de l'ICI.
- Le dosage de la calprotectine fécale peut également être proposé. Le seuil de calprotectine fécale permettant de statuer sur une cicatrisation muqueuse complète n'a pas été étudié dans cette indication ; un seuil $< 250 \mu\text{g/g}$ peut néanmoins être proposé de façon empirique²⁶.
- Les diverses toxicités des ICI peuvent induire des complications nutritionnelles chez le patient qui seront à gérer et surveiller y compris après l'arrêt de l'immunothérapie.

6.2. Atteinte du tractus digestif haut (œsogastroduodénal)

Les lésions du tractus gastro-intestinal supérieur immunomédiées sont relativement rares et peuvent concerner la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac et le duodénum. L'inflammation du tube digestif supérieur est souvent légère et inégale et peut être isolée ou associée à une entérocolite dans 50 % des cas.

Fréquence : le groupe de travail indique qu'il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques, seulement des séries de cas.

²⁶ Zou F, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. J Immunother Cancer. 2021 Jan;9(1):e002058. doi: 10.1136/jitc-2020-002058. Erratum in: J Immunother Cancer. 2021 Mar;9(3):1.

Délai d'apparition : d'après une série récente de 40 patients, le délai médian d'apparition des atteintes du tractus digestif haut était de **3 mois** après l'initiation de l'ICI²⁷.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Nausées/vomissements
- Dysphagie
- Odynophagie
- Hématémèse ou melæna
- Douleurs abdominales

Examen à réaliser pour poser le diagnostic : fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies gastriques et duodénales.

Principaux diagnostics différentiels : maladie ulcéreuse gastroduodénale, œsophagite peptique, œsophagite infectieuse (HSV, CMV, *Candida albicans*), maladie de Biermer, métastases gastroduodénales notamment en cas de mélanome malin.

GESTION

- Les formes sévères avec ulcérations gastriques profondes peuvent nécessiter des corticoïdes ou d'autres traitements similaires à ce qui est indiqué dans la partie 6.1 sur les entérocolites, page 51.

6.3. Pancréatite aiguë

Le traitement par ICI peut entraîner une élévation du taux de lipase de façon asymptomatique, mais le diagnostic de pancréatite aiguë liée à un ICI est rare. Le cas échéant, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion des autres causes.

Cet EI est davantage observé en cas de combinaison d'ICI anti-PD-1/PD-L1 et d'anti-CTLA-4 comparé à une monothérapie. Il est souvent associé à d'autres EI immunomédiés tels que l'entérocolite et l'hépatite.

Fréquence : le groupe de travail indique qu'une élévation de la lipase peut s'observer chez environ 2 % des patients traités par ICI. Une pancréatite radiologique est observée chez les patients présentant une élévation de la lipase dans 15-20 % des cas²⁸.

Délai d'apparition : le groupe de travail indique que la toxicité pancréatique des ICI est fréquemment associée à une entérocolite et/ou une hépatite. Les délais d'apparition sont similaires à ceux observés pour ces entités.

²⁷ Bresteau C, et al. Serious immune-related upper gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: a multicenter case series. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec;38(12):2104-2110. 9

²⁸ Townsend MJ, et al. Pancreatitis and Hyperlipasemia in the Setting of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Aug;21(8):831-840.e3.

BILAN PANCRÉATIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Dosage de la lipase (optionnel)

Il ne paraît pas justifié de suivre de façon systématique les dosages de la lipase sérique, son caractère prédictif n'étant pas démontré sur la survenue d'une pancréatite aiguë. D'éventuelles élévations isolées pourraient en conséquence amener à une interruption inappropriée du traitement par ICI.

DIAGNOSTIC

- Le diagnostic clinique de pancréatite nécessite la présence d'au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes :
 - lipase > 3 fois la LSN ;
 - douleurs épigastriques évoquant une pancréatite ;
 - scanner abdominal injecté montrant la présence d'une pancréatite aiguë (œdème de la glande pancréatique, nécrose pancréatique, anomalie de la prise de contraste...).

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- Augmentation de la lipasémie

Principaux diagnostics différentiels : métastases pancréatiques ou pancréatite due à une autre cause (consommation d'alcool, calculs biliaires, hypertriglycéridémie, autres médicaments).

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Lipase sérique
- Tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste
- IRM pancréatique avec Wirsung-IRM
- Dosage des IgG4 plasmatiques

GESTION

Élévation asymptomatique de la lipase pancréatique

- **Le traitement par ICI peut être poursuivi.**
- Surveiller la survenue de signes de pancréatite :
 - surveillance biologique ;
 - surveillance clinique : informer le patient des symptômes devant l'amener à consulter tels que douleurs abdominales, vomissements ;
 - surveillance par les examens d'imagerie prévus pour la prise en soin du cancer.
- En cas d'élévation isolée de la lipase > 3 fois la normale, un avis auprès d'un gastroentérologue et un scanner abdominal sont recommandés. L'arrêt de l'ICI sera discuté en fonction des résultats d'examen.

Pancréatite aiguë

- En cas d'apparition de symptômes de pancréatite :
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - **prendre un avis auprès d'un gastroentérologue** avec réalisation d'examens pour assurer l'instauration précoce de mesures appropriées ;
 - repos digestif en dehors de la prise d'eau.
- **La gestion d'une pancréatite aiguë doit être réalisée par un gastroentérologue** et comprend l'hospitalisation du patient, la réanimation volémique intraveineuse et la gestion de la douleur. La mise en place d'une corticothérapie peut être discutée.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- **Suspendre** le traitement par ICI en cas de pancréatite symptomatique.
- Une **réintroduction** du traitement par ICI après une pancréatite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.

7. EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX

La **néphrite tubulo-interstitielle aiguë** est la pathologie rénale la plus fréquemment observée chez les patients traités par ICI (plus de 90 % des cas). Il s'agit d'une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale pouvant aboutir à une IRA. Les glomérulonéphrites représentent moins de 10 % des insuffisances rénales liées aux ICI^{29,30}.

Bien que rare, une microangiopathie thrombotique (MAT) doit être considérée devant l'apparition d'une anémie hémolytique associée à une insuffisance rénale (voir la partie 12 sur les effets indésirables hématologiques dysimmunitaires, page 85).

Fréquence : le groupe de travail indique que d'après les données de la littérature, les IRA associées aux ICI surviennent chez 2 à 5 % des patients^{14,15,31}. Comme pour d'autres EI, les dysfonctions rénales surviennent davantage chez les patients recevant une thérapie combinant anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4.

Délai d'apparition : délai médian de 3 à 4 mois après l'initiation de l'ICI.

Le groupe de travail alerte sur le rôle iatrogène des médicaments IPP qui peuvent augmenter le risque d'insuffisance rénale chez les patients sous ICI³². Leur indication doit être réévaluée avant l'initiation de l'immunothérapie.

Populations particulières

- Le traitement par ICI est possible chez les patients présentant une pathologie rénale chronique préexistante ou une insuffisance rénale initiale d'origine non immunitaire (par exemple : réduction néphronique).
- Pour les patients souffrant d'une pathologie auto-immune préexistante, se référer au paragraphe relatif aux populations particulières dans la partie 1.1 Informations générales, page 12.
- Les patients ayant reçu une allogreffe rénale ont un risque élevé de rejet du rein greffé et de dialyse. Ils peuvent néanmoins être traités par ICI après avoir été informés des risques associés (voir le paragraphe relatif aux populations particulières dans la partie 1.1. « Informations générales », page 13).

²⁹ Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Med.* 2021 Oct 8;3(6):1074-1081.

³⁰ Cortazar FB et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Feb;31(2):435-446.

³¹ Lumlertgul N, et al. Acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a retrospective real-world study. *Eur J Cancer.* 2023 Sep;191:112967..

³² Miao J, Herrmann SM. Immune checkpoint inhibitors and their interaction with proton pump inhibitors-related interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2023 May 15;16(11):1834-1844.

BILAN DE LA FONCTION RÉNALE À RÉALISER AVANT L'INITIATION ET AU COURS DU TRAITEMENT PAR ICI

- La **créatininémie** et/ou le **DFG** doivent être évalués avant le traitement et surveillés avant chaque perfusion d'ICI.
- Avant l'initiation de l'ICI, il est recommandé de réaliser un **ionogramme**, un **ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon** et un **ECBU** chez tous les patients.
- **Un bilan spécialisé peut être réalisé** selon les antécédents du patient.
- **Un avis spécialisé** est recommandé en cas d'anomalie du bilan initial.
- Un **suivi mensuel** de la fonction rénale est souhaitable les 6 premiers mois suivant l'arrêt de l'immunothérapie.

FACTEURS DE RISQUE

- **L'utilisation d'ICI de façon concomitante avec un IPP ou avec un AINS** est un facteur de risque de développer une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Cette IRA peut être aggravée par l'utilisation d'IEC/d'ARA II. **L'indication des IPP doit être réévaluée avant l'initiation de l'immunothérapie, de même que la consommation chronique d'AINS.**

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- La grande majorité des atteintes néphrologiques sont asymptomatiques.
- Dans certains cas très sévères, les symptômes suivants peuvent être retrouvés : fatigue majeure, perte d'appétit, nausées, vomissement, rétention hydrique (œdème), hypertension artérielle.

Principaux diagnostics différentiels : IRA secondaire à une obstruction (ex. : compression d'origine tumorale) ou à une cause fonctionnelle (hypovolémie par exemple due à une perte de poids ou prise de diurétiques) ou à la prise d'autres médicaments à potentiel néphrotoxique (ex. : sels de platine, anti-VEGF, produit de contraste) ou plus rarement à un syndrome de lyse tumorale en réponse au traitement.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- En première intention :
 - analyse urinaire : bandelette urinaire, ionogramme urinaire (Na-K-Cl), urée urinaire, ECBU, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire + EPU ou % d'albumine urinaire si Pu/Cu > 0,5 g/g (ou 50 mg/mmol) ;
 - analyse sanguine : créatinine (éventuellement cystatine C chez les patients dénutris), urée, ionogramme (Na-K-Cl-bicarbonates), calcium, phosphore, magnésium, CRP, TSH, hémogramme ;
 - imagerie rénale : échographie, scanner abdomino-pelvien non injecté ou TEP-scan³³.

³³ Gupta S, et al. F18-FDG PET imaging as a diagnostic tool for immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. J Clin Invest. 2024 Aug 8:e182275.

- Selon le contexte et l'orientation étiologique, les examens suivants peuvent être réalisés :
 - EPP, C3, C4, CH50, LDH, haptoglobine, schizocytes ;
 - VIH, VHB, VHC à compléter selon la présentation clinique ;
 - Selon l'orientation étiologique : FAN, ENA, anti-ADN natifs, ANCA.
- **Après avis spécialisé** : biopsie rénale à considérer au cas par cas pour confirmer le diagnostic et avant l'initiation de la corticothérapie.

GESTION

- **En cas d'IRA de stade KDIGO 1** (hausse de la créatinine $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ en 48 h) **ou d'augmentation de la créatinine de grade CTCAE 1** ($>$ à LSN et jusqu'à $1,5 \times$ la LSN) :
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - réaliser une échographie vésico-rénale pour éliminer une cause obstructive ;
 - rechercher et arrêter les éventuels autres médicaments néphrotoxiques pris par le patient (ex. : AINS, IPP, certains antibiotiques) ;
 - répéter la mesure de la créatinémie après 72 h ;
 - en cas d'aggravation, traiter comme un grade ≥ 2 .
- **En cas d'IRA de stade KDIGO ≥ 2** (hausse de la créatinine > 2 fois la valeur de base) **ou d'augmentation de la créatinine de grade CTCAE ≥ 2** ($> 1,5$ fois la valeur de base ou LSN) :
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - **un avis néphrologique rapide est recommandé** :
 - une corticothérapie d'épreuve est déconseillée sans avis néphrologique préalable,
 - la biopsie doit être systématiquement discutée avant l'initiation de la corticothérapie,
 - la corticothérapie comprendra habituellement **1 mg/kg/jour de prednisone** avec une décroissance progressive sur 6 à 8 semaines,
 - en l'absence de risque gastrique identifié, la corticothérapie devra être menée sans traitement par IPP.
- Pour les **cas réfractaires à la corticothérapie**, une deuxième biopsie rénale pourra être réalisée **en milieu spécialisé** et statuera sur l'intérêt d'une poursuite de la corticothérapie ou l'ajout d'un immunosuppresseur de seconde ligne afin de ne pas surtraiter des formes non inflammatoires et préserver la réponse de l'immunothérapie.
- La majorité des patients répond à la corticothérapie, cependant, une dysfonction rénale peut persister malgré le traitement instauré.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- **Suspendre** le traitement par ICI en cas **d'augmentation de la créatinine de grade CTCAE $\geq$ 2 ou IRA de stade KDIGO $\geq$ 2.**
- En cas d'arrêt, une **réintroduction** du traitement par ICI après une toxicité rénale doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.
- Une corticothérapie systématique n'est pas recommandée lors de la réintroduction.

SUIVI

- Chez tous les patients ayant terminé leur traitement par ICI, un **bilan rénal mensuel** est souhaitable au cours des 6 premiers mois suivant l'arrêt de l'immunothérapie.
- Chez les patients ayant développé une IRA sous immunothérapie et chez qui le traitement par ICI a été réintroduit :
 - renforcer le suivi biologique ;
 - éviter si possible l'ajout de nouveaux médicaments néphrotoxiques (IPP, AINS) ;
 - favoriser les examens d'imagerie non injectés.

8. EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

Les EI musculosquelettiques sont observés chez environ 5 à 10 % des patients atteints d'un cancer recevant un ICI. L'arthralgie et la myalgie sont les EI musculosquelettiques les plus rapportés dans les essais cliniques, mais ceux-ci sont non spécifiques et multifactoriels pouvant notamment être liés au cancer et aux traitements concomitants. Le groupe de travail n'a pas souhaité utiliser la classification CTCAE, car jugée mal adaptée pour refléter le retentissement des EI musculosquelettiques.

Les ICI sont aussi associés à un certain nombre de maladies rhumatismales systémiques parmi lesquelles les arthrites inflammatoires et la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) sont les deux principales présentations cliniques rencontrées. Une **myotoxicité**, bien que rare, peut survenir et mettre en jeu le pronostic vital du patient, nécessitant **un avis spécialisé**, des doses élevées de corticoïdes, l'arrêt de l'immunothérapie et une surveillance étroite. Les myotoxicités sévères surviennent souvent dans un délai court, lors des premières semaines de traitement par ICI et nécessitent un adressage urgent en milieu spécialisé.

D'autres EI rhumatologiques très rares ont également été rapportés : vascularite, lupus, réaction sclérodermiforme, etc.

L'ensemble de ces EI peut survenir avec les anti-CTLA-4 ou les anti-PD-1/PD-L1, mais ils semblent plus fréquents avec cette dernière classe et avec les combinaisons d'ICI.

Les EI rhumatologiques associés aux ICI peuvent devenir chroniques et nécessiter un traitement au long cours, en particulier l'arthrite inflammatoire.

En cas de prise au long cours d'une corticothérapie au-delà d'un **délai de 3 mois**, il convient d'évaluer l'intérêt d'un **traitement préventif du risque ostéoporotique** comme décrit dans les dernières recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite³⁴.

Populations particulières : chez les patients présentant une maladie auto-immune rhumatologique et/ou systémique préexistante

- Le traitement par ICI n'est pas contre-indiqué.
- Ces patients doivent bénéficier d'un **bilan et d'un suivi conjoint entre oncologue et rhumatologue référent** avant la mise en route de l'immunothérapie.
- Le traitement immunosuppresseur de référence de ces patients doit, si possible, être arrêté ou adapté en utilisant la dose efficace la plus faible (pour la corticothérapie, en dessous de 10 mg/jour de prednisone si possible).
- Ces patients doivent être informés, avant l'initiation de l'ICI, qu'ils ont un risque accru de présenter une poussée de la maladie sous-jacente et/ou un EI immunomédié nécessitant

³⁴ Briot K, et al. Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. 2014 Dec;81(6):493-501.

l'utilisation d'une corticothérapie et/ou d'un médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARDs - *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*).

- Une corticothérapie préventive n'est pas indiquée pour prévenir le risque de poussée de la maladie sous-jacente.

BILAN RHUMATOLOGIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Réaliser un dosage des CPK afin d'avoir une valeur de référence.
- Rechercher des douleurs articulaires préexistantes en dehors d'une maladie auto-immune connue.
- Il n'y a aucune indication à tester chaque patient pour détecter la présence d'auto-anticorps avant l'initiation de l'immunothérapie.

Certaines pathologies rhumatismales, notamment mécaniques, peuvent aussi être révélées dans un contexte d'altération de l'état général avec déprogrammation musculaire et perte pondérale.

CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES CONCERNANT LES EI RHUMATOLOGIQUES

- Un **adressage précoce et un accès facilité à un rhumatologue référent** sont recommandés en cas d'EI rhumatologique afin d'assister les oncologues dans le diagnostic différentiel et de soulager les affections rhumatologiques et les symptômes musculosquelettiques à un niveau acceptable permettant aux patients de maintenir une immunothérapie anticancéreuse efficace. Certaines pathologies rhumatismales peuvent faire l'objet d'une plainte neurologique ou musculaire initiale par le patient.
- Lors de la survenue d'un EI rhumatologique, il est important de réaliser une **évaluation complète afin d'éliminer les diagnostics différentiels** pouvant inclure les autres EI immunomédiés (ex. : EI endocrinien), les métastases, les syndromes paranéoplasiques ou une maladie rhumatismale non liée à l'immunothérapie.
- Le traitement des EI rhumatologiques immunomédiés peut comprendre :
 - un **traitement symptomatique** comprenant les antidouleurs de palier 1 ou 2 et les AINS ;
 - des **corticoïdes locaux/systémiques** à utiliser **après avis spécialisé** si l'EI n'est pas contrôlé par le traitement symptomatique et à réduire de manière progressive jusqu'à la dose efficace la plus faible ;
 - des **DMARDs conventionnels de synthèse** à utiliser en cas de non-réponse aux corticoïdes ou pour épargner l'utilisation de ces derniers ;
 - des **DMARDs biologiques** à utiliser pour les EI les plus graves et réfractaires aux précédents traitements.

Il est recommandé d'éviter au maximum de débiter une corticothérapie avant la consultation du rhumatologue pour ne pas décapiter la symptomatologie, la présentation clinique rhumatologique étant essentielle pour décider des explorations et du diagnostic.

- La décision d'interrompre ou de poursuivre l'immunothérapie anticancéreuse doit être basée sur la gravité des EI d'origine rhumatismale, l'importance du traitement

immunosuppresseur requis, la réponse tumorale et sa durée, ainsi que sur le futur plan de traitement oncologique, dans un contexte de décision partagée avec le patient et l'oncologue. Bien souvent, l'EI rhumatologique n'impose pas la suspension de l'immunothérapie.

8.1. Arthrite, polyarthrite et pseudo-polyarthrite rhizomélique

Les deux grands tableaux cliniques initiaux d'EI rhumatologiques liés aux immunothérapies sont les arthrites et la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR).

L'**arthrite** est définie comme une douleur inflammatoire d'une ou plusieurs articulations. Elle est généralement associée à une raideur et à un gonflement des articulations et peut se présenter sous la forme d'une mono-, d'une oligo- ou d'une polyarthrite avec des téno-synovites fréquentes. Des douleurs articulaires sont souvent rapportées par les patients traités par ICI et ces atteintes peuvent affecter leur capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. Ces douleurs ne sont pas forcément des arthrites.

Les patients présentant une/des arthrites secondaires aux ICI sont pour la plupart séronégatifs pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP), même si des cas de séropositivité ont été rapportés.

Fréquence (arthrite/polyarthrite) : fréquent à peu fréquent (RCP). Le groupe de travail indique que ces atteintes sont souvent sous-diagnostiquées.

Délai d'apparition (arthrite/polyarthrite) : ces atteintes surviennent classiquement dans les **3 à 6 mois** après l'initiation du traitement, mais peuvent également survenir plus tardivement.

La **pseudo-polyarthrite rhizomélique** est un autre EI rhumatologique pouvant également être induit par les ICI. La PPR se manifeste par des douleurs et raideurs articulaires et musculaires principalement au niveau des ceintures cervico-scapulaires et des hanches. Elle peut s'accompagner très rarement d'une artérite à cellules géantes des gros troncs. La recherche des symptômes spécifiques doit être systématique (céphalées, claudication de la mâchoire, hyperesthésie du cuir chevelu et signes visuels), car leur survenue nécessite l'orientation urgente du patient vers un spécialiste (rhumatologue ou interniste).

Fréquence (PPR) : peu fréquent (RCP)

Délai d'apparition (PPR) : délai médian de **2 à 3 mois** et survenue plus tardive également possible.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

- Les patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire préexistant présentent plus de risques de décompensation.
- Une corticothérapie préventive n'est pas indiquée, y compris chez les patients présentant une maladie auto-immune rhumatologique préexistante avant l'initiation de l'ICI. La corticothérapie précoce ou préexistante à l'initiation des ICI a été associée à une moins bonne réponse antitumorale.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- **Arthrite et polyarthrite :**
 - douleurs articulaires, gonflement des articulations ;
 - symptômes inflammatoires : raideur prolongée après inactivité ou le matin durant plus de 30 min à 1 h, améliorée avec l'activité.
- **Pseudo-polyarthrite rhizomélique :**
 - fatigue inexpliquée, douleur subaiguë persistante croissante musculaire et articulaire devenant invalidante, généralement bilatérale au niveau des épaules et des hanches, raideur matinale prolongée ;
 - difficulté à lever les bras au-dessus de 90°.

Les patients souffrant d'un syndrome de type PPR présentent des douleurs, mais pas de véritable faiblesse musculaire.

Principaux diagnostics différentiels

- **Arthrite et polyarthrite :** métastases, polyarthrite rhumatoïde ou autre rhumatisme inflammatoire chronique, arthrite septique, arthrite microcristalline, poussée congestive d'arthrose, ostéopathie hypertrophiante, thrombose.
- **Pseudo-polyarthrite rhizomélique :** métastases, myosite inflammatoire, fibromyalgie, myopathie induite par les statines, tendinopathie de coiffe, autres EI immunomédiés tels qu'une insuffisance surrénale ou une thyroïdite.

Pour mémoire, une monoarthrite récente doit toujours faire éliminer une arthrite infectieuse.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Dosage des anticorps anti-CCP, AAN et du facteur rhumatoïde (FR)
- Dosage de la CRP
- Évaluation des marqueurs d'un autre EI immunomédié (ex. : myosite, EI endocrinien) : dosage des CPK, bandelette urinaire (protéinurie ; hématurie) +/- TSH et cortisolémie à 8 h
- Imagerie des articulations atteintes : radiographie en 1^{re} intention.

En milieu spécialisé en rhumatologie

- Ponction articulaire si réalisable avec analyse du liquide synovial (cytochimie, bactériologie, recherche de cristaux)
- Le spécialiste jugera de l'opportunité des examens suivants : échographies articulaires, vasculaires et TEP-scan

GESTION

- **Pour les atteintes légères à modérées d'arthrite :**
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - initier un traitement symptomatique incluant des **analgésiques de palier 1 à 2 +/- AINS** en l'absence de contre-indication.
- **En cas de symptomatologie invalidante malgré le traitement symptomatique :**
 - **adresser le patient à un rhumatologue** avant l'initiation de la corticothérapie.
- **En consultation spécialisée après exploration et élimination des diagnostics différentiels, le traitement de 1^{re} ligne comprend :**
 - une corticothérapie orale par **10 à 20 mg/jour de prednisone** ;
 - suivant les cas, une injection intra-articulaire de corticoïdes (infiltration) peut être envisagée ;
 - en cas de réponse insuffisante, la dose pourra être augmentée après avoir rediscuté un éventuel diagnostic différentiel et/ou un traitement de 2^{de} ligne sera envisagé.
- **En 2^{de} ligne, un traitement antirhumatismal** peut s'avérer nécessaire. Il dépend de la présentation clinique, de la gravité des symptômes, des comorbidités du patient et du délai prévu d'efficacité :
 - **il doit être défini par le rhumatologue référent**, en accord avec l'oncologue qui pourra envisager l'utilisation d'un DMARD conventionnel ou d'une biothérapie en cas de réponse insuffisante à une dose de corticoïdes équivalente à 10 mg/jour de prednisone ou en cas d'un traitement au long cours par corticoïdes.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- **L'interruption du traitement par ICI** est à envisager au cas par cas **en concertation entre l'oncologue, le rhumatologue et le patient**. Elle est recommandée en cas de symptômes d'arthrite interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne et la qualité de vie du patient malgré les traitements proposés (très rare en pratique).
- **La réintroduction du traitement par ICI est possible** après stabilisation de l'évènement indésirable ou traitement approprié des symptômes.

SUIVI

- Suivi rhumatologique rapproché jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis **toutes les 4 à 6 semaines** pour la gestion des traitements spécifiques (décroissance corticothérapie +/- introduction de DMARD).
- Dans un certain nombre de cas, l'EI rhumatologique peut évoluer pour son propre compte indépendamment du versant oncologique.
- Penser à évaluer le retentissement fonctionnel en particulier chez le patient âgé et si besoin renforcer la mobilité et l'autonomie fonctionnelle par une rééducation adaptée.

8.2. Myotoxicité

La myosite survient généralement très tôt après l'initiation de l'ICI souvent **au cours du premier mois de traitement** et se caractérise par une inflammation et/ou une faiblesse musculaire. La présentation clinique la plus fréquente est celle de myalgies et d'une atteinte motrice axiale et des ceintures, avec parfois une tête tombante caractéristique, ainsi qu'une atteinte oculaire et bulbaire qui prédomine ou peut être isolée dans la moitié des cas³⁵. Certaines myosites peuvent se présenter sous la forme d'un syndrome myasthéniforme. L'évolution péjorative peut être rapide (quelques jours voire heures).

La myosite fait partie des **toxicités potentiellement mortelles** associées aux traitements par ICI, car elle peut atteindre les **muscles cardiaque et diaphragmatique**. Le risque de décès chez les patients développant une myosite induite par ICI est supérieur à celui observé chez les patients atteints de myosite inflammatoire, ce qui semble lié au développement concomitant d'une myocardite (dit « overlap syndrome ») qui doit absolument être recherchée lors du diagnostic (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68).

Une reconnaissance rapide et une prise en charge précoce de la myotoxicité auto-immune et de ses différentes localisations (muscles, diaphragme et cœur) par un spécialiste sont impératives.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP)

Délai d'apparition : survient classiquement **dans les 3 premiers mois** de traitement avec un délai médian d'apparition à 4 semaines.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Faiblesse musculaire proximale et myalgies pouvant mimer une affection de type PPR
- Présentation pseudo-myasthénique avec ptosis, diplopie et symptômes bulbaires (dysphagie, dysarthrie, dysphonie)
- « syndrome de la tête tombante » chez certains patients
- Insuffisance respiratoire
- Taux de CPK élevé, élévation des troponines (I et T) et cytolyse prédominante des ASAT par rapport aux ALAT
- La majorité des patients ne présentent pas d'éruption cutanée typique de la dermatomyosite

En cas de suspicion de myosite, il convient surtout de **rechercher la présence de signes de gravité**, notamment des troubles de la déglutition, une dyspnée, des palpitations, des douleurs thoraciques ou une syncope qui doivent alerter sur une éventuelle atteinte diaphragmatique ou myocardite concomitante (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68).

³⁵ Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985–94.

Principaux diagnostics différentiels : pseudo-polyarthrite rhizomélique, arthrite immunoinduite, fasciite, myosites paranéoplasiques, fatigue simple en lien ou non avec l'immunothérapie, déconditionnement physique, sarcopénie, myasthénie grave, autre EI immunomédié telles qu'une insuffisance surrénale ou une thyroïdite.

Examens à réaliser en cas de symptômes musculo-articulaires

- Dosage des CPK (à distance d'une activité physique importante)

Examens à réaliser en cas de CPK élevées pour poser le diagnostic de myotoxicité

- Dosage de l'aldolase
- Dosage des auto-anticorps associés à la myosite (dot myosite + anti-HMG-coA-reductase)
- Dosage de la CRP
- Dosage des AAN et du FR (diagnostic différentiel)
- Dosage des troponines, NT-pro-BNP associés à un ECG pour rechercher une myocardite concomitante (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68)

En cas d'apparition de myalgies avérées et de dosage des CPK normal, il est nécessaire de demander un avis spécialisé.

Dans les deux cas s'impose un adressage rapide en milieu spécialisé pour envisager :

- un ETT, une IRM cardiaque et une imagerie coronaire (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68) ;
- un ENMG, une IRM musculaire +/- une biopsie qui pourront étayer le diagnostic de la myosite ;
- une TDM thoracique, une analyse des gaz du sang et des EFR en cas de suspicion d'une atteinte diaphragmatique (si dyspnée avec troponines normales) ;
- un bilan biologique incluant le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

GESTION

Les patients présentant une possible myosite doivent être adressés en urgence à un spécialiste et être surveillés pour détecter tout signe de myocardite concomitante (voir la partie 9 sur les effets indésirables cardiovasculaires, page 68).

- **Chez un patient asymptomatique présentant un taux de CPK élevé (et un taux de troponine normal) :**
 - le traitement par ICI peut être poursuivi après avis spécialisé ;
 - suivre de façon concomitante le taux de CPK et de troponine à raison de 2 fois par semaine initialement puis avant chaque injection de l'ICI ;
 - envisager l'arrêt des statines si prises par le patient.

- **En cas de suspicion forte de myosite :**
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - **adresser en urgence le patient à un spécialiste ;**
 - rechercher la présence de signes de gravité, notamment une dyspnée, des palpitations, des douleurs thoraciques ou une syncope qui doivent alerter sur une éventuelle myocardite concomitante.

En l'absence de signe de gravité et après avis spécialisé :

- initier une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/jour.

En cas de signe de gravité cardio ou respiratoire :

- **hospitaliser le patient en soins intensifs** où une corticothérapie IV par **méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour** ou dose plus importante en bolus sera administrée (voir la partie 9.1. « Myocardite », page 69) ;
- d'autres traitements (IgIV, autres immunosuppresseurs) pourront être discutés **en milieu spécialisé.**

RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Une **réintroduction** du traitement par ICI après une myotoxicité doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

SUIVI

- **La corticothérapie est habituellement administrée sur une durée prolongée** avec une phase d'attaque de 3 à 4 semaines puis une décroissance lente sur au moins 12 semaines (voir dans le paragraphe relatif à l'arrêt de la corticothérapie dans la partie 1.2., page 16).
- Penser à évaluer le retentissement fonctionnel en particulier chez le patient âgé et si besoin renforcer la mobilité et l'autonomie fonctionnelle par une rééducation adaptée.

9. EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

Les principaux effets indésirables cardiovasculaires pouvant être associés aux ICI sont la myocardite aiguë et la péricardite aiguë qui surviennent le plus souvent dans les 3 premiers mois de traitement par ICI. Le syndrome coronarien aigu et les cardiopathies non inflammatoires incluant le syndrome de Tako-Tsubo³⁶ sont également des EI pouvant survenir lors d'un traitement par ICI, généralement de manière plus tardive pour les cardiopathies non inflammatoires par rapport aux myocardites et péricardites.

Les manifestations associées aux toxicités cardiovasculaires immunomédiées peuvent être très variables allant de l'absence de symptôme ou présence uniquement d'une dyspnée jusqu'à des manifestations beaucoup plus graves tels qu'un choc cardiogénique ou une mort subite.

Les dysfonctions cardiovasculaires observées chez les patients traités par ICI peuvent aussi être la conséquence d'autres toxicités liées aux ICI (ex. : dysthyroïdie, insuffisance surrénale, pneumopathie...) ou de symptômes liés à la tumeur traitée ou à des comorbidités.

BILAN CARDIOVASCULAIRE À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

Une consultation de cardiologie en amont de l'administration d'un ICI ne doit pas être systématique.

L'oncologue prescripteur réalise, en amont de l'administration, une évaluation cardiovasculaire et du risque de toxicité sous ICI. Les examens à réaliser avant l'initiation du traitement par ICI sont les suivants :

- **évaluation cardiovasculaire** incluant un interrogatoire et un examen clinique pour rechercher une cardiopathie ;
- **électrocardiogramme (ECG)** ;
- **dosage des troponines cardiaques ultra-sensibles (US), I ou T** afin d'obtenir une valeur de référence ;
- **dosage des peptides natriurétiques** (BNP ou NT-pro-BNP) afin d'obtenir une valeur de référence.

Les patients classifiés à haut risque³⁷ sont à **adresser à un cardiologue** pour la réalisation d'une échocardiographie transthoracique (ETT).

³⁶ Ces EI ne figurent pas à date dans les RCP européens des ICI, le lien de causalité entre ces EI et le médicament n'a pas encore été confirmé par la pharmacovigilance.

³⁷ Les patients à haut risque sont définis par la présence d'un des critères suivants : association d'un ICI avec une autre thérapie ciblée potentiellement cardiotoxique, antécédents de cardiopathie, antécédents de cardiotoxicité à un autre traitement antinéoplasique.

SUIVI CARDIOVASCULAIRE À RÉALISER AU COURS DU TRAITEMENT PAR ICI

- **ECG et dosage de la troponine I ou T** avant chaque administration pendant les 3 premiers mois. Puis, s'ils s'avèrent normaux, discuter la répétition du dosage tous les 3 mois. L'ECG peut être intéressant pour un diagnostic précoce en cas de modification par rapport à l'ECG de référence.
- **Examen cardiovasculaire** incluant un examen clinique et le dosage d'un peptide natriurétique tous les 6 à 12 mois après la première année de traitement chez les patients qui nécessitent un traitement par ICI > 12 mois.

Populations particulières

- Un patient coronarien stable n'a pas de contre-indication à recevoir un traitement par ICI.
- Seule la **pathologie coronaire instable présente une contre-indication temporaire** à la prescription d'un ICI. Celui-ci pourra être débuté après évaluation cardiovasculaire par un cardiologue et stabilisation clinique du patient.

9.1. Myocardite

La myocardite aiguë secondaire à l'administration d'un ICI est une complication rare, mais dont la mortalité reste encore importante (30 à 50 %) en l'absence de diagnostic et d'une prise en charge précoces. Les manifestations de la myocardite peuvent être très variables allant d'une absence de symptôme (avec élévation de la troponine), à une modification de l'ECG ou de la présence uniquement d'une dyspnée jusqu'à des manifestations beaucoup plus graves tels qu'un choc cardiogénique ou une mort subite.

Les myocardites peuvent être associées à une myotoxicité (dit « overlap syndrome ») qui doit par conséquent être également recherchée lors du diagnostic. Un diagnostic rapide et une prise en charge précoce par un spécialiste sont impératifs.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP). Le groupe de travail précise que la myocardite concerne 1 à 2 % des patients selon les molécules ou les associations^{38,39,40}.

Délai d'apparition : la myocardite survient habituellement **au cours des 3 premiers mois** de traitement avec un pic de survenue dans les 30 jours après la première injection. Elle devient rare au-delà du 6^e mois.

FACTEURS DE RISQUE

- **L'association de deux ICI** est un facteur de risque de développer une myocardite immunomédiée.

³⁸ Mahmood SS, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764.

³⁹ Palaskas N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 21;9(2):e013757.

⁴⁰ Naqash AR, et al. Major Adverse Cardiac Events With Immune Checkpoint Inhibitors: A Pooled Analysis of Trials Sponsored by the National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program. J Clin Oncol. 2022 Oct 10;40(29):3439-3452.

DIAGNOSTIC

La **survenue de tout nouveau symptôme cardiovasculaire ou musculaire faisant évoquer une myotoxicité** chez un patient ayant reçu un ICI dans les **3 derniers mois** doit faire suspecter une myocardite et amener l'oncologue ou le spécialiste prescripteur de l'immunothérapie à réaliser un **ECG** et un **dosage de la troponine**. En cas d'anomalie, **adresser le patient de façon urgente pour un avis cardiologique (référer idéalement à un cardio-oncologue)**. Une élévation même asymptomatique de la troponine au cours du bilan systématique doit être suspecte.

Principaux signes cliniques et biologiques à rechercher

- Dyspnée, douleur thoracique, palpitations, lipothymie, syncopes, fatigue, faiblesse générale, arythmie, œdème des membres inférieurs
- Nouvelle élévation de la troponine par rapport à la valeur de référence sans autre étiologie (critère indispensable à la myocardite)
- Modification de l'ECG par rapport à l'ECG de référence, avec notamment apparition de troubles de la conduction (en particulier élargissement du complexe QRS ou allongement de l'intervalle PR)
- Autre EI immunomédié fréquemment associé à la myocardite comme la myotoxicité

La présentation tant clinique que paraclinique de la myocardite peut être très atypique et une myocardite peut aussi être diagnostiquée chez un patient asymptomatique au cours d'un dépistage systématique.

Principaux diagnostics différentiels : syndrome coronarien aigu, complexe myosite/myasthénie, embolie pulmonaire, envahissement tumoral thoracique/médiastinal, pneumothorax, péricardite radique, étiologie infectieuse (COVID-19, post-vaccination), élévation de la troponine en lien avec une autre étiologie (anémie, insuffisance rénale, sepsis...).

Examens à réaliser pour poser le diagnostic de myocardite

Il convient dans un premier temps de réaliser les examens suivants :

- ECG ;
- dosage des biomarqueurs cardiaques : troponine (à réitérer quand négative pour évaluer la cinétique si suspicion forte de myocardite), NT-pro-BNP ;
- évaluation des marqueurs d'un autre EI immunomédié souvent associé à la myocardite : CPK, bilan hépatique, TSH, etc.

Après avis spécialisé et adressage du patient dans un service de cardiologie, les examens suivants peuvent être réalisés pour poser le diagnostic de myocardite :

- ETT, IRM cardiaque et imagerie coronaire (coronographie ou coroscanner selon le risque cardiovasculaire) permettant de définir un score clinique⁴¹ ;
- biopsie endomyocardique dans les cas douteux.

⁴¹ ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.

GESTION

- Si à l'issue des examens réalisés, une myocardite est suspectée (symptôme cardiovasculaire ou élévation de la troponine ou modification de l'ECG par rapport à l'ECG de référence) :
 - **suspendre le traitement par ICI** sans attendre la confirmation du diagnostic ;
 - **hospitaliser le patient dans un service avec monitoring électrocardiographique** ;
 - **surveiller le taux de troponine.**
- **Traitement corticoïde à initier en cas de myocardite confirmée :**
 - initier une corticothérapie IV par **méthylprednisolone 500 à 1000 mg/jour** pendant **3 à 5 jours**. Une dose IV de méthylprednisolone 500 à 1000 mg peut également être considérée chez les patients instables ou sévères (instabilité hémodynamique, troubles du rythme ventriculaire, suspicion d'association à une myotoxicité) ;
 - en cas de bonne réponse clinico-biologique (régression des signes ou symptômes cardiovasculaires, diminution d'au moins 50 % de la troponine par rapport au pic) : relais avec une corticothérapie orale par **prednisone 1 mg/kg/jour** (sans dépasser 80 mg/jour) et diminution progressive de 10mg/semaine selon la décroissance de la troponine (voir le paragraphe sur l'arrêt de la corticothérapie dans la partie 1.2., page 16).
- **En cas d'évolution défavorable, l'ajout d'un traitement de 2^{de} ligne par un autre immunosuppresseur pourra être discuté, après avis auprès d'un centre de cardio-oncologie de référence.**

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Le traitement par ICI doit être **suspendu dès suspicion d'une myocardite** et **arrêté** une fois le **diagnostic confirmé**.
- En l'absence de donnée disponible dans la littérature, il n'est pas recommandé à l'heure actuelle de reprendre un ICI au décours d'une **myocardite aiguë fulminante documentée** par une IRM cardiaque ou une biopsie endomyocardique.
- Dans le cas d'une **myocardite non fulminante ou découverte devant une élévation asymptomatique de la troponine**, une discussion pluridisciplinaire doit être menée pour discuter d'une réintroduction. Une éventuelle réintroduction est à discuter en fonction de la gravité de la myocardite, des alternatives thérapeutiques disponibles, de la situation métastatique *versus* l'utilisation des ICI en situation adjuvante/néoadjuvante.
- **En cas de réintroduction de l'immunothérapie**, si la myocardite est survenue sous une bithérapie d'ICI, **il est préconisé de reprendre uniquement un ICI en monothérapie** après discussion collégiale.

9.2. Péricardite

Des troubles péricardiques incluant péricardite, épanchement péricardique et tamponnade cardiaque, dont certains d'issue fatale, ont été observés sous anti-PD-1/PD-L1. Ces EI n'ont pas été retrouvés avec les anti-CTLA-4.

À la différence de la myocardite induite par ICI, l'association d'anti-PD-1/PD-L1 et d'anti-CTLA-4 n'augmente pas le risque de faire une complication péricardique par rapport à une monothérapie par anti-PD-1/PD-L1.

Les complications péricardiques sont plus fréquemment associées aux EI immunomédiés pulmonaires et notamment aux épanchements pleuraux, mais peu associées aux EI cardiaques telles que les myocardites immunomédiées.

Fréquence : fréquent à peu fréquent (RCP). Le groupe de travail précise que la fréquence de survenue d'une péricardite induite par ICI est estimée entre 0,2 et 3,3 % des patients traités selon les études^{42,43,44}.

Délai d'apparition : dans les **3 premiers mois** suivant l'initiation de l'ICI.

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque de développer une péricardite sont mal connus ; certains sont évoqués dans la littérature :

- patients atteints de cancer du poumon ;
- sexe masculin ;
- antécédents de fortes doses de corticoïdes (> 7 mg/kg).

DIAGNOSTIC

La péricardite peut être asymptomatique (découverte fortuite d'un épanchement péricardique sur une imagerie non dédiée comme un scanner).

Principaux signes cliniques à rechercher : dyspnée et douleur thoracique.

Signes à rechercher pour éliminer une complication grave (tamponnade)

- Hypotension artérielle, tachycardie, dyspnée aiguë
- Signes d'insuffisance cardiaque droite
- Pouls paradoxal
- ECG : microvoltage ou alternance électrique des QRS

⁴² Salem JE, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1579-1589.

⁴³ Jain P, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open.* 2021 Oct;6(5):100252.

⁴⁴ Gong J, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002771.

Principaux diagnostics différentiels : épanchements péricardiques néoplasiques ou infectieux (avec notamment une réactivation de la tuberculose), ou autre étiologie (syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque) nécessitant d'effectuer les dosages suivants : TSH, T4, intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine ou test QuantiFERON® en cas d'épanchement abondant, créatinine, BNP, bilan hépatique.

Il est également important de toujours éliminer une myocardite immunomédiée associée via un examen clinique, la réalisation d'un ECG et un dosage de troponine US, I ou T.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic de péricardite

- ECG
- **Après avis spécialisé et adressage du patient dans un service de cardiologie**, une imagerie cardiaque multimodale pourra être réalisée : ETT en 1^{re} intention, IRM cardiaque en cas de doute avec une myocardite ou tomodensitométrie en cas d'échographie non contributive

Les modalités de diagnostic de la péricardite aiguë, d'épanchement péricardique et de tamponnade avec interprétation des résultats des examens à réaliser reposent sur les recommandations de l'ESC de 2015⁴⁵.

GESTION

- **En cas de signe clinique d'épanchement péricardique** (dyspnée, douleur thoracique) ou en cas de découverte fortuite d'un épanchement péricardique sur un examen non dédié (scanner thoracique) :
 - **adresser le patient à un cardiologue** pour réalisation d'une échographie cardiaque de 1^{re} intention.
- **En cas de péricardite asymptomatique ou symptomatique sans retentissement hémodynamique** :
 - discuter de la poursuite ou de la suspension du traitement par ICI selon la situation oncologique ;
 - initier un traitement par **aspirine** ou **AINS** à dose décroissante progressive + **colchicine** pendant 3 mois ;

Aspirine	1000 mg toutes les 8 h	Décroissance de 250 à 500 mg toutes les 1-2 semaines
Ibuprofène	600 mg toutes les 8 h	Décroissance de 200 à 400 mg toutes les 1-2 semaines
Colchicine	0.5 mg par jour (si <70 kg) 1 mg par jour en 2 prises (si >70 kg)	Sans décroissance

- **effectuer une surveillance mensuelle de l'ETT** jusqu'à disparition de l'épanchement.

⁴⁵ Adler, Y. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 36, 2921–2964 (2015).

- **En cas de péricardite ou d'épanchement péricardique symptomatique avec retentissement hémodynamique :**
 - **arrêter le traitement par ICI ;**
 - réaliser un drainage péricardique en cas de tamponnade +/- biopsie péricardique à la recherche d'un infiltrat tumoral si suspicion clinique ;
 - initier une corticothérapie orale par **1 mg/kg/jour de prednisone** avec décroissance progressive ;
 - discuter l'ajout d'**aspirine ou d'AINS + colchicine avec le cardiologue ;**
 - effectuer une surveillance mensuelle de l'ETT jusqu'à disparition de l'épanchement ;
 - **en cas d'évolution défavorable, l'ajout d'un traitement de 2^{de} ligne par un autre immunosuppresseur pourra être discuté, après avis auprès d'une équipe de cardio-oncologie.**

RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Après un épisode d'épanchement péricardique, une **réintroduction de l'ICI est possible** pour :
 - les atteintes péricardiques, quel que soit leur grade lorsque l'étiologie de l'atteinte péricardique est néoplasique ou infectieuse ;
 - les atteintes péricardiques asymptomatique ou symptomatique sans retentissement hémodynamique si le traitement par ICI a été arrêté.
- Pour les atteintes péricardiques symptomatiques avec retentissement hémodynamique, une réintroduction de l'ICI est à considérer au cas par cas après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments si normalisation du bilan clinique, biologique (inflammation) et morphologique et si nécessité de la reprise du traitement sans alternative thérapeutique.

9.3. Coronaropathie⁴⁶

Les patients traités par ICI peuvent développer un **syndrome coronarien aigu (SCA)**^{47,48,49}. Il n'y a pas de spécificité sémiologique quant à la présentation clinique d'un SCA immunomédié en comparaison à un SCA non immunomédié.

La présentation d'une myocardite immuno-induite pouvant mimer celle d'un SCA, il est impératif d'éliminer ce diagnostic en premier lieu, surtout lorsque le délai de survenue est compatible.

⁴⁶ Ces EI ne sont pas mentionnés dans le RCP des ICI à date et le lien de causalité avec ces médicaments n'a pas encore été établi.

⁴⁷ Cautela J, et al. Acute Coronary Syndrome With Immune Checkpoint Inhibitors: A Proof-of-Concept Case and Pharmacovigilance Analysis of a Life-Threatening Adverse Event. Can J Cardiol. 2020 Apr;36(4):476-481.

⁴⁸ Ferreira M, et al. Coronary Toxicities of Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immunotherapies: a Case Report and Review of the Literature and International Registries. Target Oncol. 2018 Aug;13(4):509-515.

⁴⁹ Liu G, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiovascular toxicities: A review. Heliyon. 2024 Feb 9;10(5):e25747.

Fréquence : sa fréquence et son délai d'apparition sont mal connus. Dans une méta-analyse de 59 essais cliniques, la fréquence des infarctus du myocarde sous ICI a été estimée à 0,4 % des patients traités pour un mélanome et à 1,1 % pour ceux présentant un cancer du poumon⁵⁰.

Le groupe de travail précise que les ICI peuvent entraîner des SCA y compris chez les patients exempts de coronaropathie.

GESTION

- En cas de suspicion d'une coronaropathie, **suspendre le traitement par ICI et adresser le patient dans un service de cardiologie.**
- La gestion par le cardiologue d'un SCA immunomédié ne diffère pas de la prise en soins d'un SCA non immunomédié. **La surveillance du patient doit être faite en soins intensifs cardiologiques lors de la phase aiguë.** Il n'y a pas d'indication à proposer une corticothérapie.

RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas d'arrêt, une **réintroduction** du traitement par ICI après une coronaropathie doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques.

9.4. Cardiopathie non inflammatoire incluant le syndrome de Tako-Tsubo⁴⁵

Les cardiopathies non inflammatoires, incluant le syndrome de Tako-Tsubo, sont une forme de toxicité pouvant également survenir sous ICI^{48, 51,52}.

Leur apparition est généralement plus tardive par rapport à l'atteinte inflammatoire (myocardite), le plus souvent **après les 6 premiers mois de traitements par ICI.**

La présentation d'une myocardite immuno-induite pouvant mimer celle d'un syndrome de Tako-Tsubo, il est impératif d'éliminer ce diagnostic en premier lieu, surtout lorsque le délai de survenue est compatible.

Fréquence : le groupe de travail indique que l'incidence de cette toxicité est difficile à établir en l'absence de donnée robuste dans la littérature et s'appuie essentiellement sur des études de pharmacovigilance. Elle est évaluée entre 3,5 % et 8,5 % des patients traités lorsque l'ICI est associé à un autre traitement anticancéreux tel qu'un anti-angiogénique^{53,54}.

⁵⁰ Giustozzi M, et al., Vascular events with immune checkpoint inhibitors in melanoma or non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021;100:102280.

⁵¹ Ederhy S, et al. Takotsubo-Like Syndrome in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):1187-1190..

⁵² Trontzas IP, et al. ImmunoTTS Collaborative Group. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. Cancers (Basel). 2023 May 6;15(9):2637.

⁵³ Jain P, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. ESMO Open. 2021 Oct;6(5):100252.

⁵⁴ Rini BI, et al. Prospective Cardiovascular Surveillance of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Cancer: Data From the Phase III JAVELIN Renal 101 Trial. J Clin Oncol. 2022 Mar 3;JCO2101806.

GESTION

- En cas de suspicion d'une cardiopathie non inflammatoire, **suspendre le traitement par ICI** et **adresser le patient en unité de soins intensifs cardiologiques ou secteur monitoré**.
- Il n'y a pas de spécificité dans la prise en soins thérapeutique de la cardiopathie non inflammatoire survenant sous ICI qui doit répondre à la gestion usuelle de cette pathologie et qui ne nécessite pas de corticothérapie.
- Le traitement instauré **en milieu spécialisé** dépend de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et des signes d'insuffisance cardiaque, selon les recommandations dédiées (ESC 2021/2023).

RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Une réintroduction du traitement par ICI après une cardiomyopathie inflammatoire doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques.

10. EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES

Les EI immunomédiés neurologiques associés aux ICI sont de présentation et de sévérité très variables et s'installent sur un mode aigu ou subaigu.

Ils peuvent concerner le système nerveux central et/ou périphérique et se manifester sous la forme d'un large spectre de syndromes neurologiques incluant les neuropathies périphériques, la méningite aseptique, l'encéphalite, la myotoxicité, et d'autres présentations cliniques très rares comme les myélopathies ou affections démyélinisantes.

Les manifestations neuromusculaires sont deux fois plus fréquentes que les complications centrales.

BILAN NEUROLOGIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Réaliser un **examen clinique avec interrogatoire** pour définir l'état neurologique de base du patient, en recherchant notamment l'existence de troubles sensitivo-moteurs en faveur d'une neuropathie périphérique préexistante.
- L'électroneuromyogramme (ENMG) n'est pas nécessaire dans le bilan pré-thérapeutique. Il peut être utile en cas de neuropathie préexistante, mais ne doit pas retarder l'initiation de l'immunothérapie.
- Compte tenu des connaissances actuelles, il n'est pas indiqué de doser les auto-anticorps en particulier paranéoplasiques, mais à discuter au cas par cas et selon le cancer d'origine.

CONDUITE À TENIR GÉNÉRALE CONCERNANT LES EI NEUROLOGIQUES

- Au cours du traitement par ICI, **toute apparition ou aggravation de signes neurologiques préexistants** (troubles sensitivo-moteurs, troubles des fonctions supérieures), **quelle que soit leur sévérité, doit nécessiter un avis neurologique.**
- Le traitement par ICI doit être **suspendu** dans l'attente de l'avis neurologique.

La présentation clinique des troubles neurologiques peut être initialement perçue comme une plainte articulaire ou musculaire et l'ensemble de ces axes (articulaire, musculaire et neurologique) doit être soigneusement évalué.

Fréquence : le groupe de travail indique que les EI neurologiques graves peuvent toucher 1 à 3 % des patients traités par ICI⁵⁵.

Délai d'apparition : les complications neurologiques associées aux ICI apparaissent classiquement dans les **3 premiers mois de traitement**.

⁵⁵ Dubey D, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. Ann Neurol. 2020 May;87(5):659–69.

10.1. Atteintes du système nerveux central

10.1.1. Méningite

Les atteintes du système nerveux central se manifestent le plus souvent sous la forme de **méningites immunoinduites isolées**. Les méningites associées aux ICI sont généralement peu symptomatiques et rapidement résolutive sous corticoïdes.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP)

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Céphalées inhabituelles souvent avec raideur nucale et photophobie
- Fièvre et nausées/vomissements peuvent être associés

Il est important **d'évaluer l'état mental du patient** qui reste normal au cours d'une méningite et est à distinguer de l'encéphalite. L'apparition de **signes d'encéphalites** (troubles de la conscience, troubles du comportement, épilepsie, signes focaux) **nécessite un avis neurologique et/ou une hospitalisation en urgence.**

Principaux diagnostics différentiels : méningite carcinomateuse (métastases leptoméningées) virale ou bactérienne.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Ponction lombaire (pour assurer les diagnostics positifs et éliminer les diagnostics différentiels en particulier une méningite carcinomateuse ou une infection)
- Cortisolémie du matin et ACTH afin d'éliminer une insuffisance surrénale
- IRM cérébrale à discuter en cas de symptômes encéphalitiques

GESTION

En cas de signes de méningite

- Éliminer un diagnostic différentiel notamment infectieux. Un traitement antibiotique et antiviral empirique peut être envisagé jusqu'à l'obtention des résultats d'analyse du liquide céphalorachidien (LCR).
- En fonction du retentissement clinique et fonctionnel et après réalisation de la ponction lombaire, une corticothérapie orale peut être initiée par **prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour**.

En cas de signes de gravité (signes d'encéphalite : troubles de la conscience, troubles du comportement, épilepsie, signes focaux)

- **Un avis neurologique urgent** est nécessaire pour mettre en place une corticothérapie IV par **méthylprednisolone**.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Toute apparition ou aggravation de signes neurologiques préexistants doit faire discuter la suspension du traitement par ICI.
- La reprise de l'immunothérapie est envisageable après avis neurologique et discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

10.1.2. Encéphalite

Des **encéphalites**, le plus souvent associées à un syndrome méningé (méningo-encéphalites), peuvent être une complication rare des ICI dont l'évolution est en général favorable sous corticoïdes sauf dans un contexte paranéoplasique avec auto-anticorps associés.

- Le diagnostic et la gestion des encéphalites doivent être réalisés **par un neurologue**.
- La recherche d'un **diagnostic différentiel** tel qu'une encéphalite auto-immune ou paranéoplasique est essentielle, car ces pathologies nécessitent une immunosuppression forte et sont liées à un pronostic réservé.

Fréquence : peu fréquent à rare (RCP)

DIAGNOSTIC

Signes cliniques à rechercher

- Confusion aiguë ou subaiguë, le plus souvent sans signes de focalisation et avec des symptômes méningés (céphalées et fièvre) et une IRM normale.
- La présence d'un tableau clinique plus bruyant et sévère associant des troubles épileptiques, cognitifs ou comportementaux et une IRM pathologique (hypersignaux temporaux internes) doivent faire suspecter une encéphalite paranéoplasique ou auto-immune.

Diagnostics différentiels des encéphalites : méningite carcinomateuse, encéphalite auto-immune, infectieuse ou paranéoplasique, vascularite, tableaux démyélinisants.

Examens à réaliser **en urgence** pour poser le diagnostic d'encéphalite

- IRM cérébrale sans et avec injection
- Ponction lombaire
- Recherche d'auto-anticorps intracellulaires dans le sang (par exemple : anti-Hu, CV2 ou Ma2) et d'auto-anticorps de surface dans le LCR (par ex. anti-NMDA, LGi1, Caspr2)

GESTION

- L'apparition de signes d'encéphalite nécessite **l'avis urgent d'un neurologue** pour la recherche de diagnostics différentiels (infectieux, paranéoplasiques et tumoraux) et le traitement à mettre en œuvre.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Toute apparition ou aggravation de signes neurologiques préexistants doit faire discuter la suspension du traitement par ICI.
- Une réintroduction du traitement par ICI après une encéphalite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

10.1.3. Autres atteintes du système nerveux central

Des myélites associées aux ICI représentent une entité très rare, mais sévère observée avec les ICI⁵⁶. D'autres atteintes du système nerveux central ont été très rarement rapportées : troubles démyélinisants ou du spectre de la neuromyérite optique, encéphalopathie postérieure réversible, vascularites du système nerveux central ou ataxies cérébelleuses.

DIAGNOSTIC

Signes cliniques à rechercher

- Tableau sensitivo-moteur ascendant rapide et souvent douloureux avec une atteinte pyramidale et/ou vésicosphinctérienne associée.
- La myélite est souvent associée à une méningite.

Examens à réaliser **en milieu spécialisé** pour poser le diagnostic de myélite

- IRM médullaire en urgence sans et avec injection
- Ponction lombaire
- Recherche d'auto-anticorps intracellulaires et de surface membranaire et recherche d'anti-AQP4 et anti-MOG dans le sérum et le LCR

GESTION

- L'apparition de signes de myélite nécessite un **avis neurologique urgent** pour discuter d'un **traitement immunomodulateur/suppresseur d'emblée maximal** (à adapter selon le bilan biologique).

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Toute apparition ou aggravation de signes neurologiques préexistants doit faire discuter la suspension du traitement par ICI.
- Une réintroduction du traitement par ICI doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

⁵⁶ Picca A, et al. Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May;8(3):e967.

10.2. Myotoxicité

Cette entité est traitée parmi les EI musculosquelettiques, se référer à la partie 8.2 « Myotoxicité », page 65.

Le groupe de travail indique que les cas de myasthénie auto-immune (*Myasthenia Gravis*) documentés dans la littérature relèvent le plus souvent de la même entité que la myosite. La prise en charge est commune et **nécessite une consultation spécialisée en urgence**, car l'évolution peut être rapide et menacer le pronostic vital en cas d'atteinte myocardique ou diaphragmatique.

La myotoxicité peut être associée à une myocardite (dit « overlap syndrome ») qui doit par conséquent être également recherchée lors du diagnostic. Un diagnostic rapide et une prise en charge précoce par un spécialiste sont impératifs.

10.3. Neuropathies périphériques incluant les polyradiculonévrites

Les neuropathies périphériques sous ICI se manifestent le plus souvent sous la forme de polyradiculoneuropathies aiguës ou subaiguës⁵⁷.

Fréquence

- Neuropathie périphérique : fréquent (RCP)
- Syndrome de Guillain-Barré : peu fréquent à rare (RCP)

DIAGNOSTIC

Le tableau clinique est celui d'un déficit sensitivo-moteur aigu ou subaigu, relativement symétrique et proximo-distal, souvent ataxiant et douloureux, avec des critères de gravité exceptionnels incluant des atteintes bulbaires, respiratoires ou dysautonomiques (troubles de la déglutition, fausses routes, atteintes des nerfs crâniens, troubles respiratoires, troubles tensionnels, troubles du rythme et de la conduction).

Principaux diagnostics différentiels : progression de la maladie, myélite ou vascularite.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Envisager les dosages sériques suivants pour éliminer d'autres causes de neuropathies réversibles : vitamine B12, HgbA1c, électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, vitamine B6, folate, CRP, TSH, CPK, bilan hépatique, bilan rénal.
- **En milieu spécialisé** : bilan sanguin avec anticorps anti-gangliosides, ENMG et ponction lombaire.

⁵⁷ Dubey D, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. Ann Neurol. 2020 May;87(5):659–69.

GESTION

- En cas d'apparition ou aggravation d'une neuropathie périphérique, aiguë ou subaiguë :
 - suspendre le traitement par ICI ;
 - adresser le patient à un neurologue ;
 - le traitement symptomatique et étiologique (corticoïde et/ou IgIV) doit être discuté après avis neurologique.
- En cas de signes de gravité (troubles de la déglutition, fausses routes, atteintes des nerfs crâniens, troubles respiratoires, troubles tensionnels, troubles du rythme et de la conduction) :
 - hospitaliser le patient dans un service de réanimation où sera discuté un renforcement thérapeutique.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Toute apparition ou aggravation de signes neurologiques préexistants doit faire discuter la suspension du traitement.
- Une réintroduction du traitement par ICI doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP des médicaments.

SUIVI

- En cas de polyradiculonévrite, un suivi neurologique et un ENMG sont nécessaires.

11. EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMOLOGIQUES

Les toxicités ophtalmologiques immunomédiées associées aux ICI sont peu fréquentes (<1 %), mais peuvent altérer la vision jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées rapidement. Les uvéites sont davantage rapportées chez les patients traités par ICI pour un mélanome cutané⁵⁸.

Délai d'apparition : le délai d'apparition de ces toxicités est variable. Elles peuvent survenir peu de temps après le début du traitement par ICI, mais également après l'arrêt du traitement.

La toxicité ophtalmologique peut se manifester de plusieurs manières, notamment par une altération de la surface oculaire (sècheresse oculaire, conjonctivite, kératite, épisclérite/sclérite), par une inflammation intraoculaire (uvéite) ou encore par une myopathie orbitaire (myosite orbitaire). La sécheresse oculaire et l'uvéite sont les EI oculaires les plus fréquemment rapportés avec les ICI. Le syndrome de l'œil sec associé au traitement par ICI peut être suffisamment grave pour provoquer une perforation de la cornée.

Les myopathies orbitaires peuvent faire partie d'un syndrome musculaire ou neuromusculaire plus généralisé telles qu'une myotoxicité, une myocardite ou une polyradiculonévrite (voir les parties dédiées à ces EI).

Des atteintes ophtalmologiques similaires à celles induites par les ICI peuvent également être liées au cancer (ex. : infections ou métastases) ou à une maladie auto-immune préexistante.

Dans la majorité des cas, les EI ophtalmologiques sont de faible grade et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement par ICI.

Une coopération étroite avec des **spécialistes en ophtalmologie** est essentielle pour un diagnostic rapide, une gradation de la toxicité et un traitement optimal.

BILAN OPHTALMOLOGIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

- Recherche d'antécédents de pathologies inflammatoires ophtalmologiques (ex. : uvéite, neuropathie optique inflammatoire), sécheresse oculaire et de greffe de cornée (risque de rejet).

CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES CONCERNANT LES EI OCULAIRES

- Les patients traités par ICI présentant des symptômes inhabituels de sécheresse ou d'irritation oculaire de faible intensité sont à **adresser à un ophtalmologiste sans urgence** et le traitement par ICI peut être poursuivi.

⁵⁸ Chang MS, et al. Incident Noninfectious Uveitis Risk after Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. Ophthalmology. 2024 Jul;131(7):867-869.

- En cas de sécheresse oculaire sévère par hyposécrétion, un syndrome de Gougerot-Sjögren doit être recherché.
- En cas d'autres symptômes ophtalmologiques inhabituels (rougeur oculaire ou douleur oculaire ou photophobie/sensibilité à la lumière ou modification de la vue/baisse d'acuité visuelle rapidement progressive), **suspendre le traitement** par ICI et **référer en urgence le patient auprès d'un ophtalmologiste** pour examen clinique et avis sur la reprise possible de l'immunothérapie, en spécifiant le traitement pris et la possibilité d'effets indésirables immunomédiés.
- En dehors d'**agents mouillants locaux**, il n'est pas préconisé d'initier d'autres agents locaux dans l'attente de l'avis ophtalmologique.
- L'initiation d'un traitement par corticoïdes en collyre ou systémique pour traiter des symptômes oculaires doit être réalisée **après l'avis d'un ophtalmologiste**. Les traitements par corticoïdes peuvent aggraver les affections oculaires dues à une infection qui peuvent se manifester par des signes fonctionnels similaires aux EI immunomédiés (ex. : kératite ou uvéite herpétique) ou peuvent interférer avec le diagnostic et la gradation de la toxicité lorsque le patient est examiné par un ophtalmologiste. Les traitements corticoïdes locaux (collyres, périoculaires ou intraoculaires) doivent être privilégiés par le spécialiste à chaque fois que possible.
- Si des **signes neuro-ophtalmiques** sont présents (par exemple, diplopie, ptôsis, troubles oculomoteurs, etc.), une **IRM cérébrale** (incluant l'hypophyse) doit être réalisée **en urgence avec avis spécialisé**.
- L'**arrêt du traitement par ICI** n'est à envisager qu'après échec du traitement corticoïde ou dans les formes les plus graves après évaluation pluridisciplinaire du rapport bénéfices/risques, **entre ophtalmologistes et oncologues**, et surveillance étroite du patient.

12. EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES DYSIMMUNITAIRES

Les toxicités hématologiques immunomédiées associées aux ICI sont peu décrites, en partie en raison de leur fréquence peu élevée, mais aussi probablement à cause d'une sous-identification. Leur diagnostic est d'autant plus complexe que les ICI sont fréquemment associés avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

Les toxicités hématologiques dysimmunitaires sont importantes à considérer en raison de leur potentielle évolution pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent prendre un grand nombre de formes, incluant entre autres des cytopénies, des coagulopathies acquises et un syndrome d'activation macrophagique. Les EI hématologiques les plus rencontrés en clinique sont la thrombopénie et l'anémie qui sont des toxicités pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Une discussion avec l'hématologue ou l'interniste pour la gestion de ces EI est fortement recommandée.

Fréquence : le groupe de travail indique que la prévalence des EI hématologiques dysimmunitaires est estimée à 3,6 % des patients pour tous les grades et à 0,7 % des patients pour les EI de grades 3 et 4⁵⁹.

12.1. Anémie hémolytique

L'anémie hémolytique fait partie des EI hématologiques dysimmunitaires les plus observés avec les ICI bien qu'elle reste rare⁶⁰. La gravité de cet EI dépend du taux d'hémoglobine, mais aussi du terrain du patient, de sa tolérance de l'anémie et de la cinétique d'aggravation. L'anémie hémolytique auto-immune peut être associée à d'autres événements immunomédiés (autres cytopénies, microangiopathie thrombotique, etc.).

FACTEURS DE RISQUE

- Les patients ayant des antécédents personnels de cytopénie auto-immune sont suspectés d'être plus à risque de développer une anémie hémolytique.

DIAGNOSTIC

À la différence des anémies hémolytiques primaires, les anémies hémolytiques immuno-induites sont caractérisées par une incidence élevée de résultats négatifs au test de Coombs direct (environ 40 %).

Principaux signes cliniques à rechercher : faiblesse, pâleur, ictère, urine foncée, fièvre, souffle cardiaque.

⁵⁹ Michot JM, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? Eur J Cancer. 2019 Nov;122:72-90.

⁶⁰ Plaçais M, et al. Drug-induced autoimmune hemolytic anemias related to immune checkpoint inhibitors, therapeutic management, and outcome. Am J Hematol. 2024 Jul;99(7):1427-1430.

Examens à réaliser pour poser le diagnostic d'anémie hémolytique

- Avant chaque perfusion d'ICI de façon systématique : hémogramme.
- En cas d'anémie : bilan hépatique incluant bilirubine, dosage des LDH, réticulocytes, haptoglobine, recherche de schizocytes, test de Coombs, dosage des vitamines B9/B12 (pour rechercher un diagnostic différentiel).

L'anémie est un symptôme très fréquent des patients traités en oncologie et les causes autres que celles immunomédiées sont à rechercher.

Si les anomalies biologiques sont en faveur d'une anémie hémolytique, adresser le patient à un hématologue ou un interniste.

GESTION

- En cas de suspicion d'anémie hémolytique immuno-induite, **adresser le patient à un service spécialisé (ou consultation d'un avis hématologique à minima).**
- Le traitement de l'anémie hémolytique immuno-induite dépend de la tolérance du patient à cette anémie et repose en général sur une corticothérapie de **1 mg/kg/jour de prednisone**.
- La transfusion de concentrés de globules rouges n'est pas efficace dans cette situation sauf en cas d'anémie profonde.
- Il est recommandé d'ajouter une **supplémentation en folates**.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas d'arrêt, une réintroduction du traitement par ICI après une anémie hémolytique immuno-induite doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.

SUIVI

- Le suivi à effectuer sera à déterminer **selon l'avis spécialisé**.

12.2. Purpura thrombopénique immunologique

Bien que la thrombopénie soit un EI plutôt commun chez les patients atteints de cancer, son incidence sous ICI est faible. La thrombopénie peut résulter du cancer lui-même, de la chimiothérapie, d'autres médicaments associés, de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'un traitement par radiothérapie, de certaines infections et d'une auto-immunité préexistante (en particulier chez les patients atteints de cancers hématologiques).

La survenue de purpura thrombopénique immunologique (PTI) a été rapportée avec les ICI⁶¹. Le PTI se réfère à une thrombopénie immunologique au cours de laquelle le purpura est présent ou absent. Les risques associés à cet EI sont liés à la profondeur de la thrombopénie et au terrain du patient (risque hémorragique tumoral, médicaments anticoagulants...).

⁶¹ Dans les RCP à date, le PTI n'est pas mentionné, seule la thrombopénie immunitaire est indiquée pour cémipimab, durvalumab, pembrolizumab et trémélimumab.

- Avant l'initiation du traitement par ICI, il est utile de réaliser une **numération plaquettaire de référence** pour surveiller toute diminution en dessous de cette valeur pendant le traitement.

FACTEURS DE RISQUE

- Les patients ayant des antécédents personnels de cytopénie auto-immune sont suspectés d'être plus à risque de développer un PTI.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Ecchymoses légères ou excessives
- Pétéchies (généralement sur le bas des jambes)
- Saignements des gencives ou du nez
- Sang dans les urines ou les selles
- Céphalées inhabituelles et/ou signes d'appel neurologiques

Devant une thrombopénie inexpliquée sous ICI, les examens suivants sont à réaliser en 1^{re} intention :

- hémogramme avec contrôle sur tube citraté ;
- recherche d'une hémolyse associée à une recherche de schizocytes sur un frottis sanguin ;
- recherche d'une CIVD.

Adresser le patient à un spécialiste si les résultats de ces examens apportent d'autres arguments en faveur d'un PTI et en l'absence de cause évidente, pour la confirmation du diagnostic et la gestion de l'EI.

GESTION

En cas de suspicion d'une thrombopénie d'origine auto-immune

- **Suspendre le traitement par ICI et adresser le patient à un service spécialisé (ou consultation d'un avis hématologique à minima).**
- En cas de syndrome hémorragique, initier en urgence une **corticothérapie de 1 mg/kg/jour** voire des **immunoglobulines intraveineuses en attendant l'avis spécialisé.**
- La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée en cas de microangiopathie thrombotique.
- Pour la gestion de cet EI, se référer également au protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du PTI⁶².

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas d'arrêt, une réintroduction du traitement par ICI après un PTI doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.

⁶² HAS. Guide maladie chronique PDNS Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Mai 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf

SUIVI

- Le suivi à effectuer sera à déterminer **selon l'avis spécialisé**.

12.3. Autres effets indésirables hématologiques

D'autres toxicités hématologiques plus rares tels que le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou la microangiopathie thrombotique (MAT) peuvent être rencontrées avec les traitements par ICI. S'agissant d'EI potentiellement mortels, ils doivent être **détectés précocement** et **nécessitent une consultation rapide avec un spécialiste**.

- Le **SAM ou lymphohistiocytose hémophagocytaire** est un trouble hématologique impliquant une activation inappropriée des lymphocytes et des macrophages pouvant être mortelle :
 - un SAM doit être évoqué devant l'apparition de cytopénies et d'une fièvre inexpliquée ;
 - le bilan intègre notamment un hémogramme, un bilan hépatique, le dosage de la ferritine et de la ferritine glycosylée, des LDH, et des triglycérides avec **nécessité d'un avis spécialisé** pour discuter de la réalisation d'un myélogramme et du calcul du H-score pour le diagnostic et la prise en soin.
- Une **microangiopathie thrombotique**⁶³ doit être considérée devant l'apparition d'une anémie hémolytique associée à une insuffisance rénale et éventuellement à une thrombopénie :
 - le bilan intègre notamment la recherche en urgence de schizocytes **avec nécessité d'un avis spécialisé** pour le diagnostic et le traitement ;
 - la transfusion de plaquettes n'est pas recommandée en cas de microangiopathie thrombotique.

Par ailleurs, il existe aussi des **neutropénies** pouvant être induites par l'immunothérapie.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas d'arrêt, une réintroduction du traitement par ICI doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du rapport bénéfices/risques et selon les mentions du RCP.

SUIVI

- Le suivi à effectuer est à déterminer **selon l'avis spécialisé**.

⁶³ Cet EI ne figure pas à date dans les RCP européens des ICI, le lien de causalité entre ces EI et le médicament n'a pas encore été confirmé par la pharmacovigilance.

13. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

13.1. Réactions liées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité, le plus souvent sans gravité et de courte durée, ont été rapportées avec les ICI. L'anti-PD-L1 avélumab nécessite une prémédication détaillée ci-après.

Fréquence : très fréquent à fréquent (RCP)

Délai d'apparition : généralement immédiat (pendant la perfusion) et peut aller jusqu'à 1 heure après la perfusion.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

(Uniquement pour l'avélumab)

- Avant l'initiation du traitement par avélumab, une **prémédication** associant un **antihistaminique** à du **paracétamol** doit être instaurée avant les 4 premières perfusions.
- Si la 4^e perfusion a pu être réalisée sans que ne survienne de réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes est laissée à l'appréciation du médecin.
- Sensibiliser les patients à la détection précoce de cet effet indésirable, en leur demandant de prévenir immédiatement l'équipe soignante en cas d'apparition des signes décrits ci-dessous.

DIAGNOSTIC

Principaux signes cliniques à rechercher

- Fièvre légère
- Frissons
- Maux de tête
- Nausées
- Les réactions de haut grade peuvent inclure d'autres symptômes : tachycardie, modification de la tension artérielle, oppression thoracique, hypoxémie, douleurs thoraciques, toux, essoufflement, respiration sifflante, bouffées vasomotrices, transpiration, éruption cutanée, urticaire ou prurit, angio-œdème, présyncope ou syncope et rarement une anaphylaxie.

Devant une suspicion de réaction à la perfusion, il est nécessaire de rechercher systématiquement une infection de type bactériémie.

GESTION

- **Réaction de grade 1 :**
 - réduire le débit de perfusion en cours de 50 % ;
 - envisager d'instaurer une prémédication (ex. : paracétamol, antihistaminique) pour les futures perfusions.
- **Réaction de grade 2 :**
 - pour l'avélumab : suspendre provisoirement la perfusion jusqu'à régression des EI à un grade 0-1 et reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % ;
 - pour les autres ICI : réduire le débit de perfusion ou suspendre provisoirement la perfusion ;
 - envisager d'instaurer une prémédication (ex. : paracétamol, antihistaminique) pour les futures perfusions et les administrer à débit réduit.
- **Réaction de grade 3 :**
 - arrêter la perfusion et arrêter définitivement le traitement par l'ICI concerné.

ARRÊT ET RÉINTRODUCTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

- En cas de réapparition d'une **réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2**, le patient peut continuer à recevoir le traitement par l'ICI concerné sous étroite surveillance, après ajustement adéquat du débit de perfusion et administration d'une prémédication par paracétamol et antihistaminique.
- Envisager le remplacement par un autre ICI dont l'utilisation est approuvée dans la même indication.
- Envisager, si besoin, de discuter avec des spécialistes en immunoallergologie un éventuel test de réintroduction à dose progressive.
- En cas de **réaction à la perfusion de grade 3 ou plus**, le traitement par l'ICI concerné doit être **définitivement arrêté**.

13.2. Fatigue

La fatigue est un EI courant qui peut être causé par le traitement par ICI et par le cancer. La fatigue est également fréquemment un symptôme d'autres formes de toxicité associées aux ICI, notamment une insuffisance surrénale, hypothyroïdie, hypophysite, hépatite, insuffisance rénale, pneumopathie, toxicités neurologiques, myocardite et anémie.

Fréquence : très fréquent (RCP)

Délai d'apparition : la fatigue est plus susceptible de survenir **après le premier mois** suivant le début du traitement par ICI.

PRÉVENTION

- Une **activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue et peut être prescrite par le médecin. Elle peut faire l'objet d'une prise en charge financière, notamment pour la réalisation du bilan initial, dans le cadre des soins de support délivrés au patient atteint de cancer.
- Sensibiliser les patients à la détection d'une fatigue « anormale » (grande fatigue/fatigue extrême ne cédant pas au repos), qui peut être un des signes d'EI immunomédiés.

DIAGNOSTIC

- La recherche de la fatigue doit être **systématique** lors des consultations médicales.
- Si le patient ressent une fatigue, **une évaluation de son intensité** est réalisée grâce à l'utilisation du score de Performance Status de l'OMS ou du score de Karnofsky et s'appuie également sur la classification CTCAE.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
 - état de fatigue antérieur au cancer ;
 - stade de la maladie ;
 - présence d'une anémie ;
 - traitement(s) en cours (EI et interactions médicamenteuses) ;
 - caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient : apparition, intensité, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, influence sur la qualité de vie ;
 - lien social et disponibilité de l'entourage ;
 - ressources économiques.

Examens à réaliser en cas de survenue d'une fatigue inexpliquée avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne

- Bilan sanguin incluant hémogramme, ferritinémie, CRP, TSH, cortisolémie à 8 h
- CPK, troponine, BNP et ECG
- Ionogramme, créatininémie
- Glycémie
- Bilan hépatique

GESTION

- Devant une fatigue, il convient de rechercher la présence d'autres symptômes pouvant être associés à un EI immunomédié tels que des EI endocriniens (dysthyroïdie, hypophysite, diabète), neuromusculaires (encéphalite, myotoxicité) et cardiaques (myocardite).
- Si d'autres toxicités spécifiques à un organe sont exclues, la fatigue liée aux ICI doit être gérée de la même manière que la fatigue liée au cancer.
- Les patients souffrant de fatigue doivent être évalués pour détecter les comorbidités qui s'associent généralement à la fatigue, notamment la douleur, l'insomnie, la dépression et l'anxiété.

- Les patients peuvent être orientés **vers une équipe de soins oncologiques de support**, si disponible, afin de pouvoir bénéficier d'une aide à la pratique d'une activité physique adaptée (APA)⁶⁴.
- **Une corticothérapie d'épreuve n'est pas recommandée.**
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue pour les patients :**
 - avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation ;
 - prioriser ses activités, prévoir un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 1 h afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne, structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
 - se divertir et varier les activités de loisirs (exemples : jeu, musique, lecture, activités sociales) ;
 - éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.
- Les **stratégies non pharmacologiques** telles que l'économie d'énergie, la tenue d'un journal du niveau d'énergie, une thérapie cognitivocomportementale et une évaluation nutritionnelle peuvent être utiles.
- En cas de **fatigue de grade ≥ 3** , **discuter la suspension du traitement par ICI** voire envisager l'arrêt définitif en cas de persistance malgré une prise en soins adaptée.

13.3. Syndrome sec

Un syndrome sec immuno-induit est fréquemment rapporté avec les ICI avec ou sans critères pour un véritable syndrome de Gougerot–Sjögren. Le syndrome sec se manifeste principalement par l'apparition brusque d'une sécheresse buccale et touche majoritairement les hommes âgés. Il peut se manifester par une sécheresse oculaire et vulvo-vaginale qui est à rechercher. Le syndrome sec est souvent chronique et peut également s'accompagner d'arthralgies et rarement de manifestations neurologiques.

Délai d'apparition : le syndrome sec se développe généralement brusquement, **dans les 3 mois** suivant le début du traitement.

13.3.1. Sècheresse buccale

La sécheresse buccale (ou xérostomie) peut survenir comme un EI distinct, ou peut-être le symptôme d'un autre EI tel que le syndrome sec induit par ICI. La sécheresse buccale peut également être liée à des infections telles que la candidose buccale. Ceci est particulièrement préoccupant chez les patients traités par ICI, car le recours à des corticoïdes oraux, couramment utilisés pour traiter certaines toxicités des ICI, est un facteur de risque de candidose buccale.

⁶⁴ Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée, disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/30/AFSP1637993D/jo/texte>

La sécheresse buccale peut être la cause de complications, notamment d'infections et de pathologies dentaires, comme la perte de dents, dans les cas graves de syndrome sec. **Pour cette raison, il est important de tenir compte de la possibilité d'infection lors du diagnostic et du suivi.**

Fréquence : fréquent (RCP)

DIAGNOSTIC

Présentation clinique : La xérostomie peut s'accompagner d'une sensation de soif, d'une hypersensibilité des muqueuses et des dents. Des ulcérations secondaires de la muqueuse peuvent entraîner une sensation de brûlure.

Principaux diagnostics différentiels : infections telles qu'une candidose buccale, lichen immuno-induit, EI lié à d'autres médicaments concomitants.

Évaluations et examens à réaliser pour poser le diagnostic

- Évaluer l'état d'hydratation du patient
- Vérifier l'accumulation de salive dans le plancher buccal
- Évaluer la sécheresse de la salive
- Évaluer la dentition et la récession des gencives
- Rechercher les auto-anticorps anti-SS-A, anti-SS-B et AAN
- Doser le FR, C3 et C4
- Réaliser une électrophorèse des protéines pour rechercher une hypergammaglobulinémie
- Discuter une biopsie des glandes salivaires accessoires
- Un syndrome sec ophtalmologique doit également être recherché

GESTION

- **Éviter si possible les médicaments pouvant contribuer à la sécheresse buccale** (ex. : médicaments ayant un effet anticholinergique).
- Avant l'initiation d'un traitement, effectuer un **bilan dentaire** afin de s'assurer de l'hygiène bucco-dentaire et de la prévention des caries et d'identifier d'éventuels traumatismes (prothèse, etc.) ou problèmes dentaires/parodontaux. Les patients ayant un syndrome sec peuvent perdre leurs dents du fait de la sévérité de la sécheresse buccale et de la perte de la protection salivaire.
- **Grade CTCAE 1** (*salive sèche ou épaisse uniquement ; restrictions alimentaires minimales*) :
 - le traitement par ICI peut être poursuivi ;
 - améliorer l'hydratation du patient et lui conseiller de limiter la caféine et de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire ;
 - traitements locaux : augmenter l'hydratation orale, administrer des hydratants oraux, chewing-gums sans sucre ou des bonbons et/ou produits dentaires préservant l'humidité tels que dentifrice, bain de bouche et spray.

- **Grade CTCAE ≥ 2** (*symptômes modérés, altération de la prise orale, besoin de liquides abondants pour nettoyer la bouche des aliments secs ; régime alimentaire limité aux aliments mous, humides ou en purée ; ou incapacité de manger ; nécessité de lubrifiants buccaux*) :
 - proposer des soins de support et conseils diététiques pour les troubles du goût et de la parole pouvant être associés ;
 - conseiller aux patients d'éviter les endroits où l'air ambiant est sec, de maintenir une hygiène nasale (lavage avec solution saline) pour faciliter la respiration nasale et limiter la respiration orale, d'hydrater leurs lèvres plusieurs fois par jour ;
 - ajouter d'autres traitements locaux : substituts de salives, bains de bouche ou sprays ;
 - rechercher une éventuelle surinfection herpétique/candidosique ;
 - envisager l'ajout d'un sialogogue systémique (pilocarpine) ;
 - **envisager d'adresser le patient vers une consultation spécialisée (notamment interniste ou stomatologue) ;**
 - **suspendre le traitement et envisager une hospitalisation en cas de retentissement sur l'état nutritionnel et général du patient.**

13.3.2. Sècheresse oculaire

Bien que probablement sous-estimé, le syndrome de l'œil sec associé au traitement par ICI peut être suffisamment grave pour provoquer une perforation de la cornée.

- En cas de sécheresse oculaire sévère par hyposécrétion, un syndrome de Gougerot-Sjögren doit être recherché.

Se référer à la partie 11 sur les effets indésirables ophtalmologiques, page 83.

13.3.3. Sècheresse vulvo-vaginale⁶⁵

PRÉVENTION

- Conseiller des mesures hygiénodietétiques pour prévenir la sécheresse vaginale et les infections urinaires.

GESTION

- Pour la sécheresse vaginale :
 - proposer des traitements non hormonaux locaux : traitement de fond par hydratants et application de lubrifiants au moment des rapports sexuels. Ces traitements ne sont pas remboursés ;
 - un traitement par œstrogène local peut être envisagé en 2^e intention si échec des traitements non hormonaux, après information éclairée pour les patientes ayant été traitées pour un cancer hormonodépendant ;

⁶⁵ Cet EI n'est pas mentionné dans le RCP européen des ICI à date et le lien de causalité avec ces médicaments n'a pas encore été établi.

- un traitement par laser peut s'envisager après information des risques (brûlures, douleur) et **dans le cadre d'essais contrôlés randomisés**. D'autres méthodes (injection d'acide hyaluronique, photomodulation) sont en cours d'évaluation.
- Pour les symptômes urinaires :
 - une prise en soins selon les modalités habituelles **par le médecin généraliste, la sage-femme ou le gynécologue** selon les besoins, va permettre de réduire la charge symptomatique et par conséquent améliorer la santé sexuelle et minimiser les impacts sur la vie intime. Certaines affections urinaires peuvent nécessiter une consultation spécialisée en urologie.
- La patiente doit être **orientée vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie** si les symptômes sont invalidants et pour dépister d'autres dysfonctions sexuelles associées (troubles de la libido, image de soi).

Un référentiel de bonnes pratiques cliniques « Préservation de la santé sexuelle et cancers », publié par l'Institut national du cancer en mai 2021 est disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Accompagnement-du-patient/Sante-sexuelle>.

13.4. Syndromes œdémateux généralisés/syndrome de fuite capillaire⁶⁶

Le groupe de travail indique que des syndromes œdémateux ou syndromes de fuite capillaire ont été très rarement observés lors d'un traitement par immunothérapie⁶⁷. Des syndromes œdémateux ont été associés à la survenue de maladies auto-immunes dont la sclérodermie ou syndromes sclérodermiformes.

DIAGNOSTIC

Signes cliniques et biologiques à rechercher

- Prise de poids et chylothorax possible
- Hypoalbuminémie, hématocrite souvent normale, absence de protéinurie significative
- Fonction hépatique normale

Le spectre de symptômes est assez large pouvant aller d'une évolution chronique et paucisymptomatique jusqu'à une insuffisance rénale aiguë voire un choc cardiogénique.

⁶⁶ Cet EI n'est pas mentionné dans le RCP européen des ICI à date et le lien de causalité avec ces médicaments n'a pas encore été établi.

⁶⁷ Velev M, et al. Immune-related generalised oedema - A new category of adverse events with immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2023 Jan;179:28-47.

Examens pour poser le diagnostic

- Biologie : hémogramme à la recherche d'une hyperéosinophilie, TSH, albuminémie, hématocrite, protéinurie, fonction hépatique, électrophorèse et immunofixation
- Ponction d'au moins un épanchement (cytologie, notamment recherche de cellules tumorales, bactériologie, triglycérides)
- Échographie cardiaque pour éliminer une décompensation cardiaque

GESTION

- En cas de suspicion, le traitement par ICI doit être suspendu et le patient doit être **adressé à un spécialiste (par exemple médecine interne)**.
- La gestion de l'EI puis la reprise de l'immunothérapie doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

Recommandations internationales, européennes et françaises

- **ANRS | MIE et CNS** | Recommandation - Dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH – Mars 2024
- **ASCO** Guideline Update : Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.02786.
- **EADV** European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Mar;36(3):332-350. doi: 10.1111/jdv.17855.
- **ESC** Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/
- **ESMO** Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up: Management of toxicities from immunotherapy: Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- **EULAR** points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139.
- **FITC** (Société française d'immunothérapie du cancer) GCO de la SFC - Diagnostic et prise en charge des toxicités cardiaques et vasculaires des immunothérapies (en cours de publication)
- **GETAID** Utilisation des inhibiteurs de check-point chez les patients atteints de MICI.V1 du 15.03.2021.
- **NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities, v2.2023. May 2023.
- **SFE** Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. Endocr Relat Cancer. 2019 Feb;26(2):G1-G18. doi: 10.1530/ERC-18-0320.
- **SITC** clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.

Expertises de l'Institut national du cancer

- Avis d'experts - Effets indésirables des inhibiteurs de PARP, septembre 2022, disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux#toc-inhibiteurs-de-parp-olaparib-niraparib-rucaparib-talazoparib>
- Avis d'experts - Effets indésirables inhibiteurs intracellulaires des Inhibiteurs des CDK 4 et 6, septembre 2022, disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux#toc-inhibiteurs-des-cdk-4-et-6-ab-maciclilb-palbociclib-ribociclib>
- Référentiel - Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, avril 2023, disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux#toc-hormonoth-rapies-dans-le-traitement-adjuvant-des-cancers-du-sein>

Articles complémentaires proposés par les experts du groupe de travail et les relecteurs (relecture nationale)

Gambichler T, et al. On the use of immune checkpoint inhibitors in patients with viral infections including COVID-19. J Immunother Cancer. 2020 Jul;8(2):e001145. doi: 10.1136/jitc-2020-001145. Erratum in: J Immunother Cancer. 2021 Apr;9(4):1.

Pu D, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced-stage cancer: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2020 Jan;99(5):e19013. doi: 10.1097/MD.00000000000019013.

Gougis P, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. JAMA Netw Open. 2024 Apr 1;7(4):e245625. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.

Briot K, et al. Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. 2014 Dec;81(6):493-501. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.001.

Miao J, Herrmann SM. Immune checkpoint inhibitors and their interaction with proton pump inhibitors-related interstitial nephritis. Clin Kidney J. 2023 May 15;16(11):1834-1844. doi: 10.1093/ckj/sfad109.

Verheijden RJ, et al. Corticosteroids for Immune-Related Adverse Events and Checkpoint Inhibitor Efficacy: Analysis of Six Clinical Trials. J Clin Oncol. 2024 Aug 7;JCO2400191. doi: 10.1200/JCO.24.00191.

Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. Endocr Connect. 2020 Oct;9(10):R207-R228. doi: 10.1530/EC-20-0342.

Beuschlein F, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2024 May 2;190(5):G25-G51. doi: 10.1093/ejendo/lvae029.

Du Payrat JA et al. Hypophysites induites par les immunothérapies anti-néoplasiques [Checkpoint inhibitors-induced hypophysitis]. Bull Cancer. 2020 Apr;107(4):490-498. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.01.012.

- Li M, et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. *Hepatology*. 2022 Mar;75(3):531-540. doi: 10.1002/hep.32215.
- Swanson LA, Hawa F, Fontana RJ. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: Best practices in 2024. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024 Jun 5;23(1):e0191. doi: 10.1097/CLD.000000000000191.
- Zou F, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021 Jan;9(1):e002058. doi: 10.1136/jitc-2020-002058. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021 Mar;9(3):1. doi: 10.1136/jitc-2020-002058corr1.
- Breステau C, et al. Serious immune-related upper gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: a multicenter case series. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Dec;38(12):2104-2110. doi: 10.1111/jgh.16349.
- Tang T et al. Upper gastrointestinal symptoms and associated endoscopic and histological features in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Scand J Gastroenterol*. 2019 May;54(5):538-545. doi: 10.1080/00365521.2019.1594356.
- Townsend MJ, et al. Pancreatitis and Hyperlipasemia in the Setting of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Aug;21(8):831-840.e3. doi: 10.6004/jnccn.2023.7034.
- Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Med*. 2021 Oct 8;3(6):1074-1081. doi: 10.1016/j.xkme.2021.08.008.
- Cortazar FB, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Feb;31(2):435-446. doi: 10.1681/ASN.2019070676.
- Gupta S, et al. F18-FDG PET imaging as a diagnostic tool for immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2024 Aug 8:e182275. doi: 10.1172/JCI182275.
- Lumlertgul N, et al. Acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a retrospective real-world study. *Eur J Cancer*. 2023 Sep;191:112967. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112967.
- Gupta S, et al. ICPi-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2023 Apr;11(4)
- Abou Alaiwi S, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Feb;8(1):e000144. doi: 10.1136/jitc-2019-000144.
- Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985-94.
- Mahmood SS, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- Palaskas N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2):e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
- Naqash AR, et al. Major Adverse Cardiac Events With Immune Checkpoint Inhibitors: A Pooled Analysis of Trials Sponsored by the National

- Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3439-3452. doi: 10.1200/JCO.22.00369.
- Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail*. 2024 Aug 1. doi: 10.1002/ehhf.3340.
- Salem JE, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Jain P, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100252. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100252.
- Gong J, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002771. doi: 10.1136/jitc-2021-002771.
- Cautela J, et al. Acute Coronary Syndrome With Immune Checkpoint Inhibitors: A Proof-of-Concept Case and Pharmacovigilance Analysis of a Life-Threatening Adverse Event. *Can J Cardiol*. 2020 Apr;36(4):476-481. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.035.
- Ferreira M, et al. Coronary Toxicities of Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immunotherapies: a Case Report and Review of the Literature and International Registries. *Target Oncol*. 2018 Aug;13(4):509-515. doi: 10.1007/s11523-018-0579-9.
- Liu G, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiovascular toxicities: A review. *Heliyon*. 2024 Feb 9;10(5):e25747. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25747.
- Giustozzi M, et al. Vascular events with immune checkpoint inhibitors in melanoma or non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102280.
- Ederhy S, et al. Takotsubo-Like Syndrome in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;11(8):1187-1190. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.036.
- Trontzas IP, et al. ImmunoTTS Collaborative Group. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel)*. 2023 May 6;15(9):2637. doi: 10.3390/cancers15092637.
- Dubey D, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020 May;87(5):659-669. doi: 10.1002/ana.25708.
- Picca A et al. Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 26;8(3):e967. doi: 10.1212/NXI.0000000000000967.
- Dubey D, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020 May;87(5):659-669. doi: 10.1002/ana.25708.
- Chang MS, et al. Incident Noninfectious Uveitis Risk after Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Ophthalmology*. 2024 Jul;131(7):867-869. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.03.017.
- Chaudot F et al. Ocular Inflammation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Med*. 2022 Aug 25;11(17):4993. doi: 10.3390/jcm11174993.
- Michot JM, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer*. 2019 Nov;122:72-90. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.014.

Plaçais M, et al. Drug-induced autoimmune hemolytic anemias related to immune checkpoint inhibitors, therapeutic management, and outcome. *Am J Hematol.* 2024 Jul;99(7):1427-1430. doi: 10.1002/ajh.27339.

Velev M, et al. Immune-related generalised oedema - A new category of adverse events with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2023 Jan;179:28-47. doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.001.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

ORGANISMES PROFESSIONNELS, ASSOCIATIONS ET INSTITUTIONS SOLLICITÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS À TITRE INDIVIDUEL DANS LES GROUPES DE TRAVAIL/RELECTURE

- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC)
- Association française d'urologie (AFU)
- Collège de médecine générale (CMG)
- Fédération française de cancérologie digestive (FFCD)
- Société française d'ophtalmologie (SFO)
- Société française du cancer (SFC)
- Société française de cardiologie (SFC)
- Groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie (SFD)
- Groupe oncologie de langue française (GOLF) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF)
- Réseau OncoNeuroTox
- Société française d'endocrinologie (SFE)
- Société française d'immunothérapie du cancer (FITC)
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO)
- Société française de rhumatologie (SFR)
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)
- Société française d'hématologie (SFH)
- Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT)
- Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)
- Dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC)
- Observatoires des médicaments, Dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMéDIT)
- Société française de carcinologie cervico-faciale (SFCCF)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)

GROUPE DE TRAVAIL

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

L'institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence – Santé⁶⁸.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁶⁹.

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence – Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE⁷⁰.

- **Dr ALBAREL Frédérique**, endocrinologue, AP-HM - Hôpital de la Conception
- **Pr AMIOT Aurélien**, gastroentérologue, AP-HP et Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre
- **Dr BELLIERE Julie**, néphrologue, CHU de Toulouse et Université Paul Sabatier, Toulouse
- **Dr BENS Guido**, dermatologue, CH Simone Veil, Blois
- **Pr BORSON-CHAZOT Françoise**, endocrinologue, Hospices Civils de Lyon et Université Lyon 1
- **Dr BOURIEN Héloïse**, oncologue médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **Dr CAUTELA Jennifer**, cardiologue, AP-HM – Hôpital Nord
- **Dr CHAMPIAT Stéphane**, oncologue médical, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
- **Pr CONFAVREUX Cyrille**, rhumatologue, Hospices civils de Lyon et Université de Lyon
- **Pr DEBIAIS Françoise**, rhumatologue, CHU et Université de Poitiers
- **Pr FRECHE Bernard**, médecin généraliste, Cabinet libéral, Vaux-sur-Mer, CH de Royan et Université de Poitiers
- **Pr GREILLIER Laurent**, pneumologue, AP-HM – Hôpital Nord et Université Aix-Marseille
- **Pr GUEUDRY Julie**, ophtalmologiste, CHU de Rouen
- **Dr KOSTINE Marie**, rhumatologue, CHU et Université de Bordeaux
- **Dr LAPARRA Ariane**, interniste, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr MALISSEN Nausicaa**, dermatologue, AP-HM - Hôpital La Timone et Université Aix-Marseille
- **Dr MANSON Guillaume**, hématologue, CHU de Rennes
- **Pr MASCAUX Céline**, pneumologue, CHU et Université de Strasbourg
- **Mme MATHIVON**, IDE, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr MEUNIER Lucy**, hépatogastroentérologue, CHU Montpellier
- **Pr NEUZILLET Yann**, urologue, Hôpital Foch, Suresnes et Université de Versailles, Saint-Quentin en Yvelines
- **Dr PSIMARAS Dimitri**, neurologue, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

⁶⁸ La base de données publique Transparence - Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé :

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

⁶⁹ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

⁷⁰ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

- **Dr RANCHON Florence**, pharmacien hospitalier, Hospices civils de Lyon et Université de Lyon
- **Pr ROUGE-BUGAT Marie-Eve**, médecin généraliste, Institut Universitaire du Cancer Oncopole et Université Paul Sabatier, Toulouse
- **Dr TISON Alice**, rhumatologue, CHRU de Brest

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL

- **CARLES Marie**, OMÉDIT PACA-CORSE
- **LAUNOIS Jeanne**, DSRC NEON
- **LE DEROFF POUPEAU Céline**, OMÉDIT Bretagne
- **VEDRENNE Pascale**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM (jusqu'en mars 2024)
- **ILLOUZ Jérémie**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir de septembre 2024)
- **MAHUNGU Janine**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir de mai 2024)

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SAGOT Lucie**, cheffe de projets, département médicament, direction des Recommandations et du Médicament
- **DUPERRAY Marianne**, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

RELECTEURS

- **Dr ABI-RACHED Henry**, dermatologue, CH de Valenciennes, Valenciennes
- **Dr AL GHOR Maya**, oncologue médical, CHI de Fréjus/Saint-Raphaël, Fréjus
- **Dr ALBRTO Tifanie**, neurologue, CHU de Lille, Lille
- **Dr ANDRE Michel**, pneumologue, Centre hospitalier de Cornouaille Quimper-Concarneau, Quimper
- **Dr ANDREANI Marine**, néphrologue, CHU de Nice, Nice
- **Dr ANTOINE Valéry**, gériatre, CHU de Caremeau, Nîmes
- **Dr ARBAULT-BITTON Chloé**, cardiologue, Hôpital Européen, Marseille
- **Dr ASSAAD Souad**, interniste, Centre Leon Bérard, Lyon
- **Mme AUBERT Ingrid**, IDE, Cabinet infirmier, Four
- **Dr AUDIGIER-VALETTE Clarisse**, pneumologue, Hôpital Sainte Musse, Toulon
- **Dr AUGUSTO Laetitia**, oncologue médical, CLCC/CHU de Rouen, Rouen
- **Dr AZUAR Anne-Sophie**, gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Grasse, Grasse
- **Dr BAILLOT RUDONI Sabine**, endocrinologue-diabétologue, CHU de Dijon, Dijon
- **Dr BAINAUD Matthieu**, oncologue médical, CHU de Poitiers, Poitiers
- **Mme BARBU Céline**, oncologue médicale, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr BENMAZIANE Asmahane**, oncologue médical, Hôpital Foch, Suresnes
- **Dr BERNARD Sophie**, hématologue, CH de la Côte Basque, Bayonne
- **Dr BERTRAND Benjamin**, pharmacien hospitalier, Hôpital de Grasse, Grasse
- **Pr BEYLOT-BARRU Marie**, dermatologue, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- **Dr BIHAN Kevin**, pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance Pitié Salpêtrière – Saint-Antoine, AP-HP, Paris
- **Dr BLAZEVIC Ilfad**, oncologue médical, IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse
- **Dr BOBRIE Angélique**, gynécologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

- **Dr BONNIAUD Bertille**, dermatologue, CHU de Dijon, Dijon
- **Mme BOT Laurence**, IDE, CHU de Rennes, Rennes
- **Dr BOUDHABHAY Idris**, néphrologue, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- **Dr BOUREAU Boris**, pharmacien hospitalier, CH Robert Bisson, Lisieux
- **Pr BREILH Dominique**, pharmacien hospitalier, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- **Dr BRUNET Maxime**, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr BRUN-FITTON Anne**, pharmacien hospitalier, GH Bretagne Sud, Lorient
- **Mme BURIGNAT Delphine**, IDE, Centre Georges François Leclerc, Dijon
- **Dr CAILLO Ludovic**, hépatogastroentérologue, CHU de Nîmes, Nîmes
- **Dr CARLIER Claire**, oncologue médical, Institut Godinot, Reims
- **Dr CARTERY Claire**, néphrologue, CH de Valenciennes, Valenciennes
- **Pr CATARGI Bogdan**, endocrinologue-diabétologue, CHU de Bordeaux
- **Dr CHARPIN Caroline**, rhumatologue, Hôpital Européen, Marseille
- **Dr CHETTIBI-OTMANE Amel**, oncologue médical, CH de Saintes, Saintes
- **Dr CHICHE Laurent**, interniste, Hôpital Européen, Marseille
- **Pr COLLONGUES Nicolas**, neurologue, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- **Dr CORREARD Florian**, pharmacien hospitalier, CHU Timone, AP-HM, Marseille,
- **Dr COUTURIER Aymeric**, néphrologue, Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine
- **Dr DANG Julien**, néphrologue, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- **Dr DESMEDT Eve**, dermatologue, CHU de Lille, Lille
- **Dr DIDIER Kévin**, interniste, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Reims
- **Dr DIGUE Laurence**, oncologue médical, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- **Dr DINULESCU Monica**, dermatologue, CHU de Rennes, Rennes
- **Dr DOLLADILLE Charles**, cardiologue, CHU de Caen, Caen
- **Dr DORE Mélanie**, oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
- **Dr DORY Anne**, pharmacien hospitalier, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- **Mme DRAI ALBERTINI Marie-Laure**, IPA, CH de Bastia, Bastia
- **Dr DUCHEMANN Boris**, pneumologue, Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny
- **Dr EDERHY Stéphane**, cardiologue, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
- **Dr FARGE Agathe**, rhumatologue, Centre François Baclesse, Caen
- **Mme FAURE Nadine**, cadre de santé, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône
- **Dr FERRARI Victoria**, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
- **Dr FORESTIER Alexandra**, interniste, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr FOUICHER Pascal**, pneumologue, CHU de Dijon, Dijon
- **Dr FRESSE Audrey**, pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance de Nancy, Nancy
- **Dr FULCRAND Julie**, pharmacien hospitalier, CH de Valenciennes, Valenciennes
- **Dr GALVEZ Thierry**, endocrinologue-diabétologue, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier
- **Dr GANDEGA Hadiétou**, pharmacien hospitalier, Hôpital privé Toulon Hyères – Saint-Jean, Toulon
- **Dr GILLY Olivier**, endocrinologue-diabétologue, CHU de Nîmes, Nîmes
- **Pr GIRODET Pierre-Olivier**, pneumologue, CHU de Bordeaux
- **Pr GOUNANT Valérie**, pneumologue, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris
- **Dr GRANEL-BROCARD Florence**, dermatologue, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy
- **Dr GRELIAK Anna**, dermatologue, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Lille
- **Dr GRIMOPONT Frederic**, oncologue médical, UHSI – CHU de Lille, Lille
- **Dr GUILLET Pierre**, oncologue médical, Hôpital privé Toulon Hyères – Saint-Jean, Toulon
- **Dr GUITTON Romain**, immunologue clinique, CHRU de Nancy, Nancy

- **Dr HAISSAGUERRE Magali**, endocrinologue-diabétologue, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac
- **Dr HASBINI Ali**, radiothérapeute, Clinique Pasteur, Brest
- **Dr HERPIN Chloé**, pharmacien hospitalier, CH de Tarbes-Lourdes, Lourdes
- **Dr HEUDEL Pierre**, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr HOUESSINON Aline**, oncologue médical, CHU Amiens-Picardie, Amiens
- **Dr ISSA Nahema**, interniste, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- **Dr JANELA-LAPERT Raphaël**, dermatologue, Clinique dermatologique - CHU de Rouen, Rouen
- **Dr JARY Marine**, oncologue médical, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand
- **Dr KIMBIDIMA Reine**, pharmacien hospitalier, Hôpital Lyon Sud, HCL, Pierre-Bénite
- **Dr KROEMER Marie**, pharmacien hospitalier, CHU de Besançon, Besançon
- **Pr LABALETTE Pierre**, ophtalmologue, Hôpital Claude Huriez, CHU de Lille, Lille
- **Dr LABROSSE Hélène**, pharmacien hospitalier, Dispositif spécifique régional du cancer ONCO AURA, Lyon
- **Pr LAMBOTTE Olivier**, immunologue clinique, GHU de Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- **Dr LARUE Vincent**, médecin généraliste, IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse
- **Mme LAVESQUE Jenny**, IDE, CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr LEBAS Louisiane**, pneumologue, CHI du Val d'Ariège, Saint-Jean-de-Verges
- **Dr LEDOULT Emmanuel**, interniste, CHU de Lille, Lille
- **Dr LEVENBRUCK Chloé**, pharmacien hospitalier, Institut du Cancer Avignon-Provence, Avignon
- **Dr LOIZEAU Claire**, cardiologue, clinique Tivoli, Bordeaux
- **Dr LORTAL Barbara**, pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr LOTTIN-GRADOS Marine**, oncologue médical, CHU Amiens-Picardie, Amiens
- **Dr LOURENÇO Nelson**, hépatogastroentérologue, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris
- **Dr LUMBROSO-LE ROUIC Livia**, ophtalmologue, Institut Curie, Paris
- **Mme MAHE Sandrine**, IPA, CHI Compiègne-Noyon, Compiègne
- **Dr MAKKE-KARIMOVA Elena**, dermatologue, CH de Lens, Lens
- **Dr MARIA Alexandre**, interniste, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier et ICM (CLCC), Montpellier
- **Dr MARY-PREY Sorilla**, dermatologue, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- **Mme MASSEAU Jennifer**, IPA, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL, Lyon
- **Dr MASSON Maëva**, rhumatologue, CHU Purpan, Toulouse
- **Pr MAZIERES Julien**, pneumologue, CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr MEDIONI Jacques**, oncologue médical, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
- **Dr MERVOYER Elvire**, cardiologue, ICO René Gauducheau, Saint-Herblain
- **Dr MOTTET Thibaut**, oncologue médical, Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne
- **Dr MOULY Céline**, endocrinologue-diabétologue, CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr MROUKI Maroua**, gériatre, CH de Perpignan, Perpignan
- **Dr OUERK Yanis**, oncologue médical, CH de Brive-La-Gaillarde, Brive-La-Gaillarde
- **Mme PAGNOT Magalie**, IDE, CHU de Besançon, Besançon
- **Dr PARENT Pauline**, Oncologue médical, CHU de Lille, Lille
- **Dr PERNOT Simon**, hépatogastroentérologue, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr PEYRONY Olivier**, médecin généraliste, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris
- **Dr POETSCH Laura**, oncologue médical, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux
- **Dr PUREUR Dimitri**, hépatogastroentérologue, CHU Saint-Éloi, Montpellier
- **Pr QUANTIN Xavier**, pneumologue, ICM (CLCC), Montpellier
- **Dr RAVOIRE Magali**, oncologue médical, Institut du Cancer - Avignon-Provence, Avignon

- **Dr RIBEIRO Joana**, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Paris
- **Mr RICHE Cyril**, IDE, CH de l'agglomération de Nevers, Nevers
- **Dr RODRIGUES Manuel**, oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr ROMANO Emanuela**, oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr SCALBERT-SADONES Camille**, dermatologue, CH Ouest Réunion, Saint-Paul
- **Dr SCHNEIDER Sophie**, pneumologue, CH de la Côte Basque, Bayonne
- **Dr SEJEAN Karine**, pharmacien hospitalier, Hôpital Foch, Suresnes
- **Mr STEPHAN Gurvan**, IDE, CH de Morlaix, Morlaix
- **Mme TARBY Daisy**, IDE, poste partagé entre la CPTS du Bassin Vésulien et le Groupe Hospitalier de la Haute-Saône, Vesoul
- **Dr TARD Céline**, neurologue, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, CHU de Lille, Lille
- **Dr TEYTAUD Manon**, pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Mme THOMAS Kristell**, IDE, IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse
- **Dr TOURNAMILLE Jean-François**, pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Mme TREFCON Camille**, IPA, Hôpital Lyon Sud – HCL, Lyon
- **Pr TRETON Xavier**, hépatogastroentérologue, Institut des MICI Groupe hospitalier privé Ambroise Paré-Hartmann, Neuilly-sur-Seine
- **Dr VERNEJOUX Jean-Marc**, pneumologue, Clinique La Croix du Sud, Quint-Fonsegrives
- **Pr VEZZOSI Delphine**, endocrinologue-diabétologue, CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr VIANSONE Alessandro Adriano**, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **Pr ZAANAN Aziz**, hépatogastroentérologue, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris
- **Dr ZERBIT Jérémie**, pharmacien hospitalier, AP-HP (HAD), Paris

ANNEXE 1. BILAN SYNTHÉTIQUE DES EXAMENS À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI

	AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI	AVANT CHAQUE CYCLE
GÉNÉRAL	- Bilan hépatique incluant ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine libre, totale et conjuguée - Hémogramme - Ionogramme sanguin (natrémie, calcémie +/- albuminémie)	X
FONCTION RÉNALE	- Créatininémie/DFG - Ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon - ECBU	
FONCTION ENDOCRINIENNE	- Glycémie à jeun - TSH, T4L - Cortisolémie à 8 h (en l'absence de prise de corticoïdes) +/- ACTH (selon résultats de la cortisolémie)	X (pendant 6 mois puis tous les 2 cycles pendant les 6 mois suivants ou en cas de point d'alerte clinique)
	<u>En cas de combinaison d'ICI ou de situation (néo)adjuvante :</u> - LH, FSH, testostérone totale (chez les hommes) - FSH (chez les femmes ménopausées)	
FONCTION RESPIRATOIRE	- Mesure de la saturation en oxygène au repos - Tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste - EFR et test de la marche (<i>chez les patients à risque</i>⁷¹)	
BILAN INFECTIEUX	- Sérologies VHB, VHC et VIH	
FONCTION PANCRÉATIQUE	- Lipase sérique (<i>optionnel</i>)	
FONCTION CARDIAQUE	- ECG - Troponines US (I ou T) - BNP ou NT-pro-BNP - ETT (<i>chez les patients classifiés à haut risque</i>)⁷²	X ECG et troponines avant chaque cycle pendant les 3 premiers mois puis s'ils s'avèrent normaux discuter la répétition tous les 3 mois
FONCTION MUSCULO-SQUELETTIQUE	- CPK	

⁷¹ Exemples de patients à risque : maladie pulmonaire interstitielle à l'imagerie, BPCO, toxicité pulmonaire suspectée antérieurement liée au traitement.

⁷² Les patients à haut risque sont définis par la présence d'un des critères suivants : association d'un ICI avec une autre thérapie ciblée potentiellement cardiotoxique, antécédents de cardiopathie, antécédents de cardiotoxicité à un autre traitement antinéoplasique.

ANNEXE 2. TABLEAU DES PRINCIPAUX DERMOCORTICOÏDES COMMERCIALISÉS EN FRANCE POUR TRAITER CERTAINES RÉACTIONS CUTANÉES

- Ces informations s'adressent à des médecins non spécialistes, pour un traitement symptomatique de première ligne de certaines réactions cutanées immunomédiées : réactions maculopapuleuses, psoriasiformes, eczématiformes et lichénoïdes. Après avis dermatologique, d'autres médicaments et d'autres dosages thérapeutiques peuvent être discutés.
- Les quantités de produits requises peuvent varier significativement selon la surface atteinte et la corpulence du patient.
- Les informations contenues dans ce tableau ne s'appliquent pas aux autres réactions cutanées décrites dans ce référentiel.
- Les applications de dermocorticoïdes doivent d'abord être quotidiennes jusqu'à amélioration significative, puis progressivement espacées (1 jour sur 2, sur 3...) jusqu'à un sevrage complet. Il est important d'appliquer le produit pur, non dilué dans un émollient ou toute autre préparation et à distance de l'application de l'émollient. En cas de récurrence de l'éruption au cours de la décroissance après une amélioration initiale, la fréquence des applications doit être augmentée au dernier palier efficace (traitement d'entretien à adapter en fonction de l'évolution).

Tableau 5. Liste des principaux dermocorticoïdes disponibles en France adaptés à certaines réactions cutanées immunomédiées (réactions maculopapuleuses, psoriasiformes, eczématiformes et lichénoïdes)

Zone à traiter	Exemples de DCI	Galénique	Quantités par application	Commentaires
Tronc et membres	Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Diflucortolone valérate Hydrocortisone 17-butyrate	Crème	30 g pour tronc et membres Env. 15 - 20 g pour le tronc seul Env. 3 - 5 g pour un membre	Pour l'eczéma, l'application d'un émollient à un autre moment de la journée est recommandée.
Paumes et plantes	Clobétasol propionate	Crème	5 g	Application de préférence le soir au coucher et y associer le port de gants en coton.
Visage	Désonide	Crème	3 g	
Cuir chevelu	Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Hydrocortisone 17-butyrate	Lotion Émulsion	3 ml	

ANNEXE 3. GRADES CTCAE

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

Affections pulmonaires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumopathie	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention médicale.	Symptomatique ; nécessitant une intervention médicale ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une oxygénothérapie.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation).	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une inflammation locale ou diffuse du parenchyme pulmonaire.</i>					
Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Colite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement.	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles.	Douleurs abdominales sévères ; signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une inflammation du petit et gros intestin.</i>					
Entérocolite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement.	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles.	Douleurs abdominales sévères ou persistantes ; fièvre ; iléus ; signes péritonéaux.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une inflammation du côlon.</i>					
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Augmentation légère des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; nécessitant une hospitalisation ; augmentation importante des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès

			élémentaires de la vie quotidienne ;		
<i>Définition : Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.</i>					
Pancréatite		Élévation des enzymes ; signes radiologiques uniquement.	Douleur sévère ; vomissements ; nécessitant une intervention médicale (analgésie, support nutritionnel)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une inflammation du pancréas sans infection du pancréas documentée.</i>					

Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : Trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.</i>					
Réaction en relation avec la perfusion	Réaction légère transitoire ; ne nécessitant pas l'arrêt de la perfusion ; ne nécessitant aucun traitement	Arrêt du traitement ou de la perfusion requis, mais réponse rapide à un traitement symptomatique (ex. : antihistaminiques, AINS, morphiniques, remplissage IV) ; traitement prophylactique pendant ≤ 24 h requis	Prolongé (ex. : absence de réponse rapide au traitement symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion) ; réapparition des symptômes après amélioration initiale ; hospitalisation requise du fait des conséquences cliniques	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une réaction indésirable à l'injection de produits pharmacologiques ou biologiques.</i>					

Affections rénales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Insuffisance rénale aiguë	-	-	Nécessitant une hospitalisation	Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une dialyse	Décès

<i>Définition : Trouble caractérisé par une perte aiguë de la fonction rénale (dans les 2 semaines) et traditionnellement classée comme pré-rénal (faible flux sanguin dans les reins), rénal (lésions rénales) et post-rénales (obstruction de l'écoulement urétéral ou vésical).</i>					
Augmentation de la créatinine	> à LSN jusqu'à 1,5x la LSN	> 1,5-3x la valeur de base ; > 1,5-3x la LSN ;	> 3 x la valeur de base ; > 3-6x la LSN ;	> 6x la LSN	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de créatinine dans un échantillon sanguin</i>					
Investigations (fonction hépatique)					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Aspartate aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Bilirubinémie augmentée	> LSN - 1,5 x LSN si valeur de base normale ; > 1,0 - 1,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 1,5 - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; > 1,5 - 3 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 - 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 10,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 10,0 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang. Un excès de bilirubine est associé à un ictère.</i>					
Phosphatase alcaline augmentée	> LSN - 2,5 x LSN si valeur de base normale ; 2,0 - 2,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 2,5 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 2,5 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de phosphatase alcaline dans un échantillon sanguin.</i>					
GGT augmentée	> LSN - 2,5 x LSN si valeur de base normale ; 2,0 - 2,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 2,5 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 2,5 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : Résultats biologiques indiquant un taux plus élevé que la normale de l'enzyme gamma-glutamyltransférase (GGT) dans un échantillon sanguin. La GGT catalyse le transfert du groupement gamma glutamyl d'un peptide gamma glutamyl vers un autre peptide, un acide aminé ou l'eau.</i>					

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN: 978-2-38559-106-9
ISBN net: 978-2-38559-107-6

DÉPÔT LÉGAL DÉCEMBRE 2024

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr