



10 RENCONTRE EN ONCOGERIATRIE

Thème : Oncologie thoracique

ATELIERS 1 : Gestion des toxicités liées à l'immunothérapie

Le 05/04/2024, Besançon

Hamadi ALMOTLAK, oncologue médical

Anne-Laure CLAIRET, pharmacienne

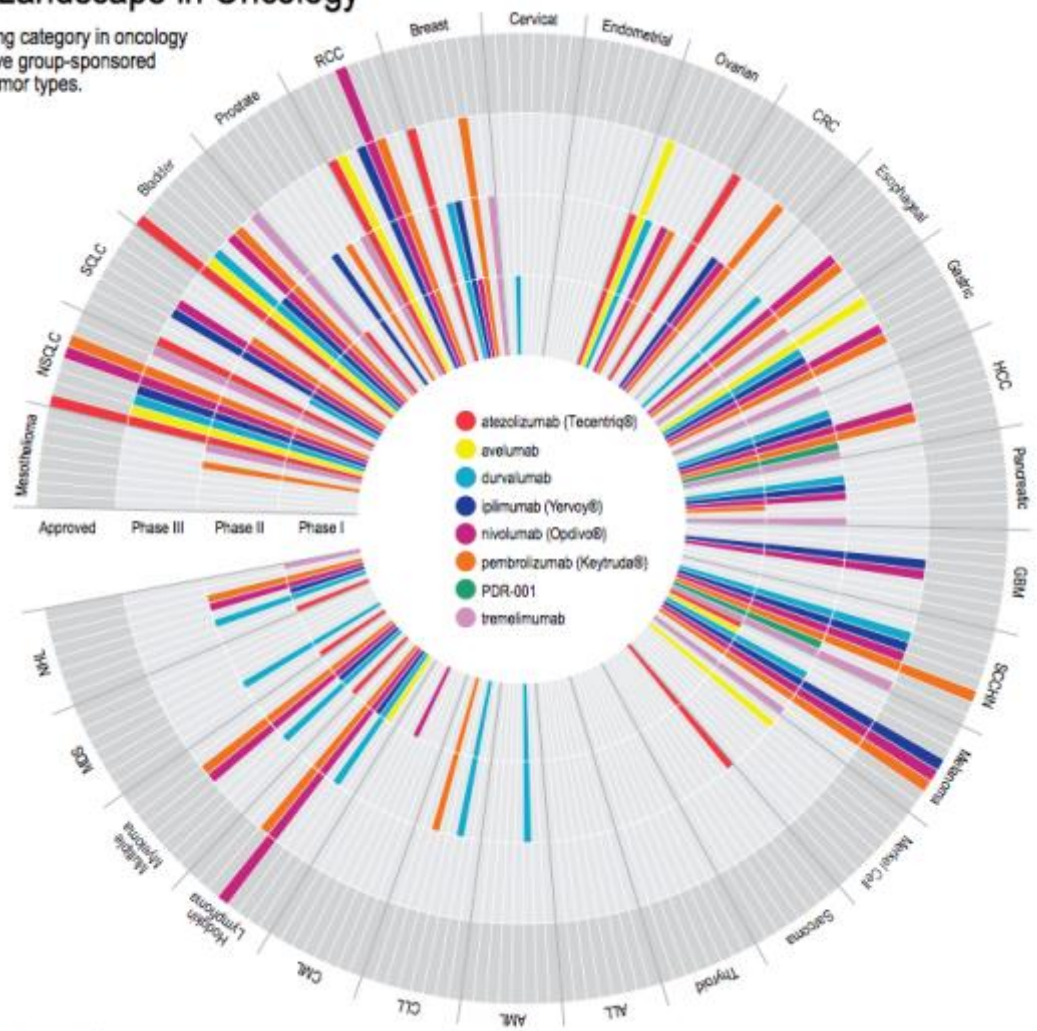
Magalie PAGNOT, IPA

Oncologie Médicale

CHU Besançon

The Immunotherapy Landscape in Oncology

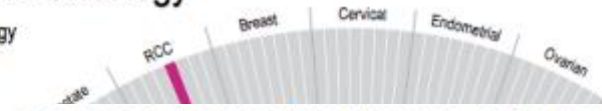
Immunotherapy continues to be a growing category in oncology treatment, and company- and cooperative group-sponsored trials are being conducted in all major tumor types.



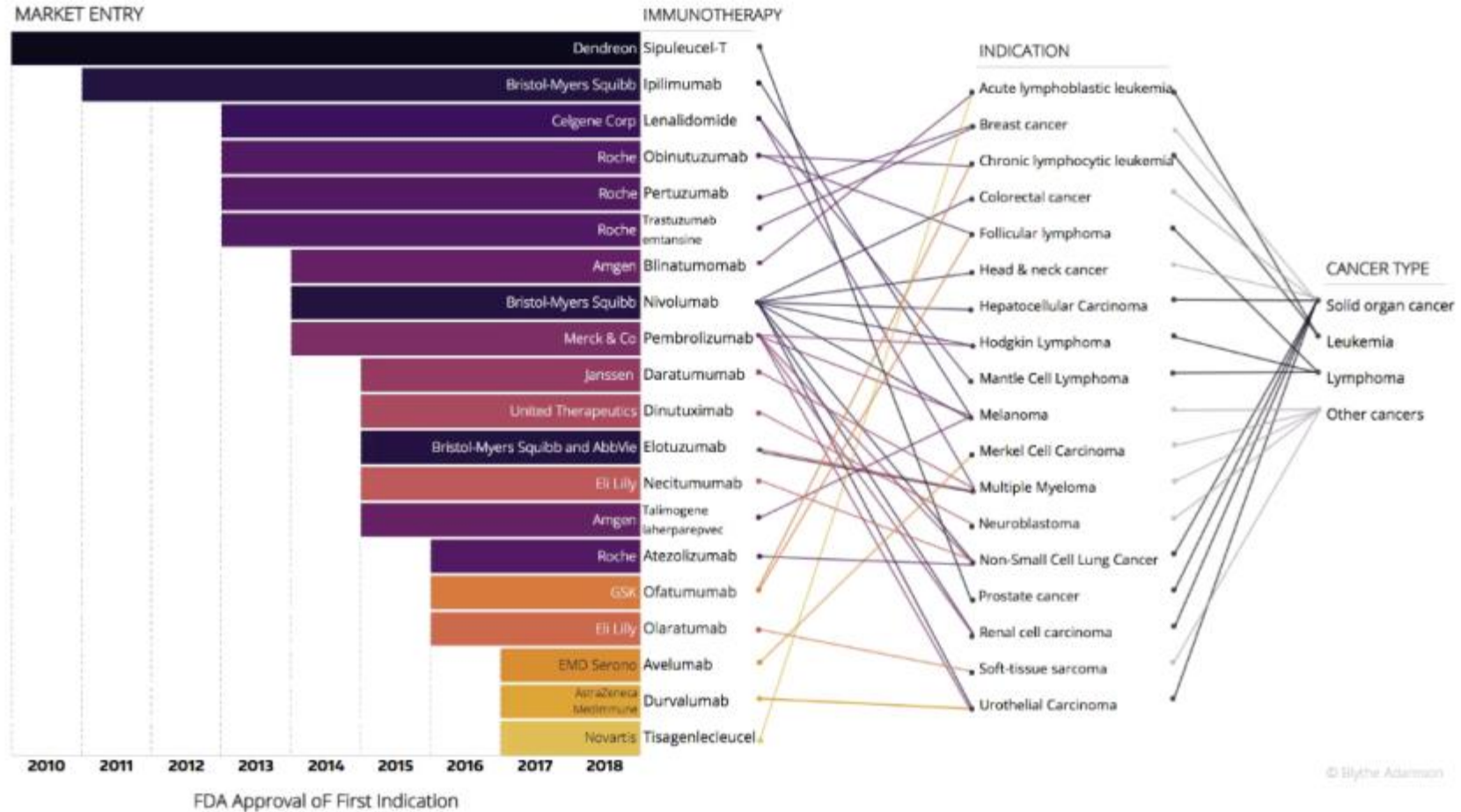
Source: Ongoing company-sponsored and pivotal cooperative group-sponsored trials; CancerMPact Future Trends and Insights (accessed from www.cancermpact.com), CancerLandscape, and www.clinicaltrials.gov, accessed 13 Jul 2016

The Immunotherapy Landscape in Oncology

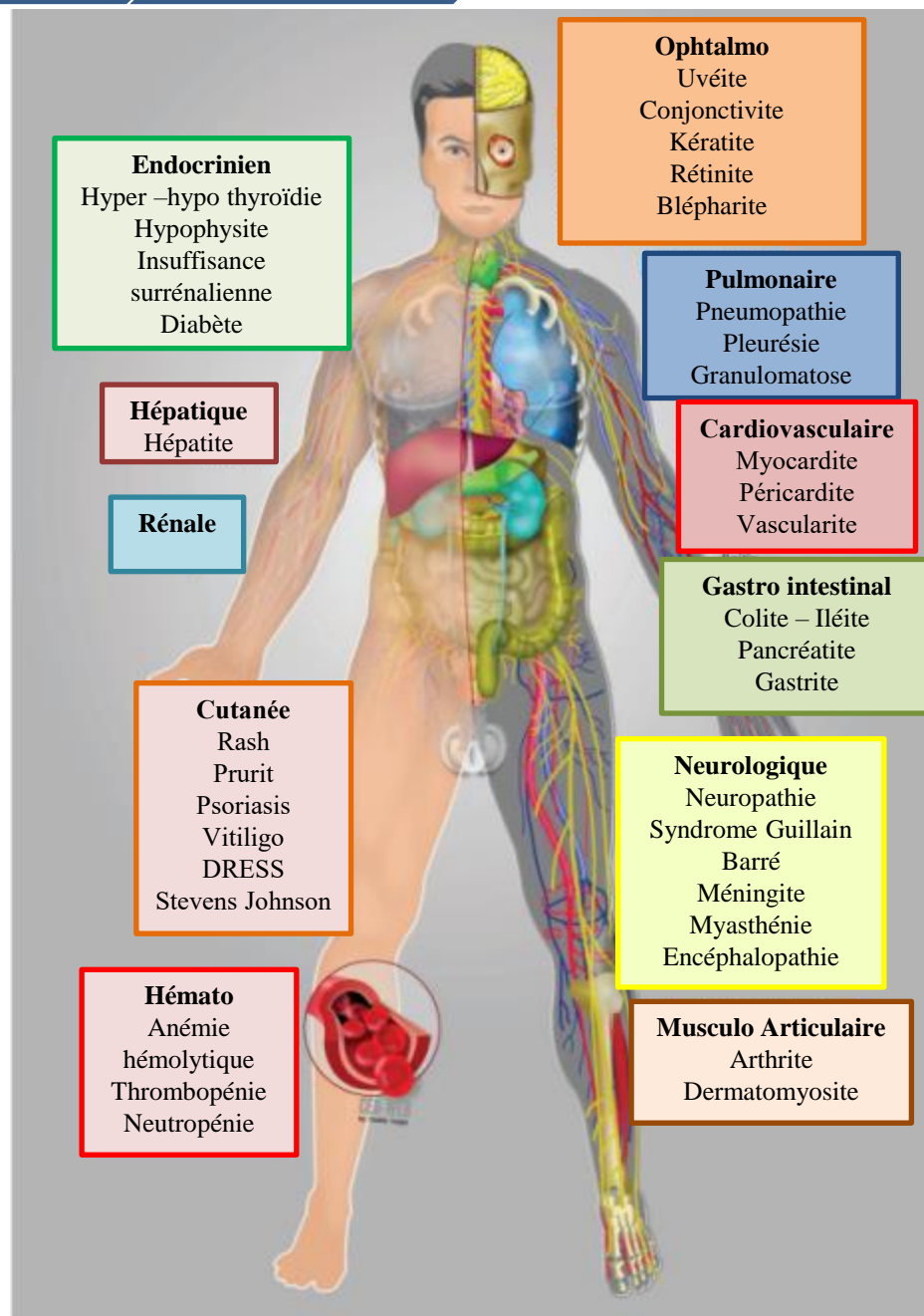
Immunotherapy continues to be a growing category in oncology treatment, and company- and cooperative group-sponsored trials are being conducted in all major tumor types.

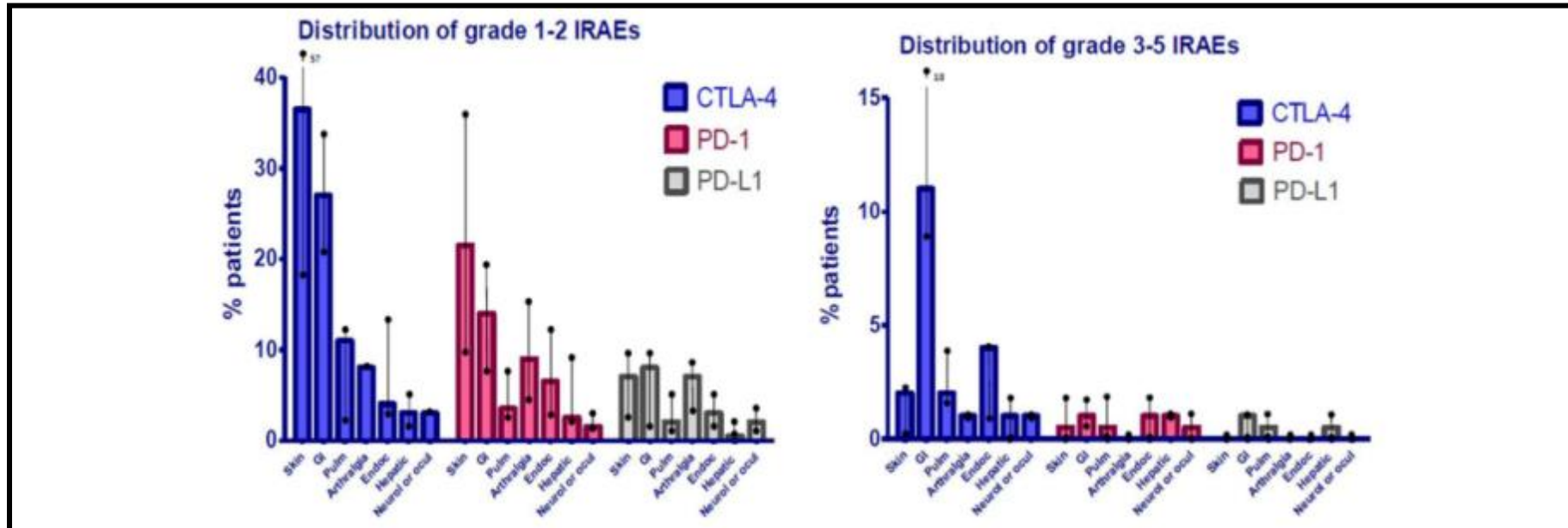


CANCER IMMUNOTHERAPY CHEAT SHEET



Source: Ongoing company-sponsored CancerMPact Future Trends and Insights CancerLandscape, and www.clinicaltrials.gov





REVIEW

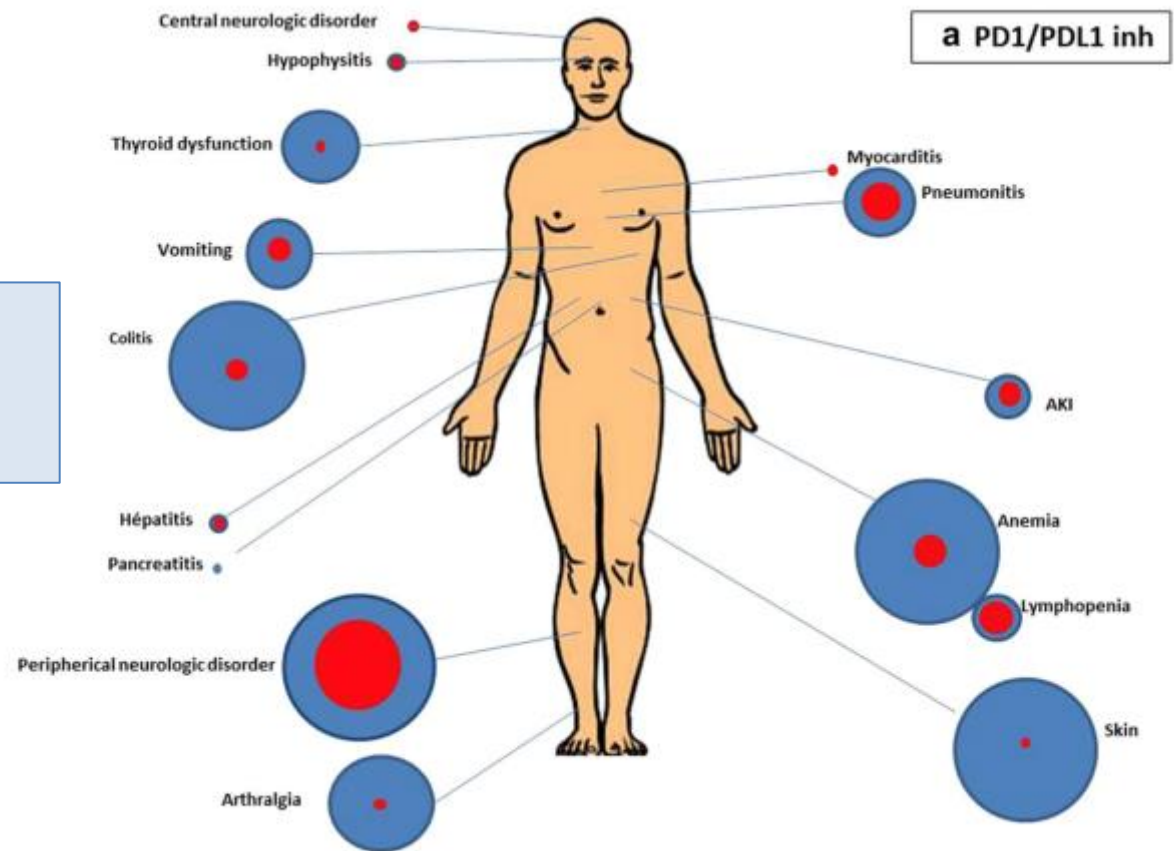
Open Access

Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know?



Virginie Lemiale^{1*}, Anne-Pascale Meert², François Vincent³, Michael Darmon^{1,4}, Philippe R. Bauer⁵,
 Andry Van de Louw⁶, Elie Azoulay^{1,4} and Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient
 d'Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Taille des cercles: Incidence
 Couleur rouge : incidence tox sévère



REVIEW

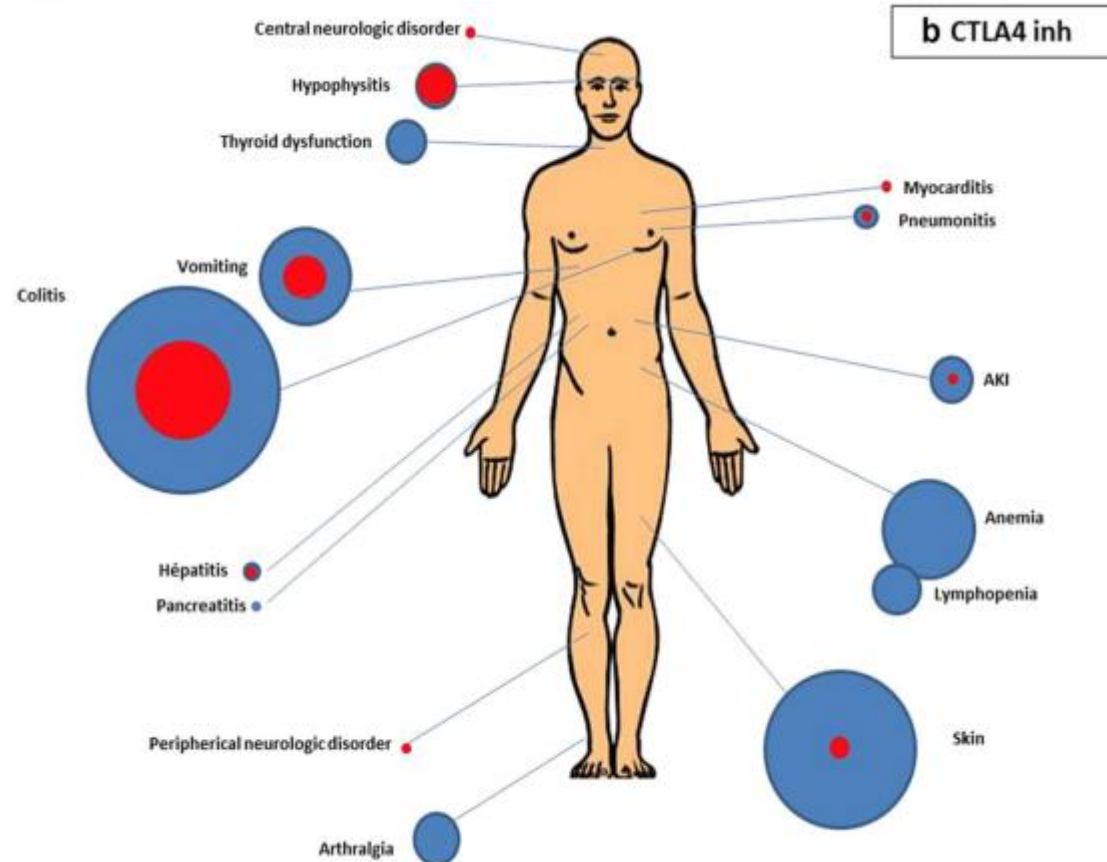
Open Access

Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know?

Virginie Lemiale^{1*}, Anne-Pascale Meert², François Vincent³, Michae Andry Van de Louw⁶, Elie Azoulay^{1,4} and Groupe de Recherche en d'Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Taille des cercles: Incidence

Couleur rouge : incidence tox sévère



Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition



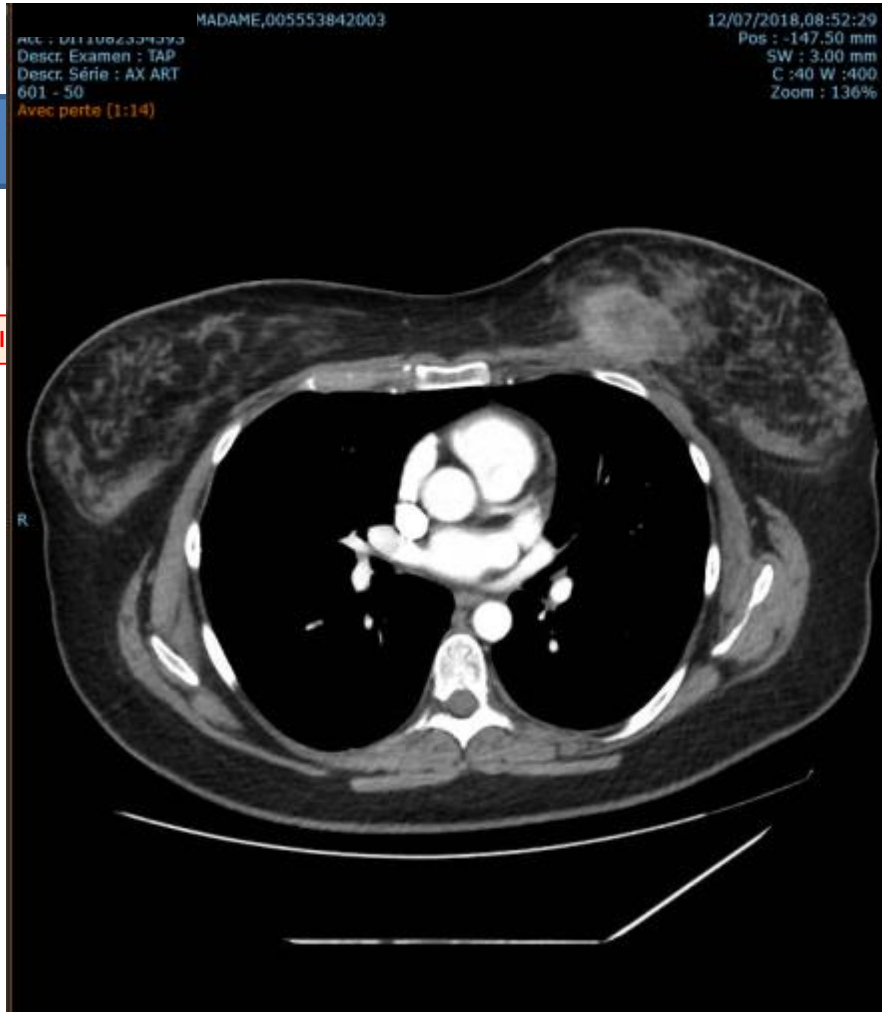
Amit Samani ,^{1,2} Shuai Zhang,^{3,4} Laura Spiers,⁵ Ali Abdulnabi Suwaidan ,³ Sophie Merrick,⁴ Zayd Tippu,⁴ Miranda Payne,⁵ Guy Faust,³ Sophie Papa,^{2,4} Paul Fields,⁶ Mieke Van Hemelriick,⁷ Debra H Josephs^{4,7}

Table 1 Baseline and toxicity characteristics overall and by age

	Overall N (%)		<65 years N (%)		65–74 years N (%)		≥75 years N (%)		χ ²	
No of patients (%)	448 (100)		185 (41.3)		154 (34.4)		109 (24.3)			
Median age (range)	67 (21–96)		55 (21–64)		70 (65–74)		79 (75–96)			
Primary site (%)										
Melanoma	258 (57.6)		109 (58.9)		74 (48.1)		75 (68.8)			
Lung	116 (25.9)		36 (19.5)		58 (37.7)		22 (20.2)			
Renal	74 (16.5)		40 (21.6)		22 (14.3)		12 (11.0)			
First-line treatment (%)										
Pembrolizumab	287 (64.1)		99 (53.5)		102 (66.2)		86 (78.9)			
Nivolumab	87 (19.4)		47 (25.4)		25 (16.2)		15 (13.8)			
Ipilimumab+nivolumab	54 (12.1)		28 (15.1)		23 (14.9)		3 (2.8)			
Ipilimumab	20 (4.5)		11 (6.0)		4 (2.6)		5 (4.6)			
Median no of cycles (range)	6 (1–60)		5 (1–60)		7 (1–49)		7 (1–33)			
	All grade	≥G3	All grade	≥G3	All grade	≥G3	All grade	≥G3	All grade	≥G3
All toxicity	270 (60.3)	72 (16.1)	111 (60.0)	35 (18.9)	97 (63.0)	25 (16.2)	62 (56.9)	12 (11.0)	NS	NS
Adverse event										
Dermatitis	100 (22.3)	4 (0.9)	35 (18.9)	0 (0.0)	34 (22.1)	2 (1.3)	31 (28.4)	2 (1.8)	NS	NS
Lower GI	88 (19.6)	27 (6.0)	37 (20.0)	15 (8.1)	32 (20.8)	7 (4.6)	19 (17.4)	5 (4.6)	NS	NS
Endocrine	88 (19.6)	11 (2.5)	42 (22.7)	4 (2.2)	34 (22.1)	5 (3.3)	12 (11.0)	2 (1.8)	0.02	NS
Hepatitis	56 (12.5)	16 (3.6)	30 (16.2)	6 (3.2)	16 (10.4)	6 (3.9)	10 (9.2)	4 (3.7)	NS	NS
Rheumatological	25 (5.6)	4 (0.9)	7 (3.8)	2 (1.1)	10 (6.5)	2 (1.3)	8 (7.3)	0 (0.0)	NS	NA
Other	77 (17.2)	18 (4.0)	32 (17.3)	9 (4.9)	31 (20.1)	7 (4.6)	14 (12.8)	2 (1.8)	NS	NS
	Overall N (%)		<65 years N (%)		65–74 years N (%)		≥75 years N (%)		χ²	
	(n=302)		(n=112)		(n=109)		(n=81)			
Discontinuation due to toxicity	40 (13.2)		23 (20.5)		11 (10.1)		6 (7.4)		0.006	

A total of 448 patients overall for which toxicity data are known, 302 patients for which continuation/discontinuation data are known. GI, gastrointestinal; NA, insufficient patient numbers for analysis; NS, not significant.



Appel



èvre

ve t
:
CHU
E +
(AS
as d
0.08
chut

TRANSFERT EN REANIMATION

Toxicités

**Cas clinique CHRU : essai
Clinique**

AU TOTAL :

- PEMBROLIZUMAB 1 injection le 19.07
- Carboplatine + Taxol : 5 perfusions hebdomadaires

30 Août
2018

Prise en charge en REANIMATION MEDICALE

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues,
Hépatologues, Néphrologues

Point Réanimation 30.08

1. Persistance Fièvre 40°C
2. Perturbation bilan hépatique grade 4
3. TP 20%
4. Récidive du rash cutanée

Toxicités

**Cas clinique CHRU : essai
Clinique**

AU TOTAL :

- PEMBROLIZUMAB 1 injection le 19.07
- Carboplatine + Taxol : 5 perfusions hebdomadaires

30 Août
2018

Prise en charge en REANIMATION MEDICALE

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues,
Hépatologues, Néphrologues

Point Réanimation 30.08

1. Persistance Fièvre 40°C
2. Perturbation bilan hépatique grade 4
3. TP 20%
4. Récidive du rash cutanée

Hypothèses diagnostiques:

1. Hépatotoxicité sévère auto immune
2. Choc cytokinique

Toxicités

**Cas clinique CHRU : essai
Clinique**

30 Août
2018

Prise en charge en REANIMATION MEDICALE

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues,
Hépatologues, Néphrologues

Point Réanimation 30.08

1. Persistance Fièvre 40°C
2. Perturbation bilan hépatique grade 4
3. TP 20%
4. Récidive du rash cutanée

Patiente sédaturée

+

Cellcept IV

+

Corticothérapie IV haute dose

Toxicités

**Cas clinique CHRU : essai
Clinique**

30 Août
2018

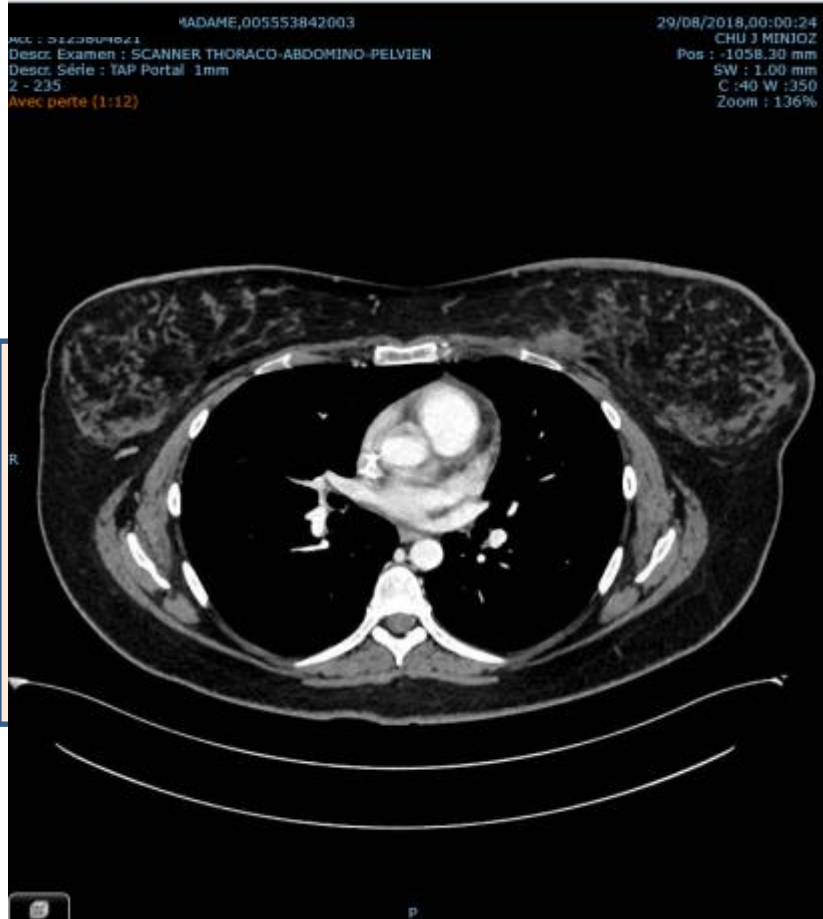
Prise en charge en REANIMATION MEDICALE

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues,
Hépatologues, Néphrologues

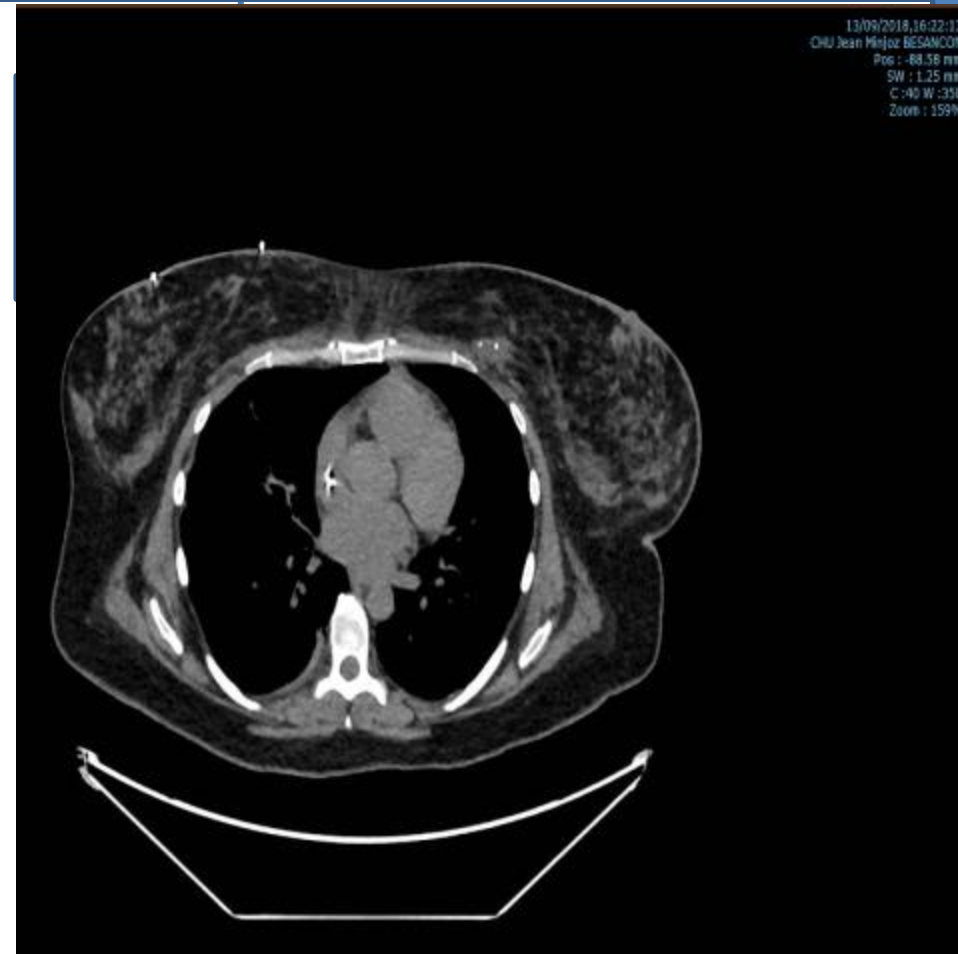
Point Réanimation 30.08

1. Persistance Fièvre 40°C
2. Perturbation bilan hépatique grade 4
3. TP 20%
4. Récidive du rash cutanée

Scanner 13.09 : Poursuite de la
régression tumorale mammaire
**Amélioration clinico biologique
progressive**



ION MEDICALE



30 Août
2018

Prise en charge en REANIMATION MEDICALE

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues,
Hépatologues, Néphrologues

Point Réanimation 30.08

1. Persistance Fièvre 40°C
2. Perturbation bilan hépatique grade 4
3. TP 20%
4. Récidive du rash cutanée

Scanner 13.09 : Poursuite de la
régression tumorale mammaire
**Amélioration clinico biologique
progressive**

**Chirurgie mammaire Dr
Maisonnette 14. 09**

**Anapath : lésions résiduelles
de 0.7 cm de grade III**

- MR MG 86 ans
- Adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau hépatique, osseux et pulmonaire PDL1 80% , absence d'addiction oncogénique
- ATCD sténose L4-L5
- Aucun traitement en cours
- OMS 1
- Score G8 : 12
- Evaluation oncogeratrique favorable au traitement par chimiothérapie ou immunothérapie
- Traitement RCP ?

- MR MG 86 ans
- Adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau hépatique, osseux et pulmonaire PDL1 80% , absence d'addiction oncogénique
- ATCD sténose L4-L5
- Aucun traitement en cours
- OMS 1
- Score G8 : 12
- Evaluation oncogeratrique favorable au traitement par chimiothérapie ou immunothérapie
- RCP ? PEMBROLIZUMAB

- MR MG 86 ans
- Adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau hépatique, osseux et pulmonaire PDL1 80% , absence d'addiction oncogénique
- ATCD sténose L4-L5
- Aucun traitement en cours
- OMS 1
- Score G8 : 12
- Evaluation oncogeratrique favorable au traitement par chimiothérapie ou immunothérapie
- RCP ? PEMBROLIZUMAB
- Traitement débuté e, 02/2022

- Réévaluation à 3 mois: réponse partielle : poursuite de traitement
- À 6 mois de traitement prurit de GI
- CAT

- Réévaluation à 3 mois: réponse partielle : poursuite de traitement
- À 6 mois de traitement prurit de GI
- CAT
- Dermoval + aeries : évolution favorable

Poursuite de traitement

- 01/2024: presque à 2 ans de traitement et avant la dernière cure toxicité cutané :dermatose bulleuse de deux Mis GII
- CAT?

- 01/2024: presque à 2 ans de traitement et avant la dernière cure toxicité cutanée :dermatose bulleuse de deux MIs
- CAT?
- Avis dermatologique: biopsie cutanée+mise en place de traitement par Clarelux crème x3/j : pemphigoïde bulleuse sous anti PD1
- Avis favorable pour poursuivre le traitement par pembrolizumab
- Réalisation de TEP scanner: lésion résiduelle pulmonaire LSD de 17 mm
- Décision de radiothérapie stéréotaxique de colature

Toxicités

**Cas clinique CHRU : essai
Clinique**

**9 Juillet
2018**



**Diagnostic
Cancer du sein
Triple négatif
6cm**

**Bilan extension:
Micronodules pulm**

PET scanner Négatif



**Ganglion Sentinelle
+
Pose de CIP**

T3 N0 Mx

9 Juillet
2018

Diagnostic
Cancer du sein
Triple négatif
6cm

Bilan extension:
Micronodules pulm

PET scanner Négatif

Ganglion Sentinelle

+

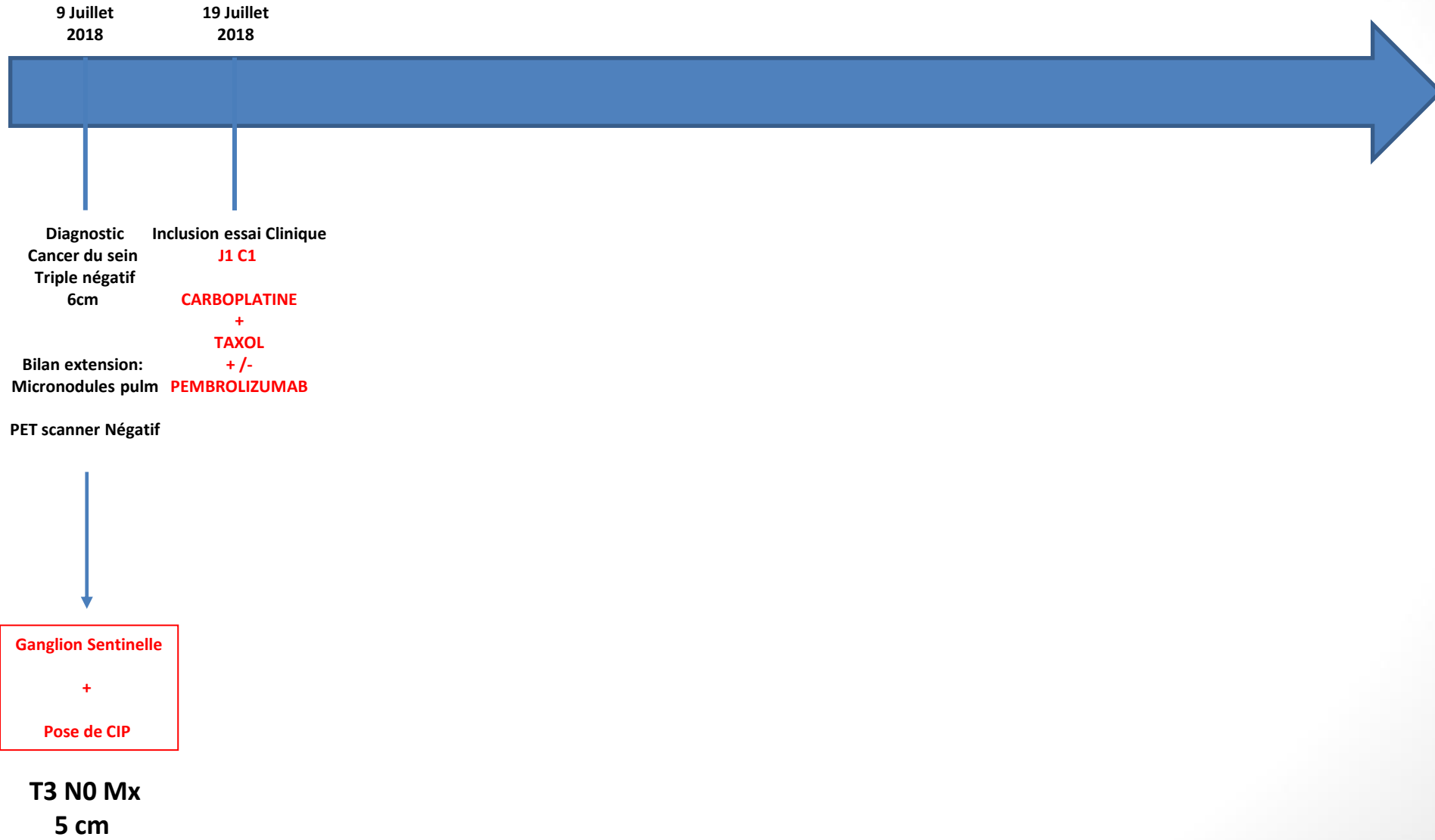
Pose de CIP

T3 N0 Mx



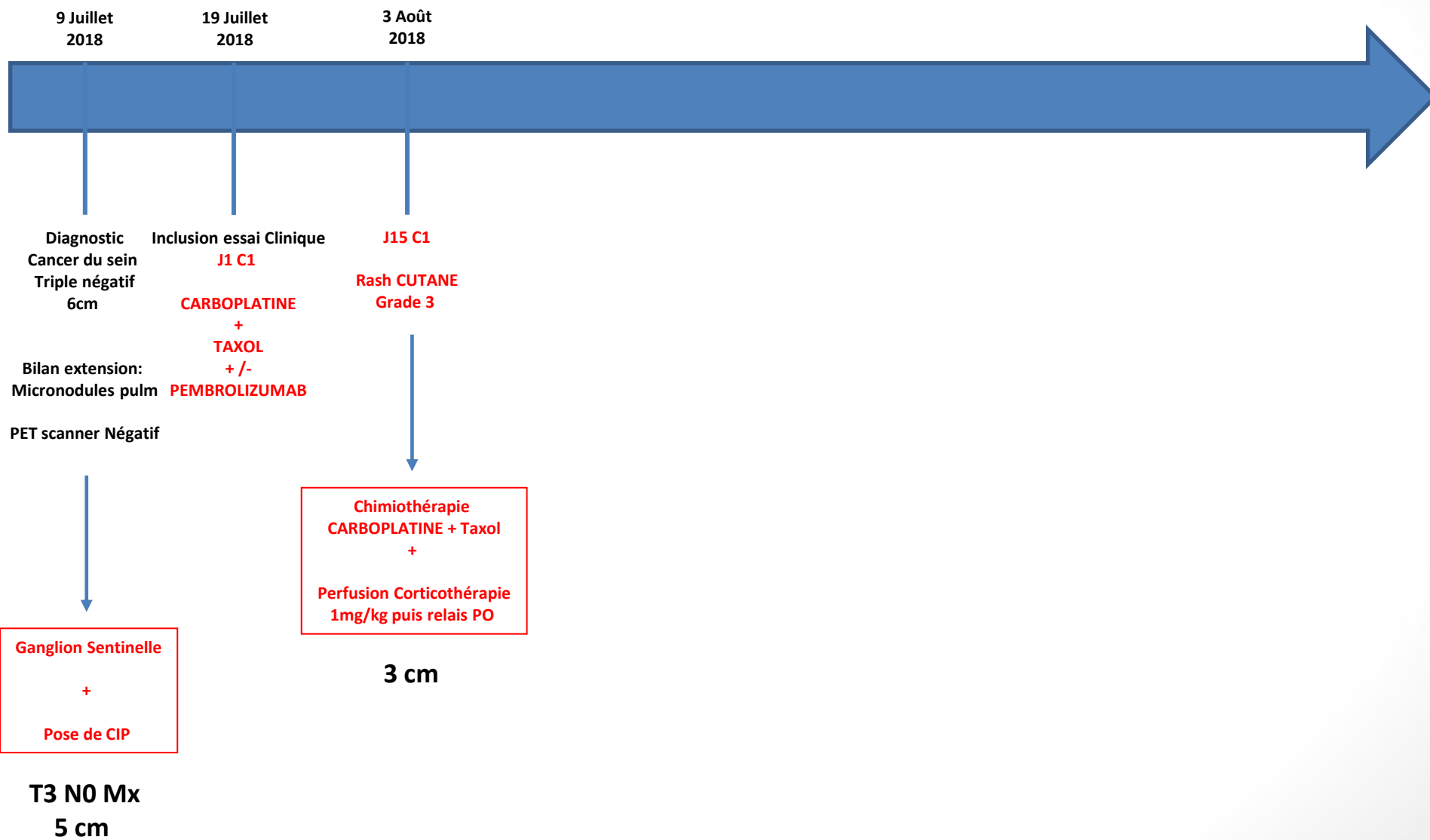
Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique





9 Juillet 2018
Diagnostic
Cancer du sein
Triple négatif
6cm

19 Juillet 2018
Inclusion essai Clinique
J1 C1
CARBOPLATINE
+
TAXOL
+/-
PEMBROLIZUMAB

3 Août 2018
R:

Bilan extension:
Micronodules pulm

PET scanner Négatif

Ganglion Sentinelle
+
Pose de CIP

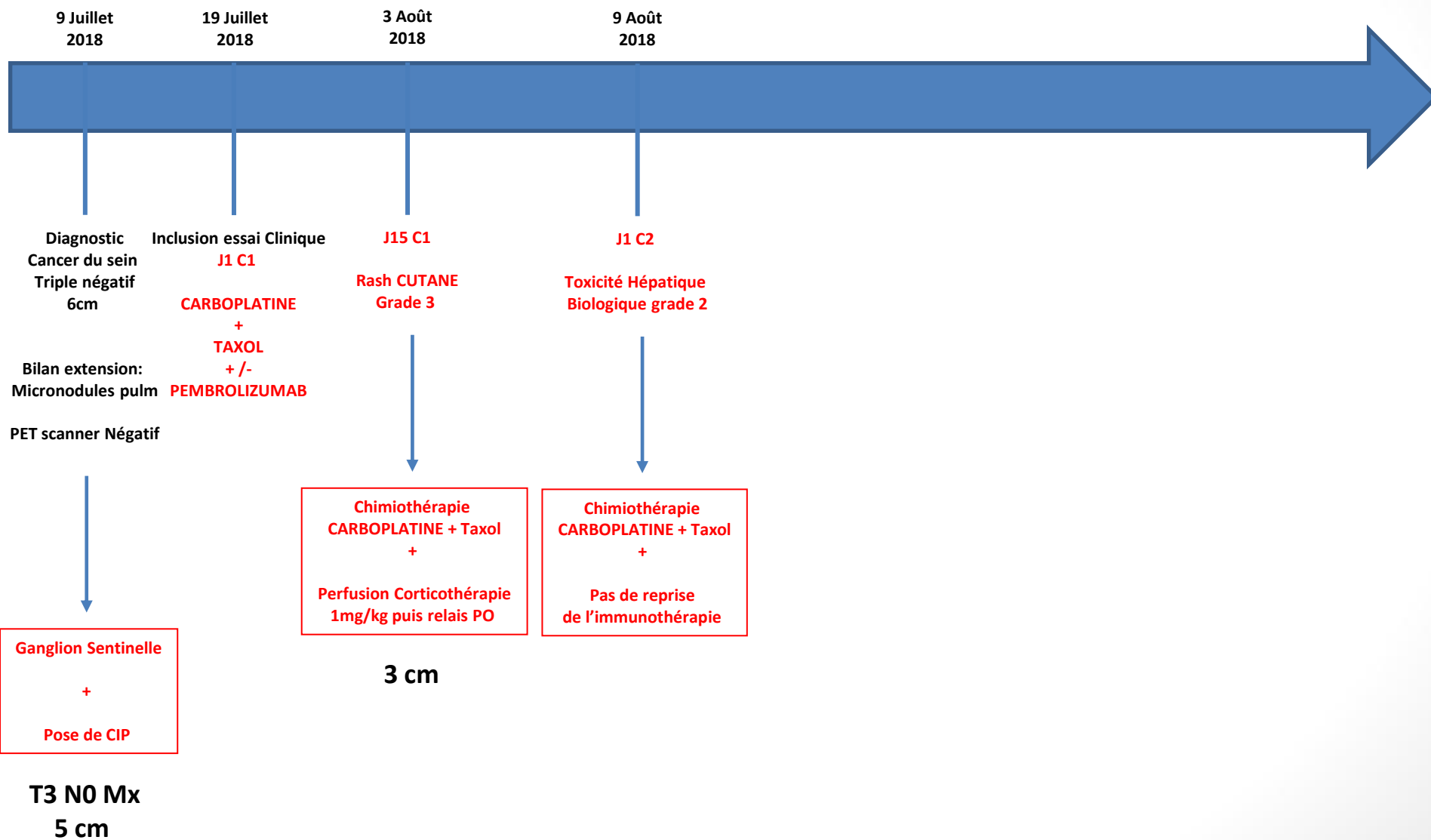
T3 N0 Mx
5 cm

CH
CARB
Perfusi
1mg/



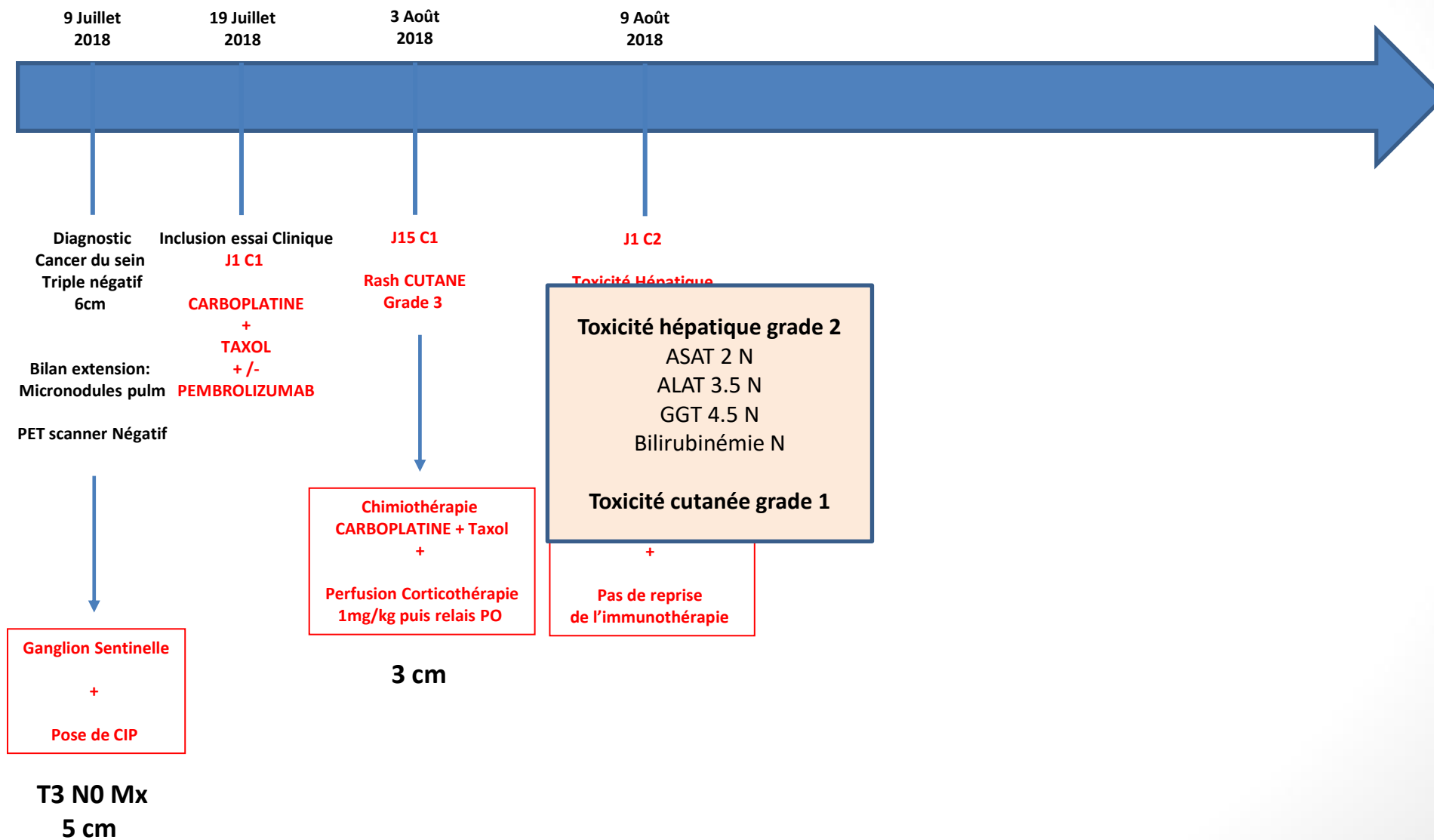
Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



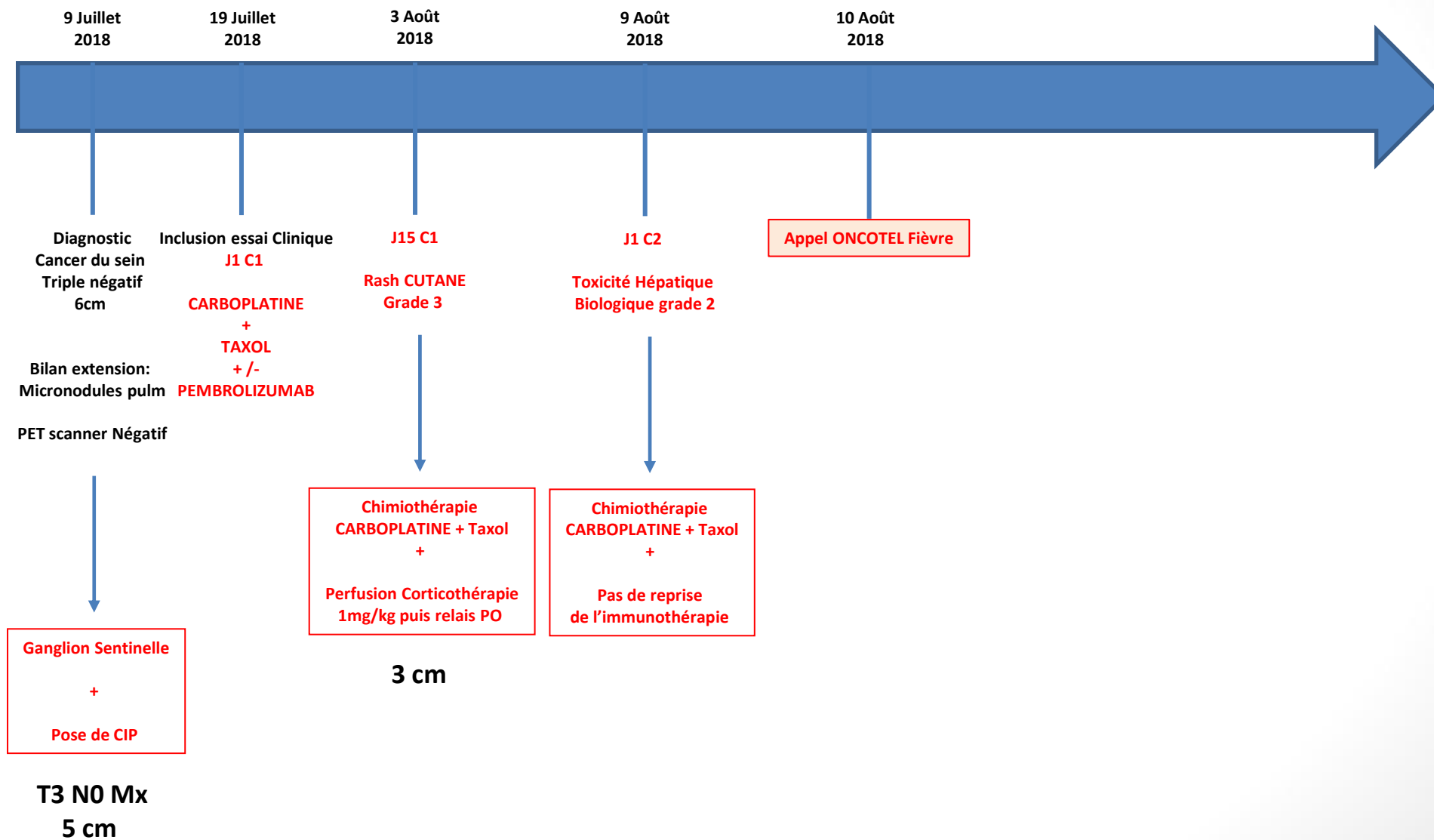
Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



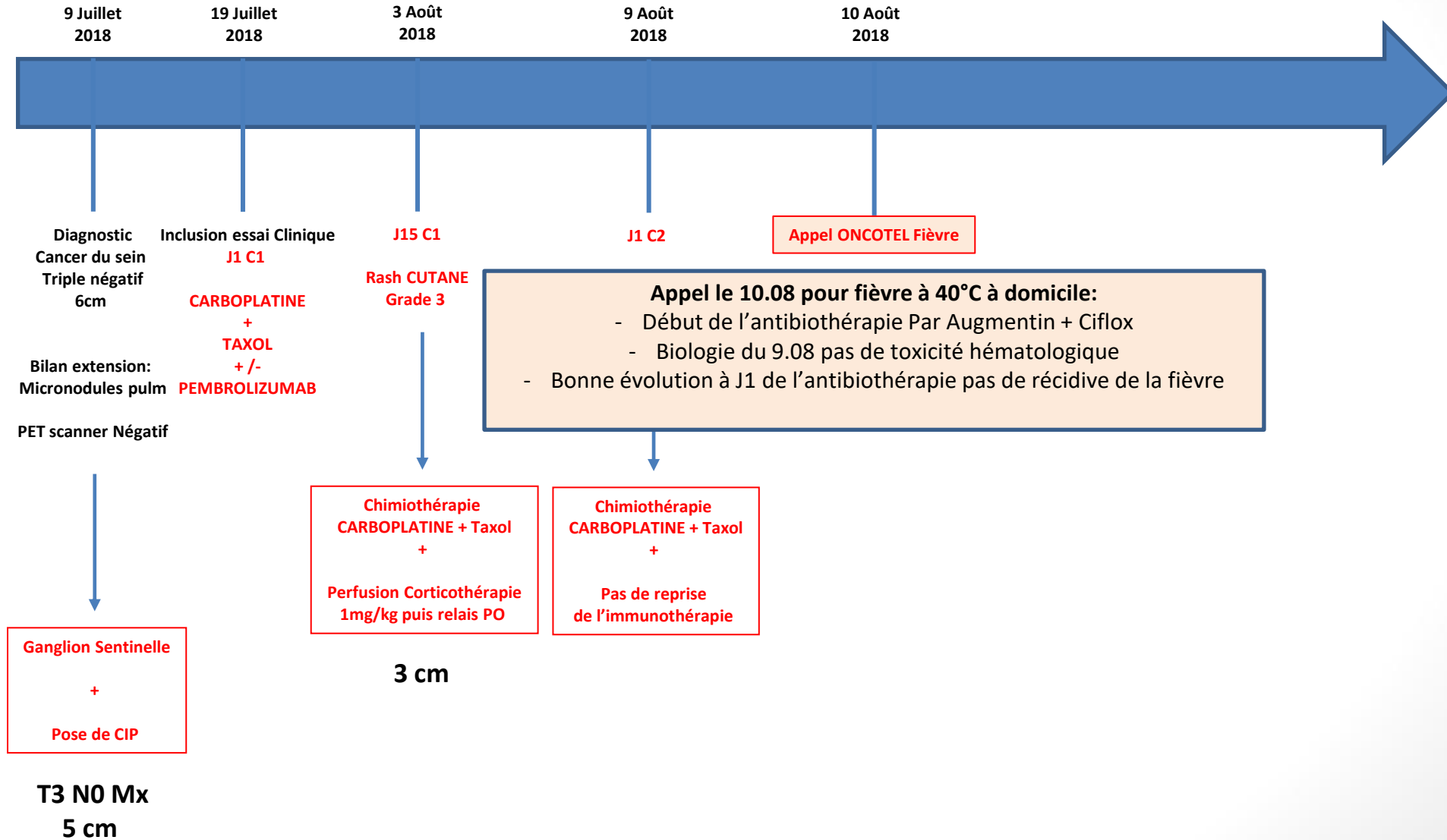
Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



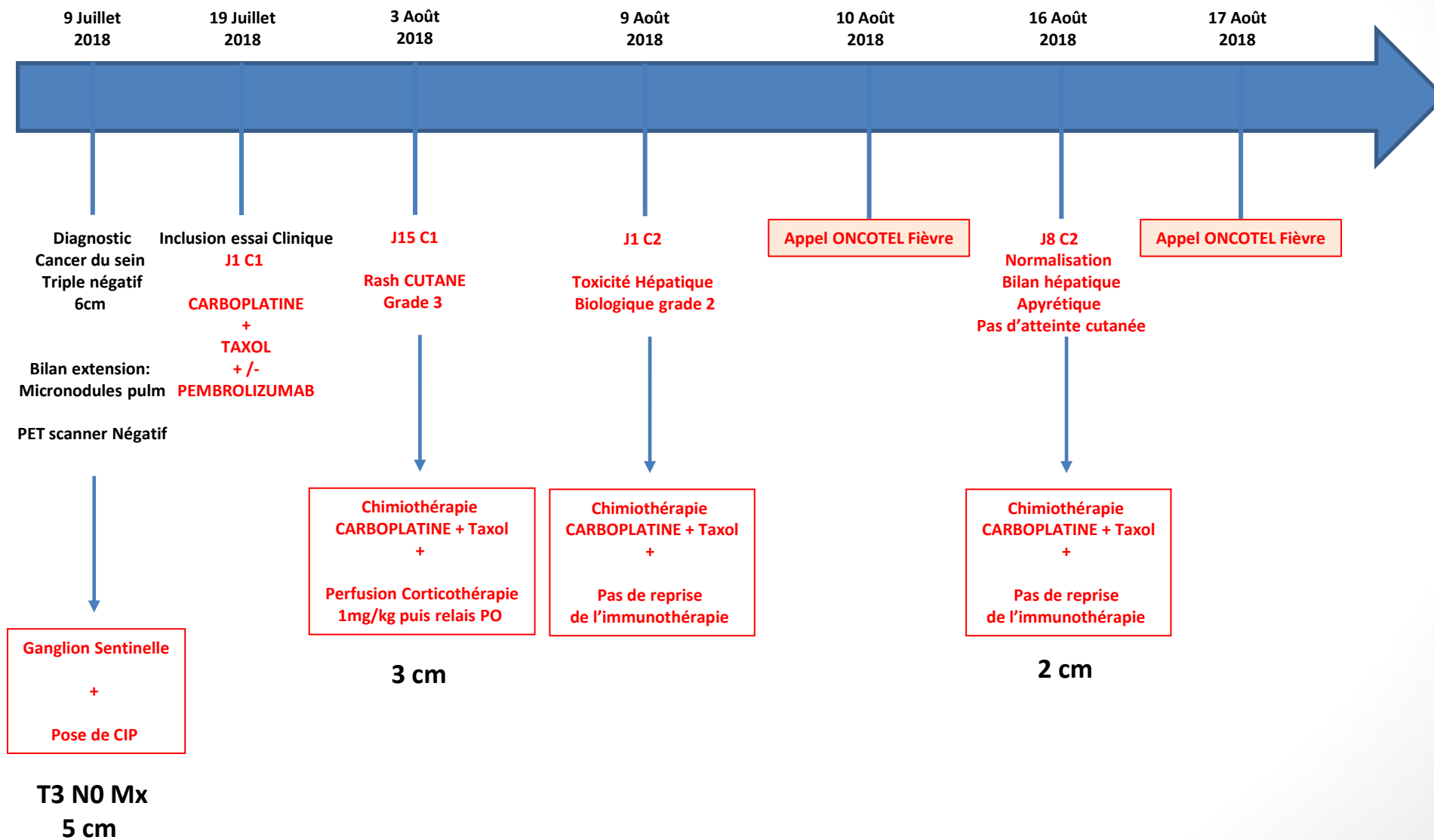
Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique



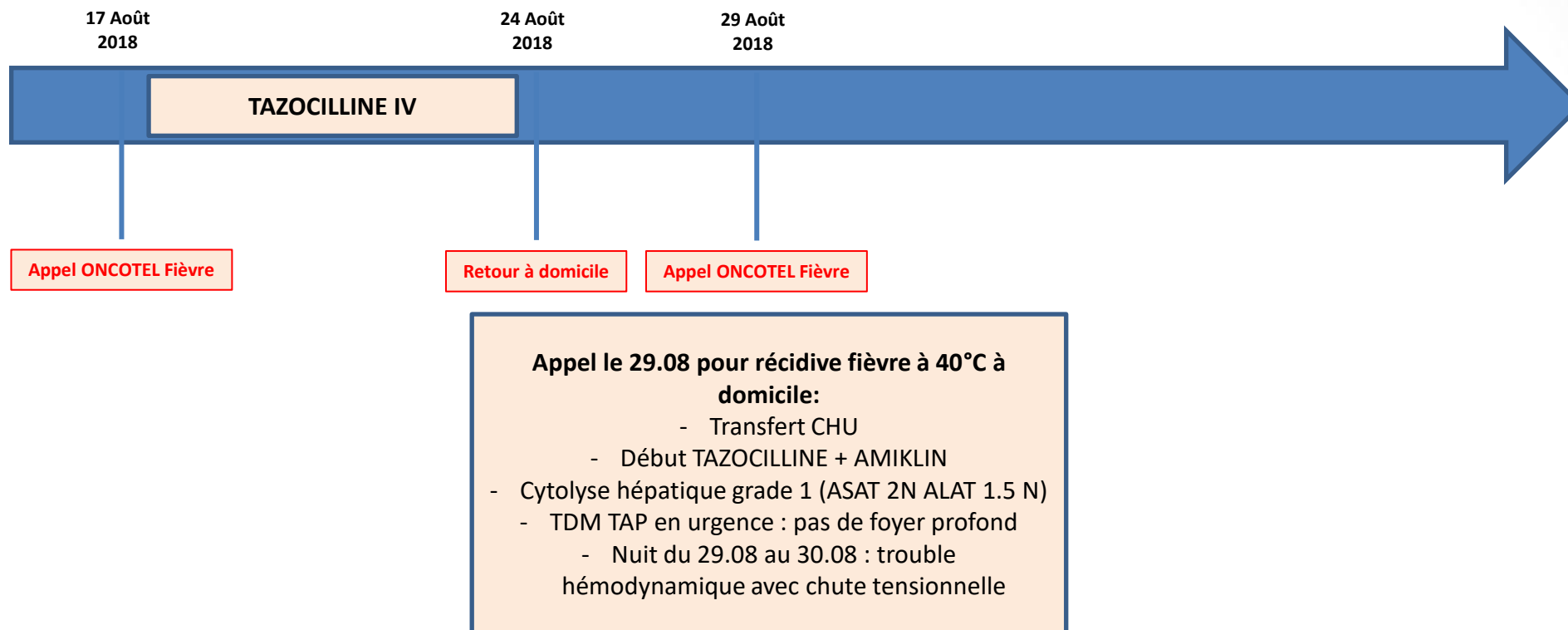


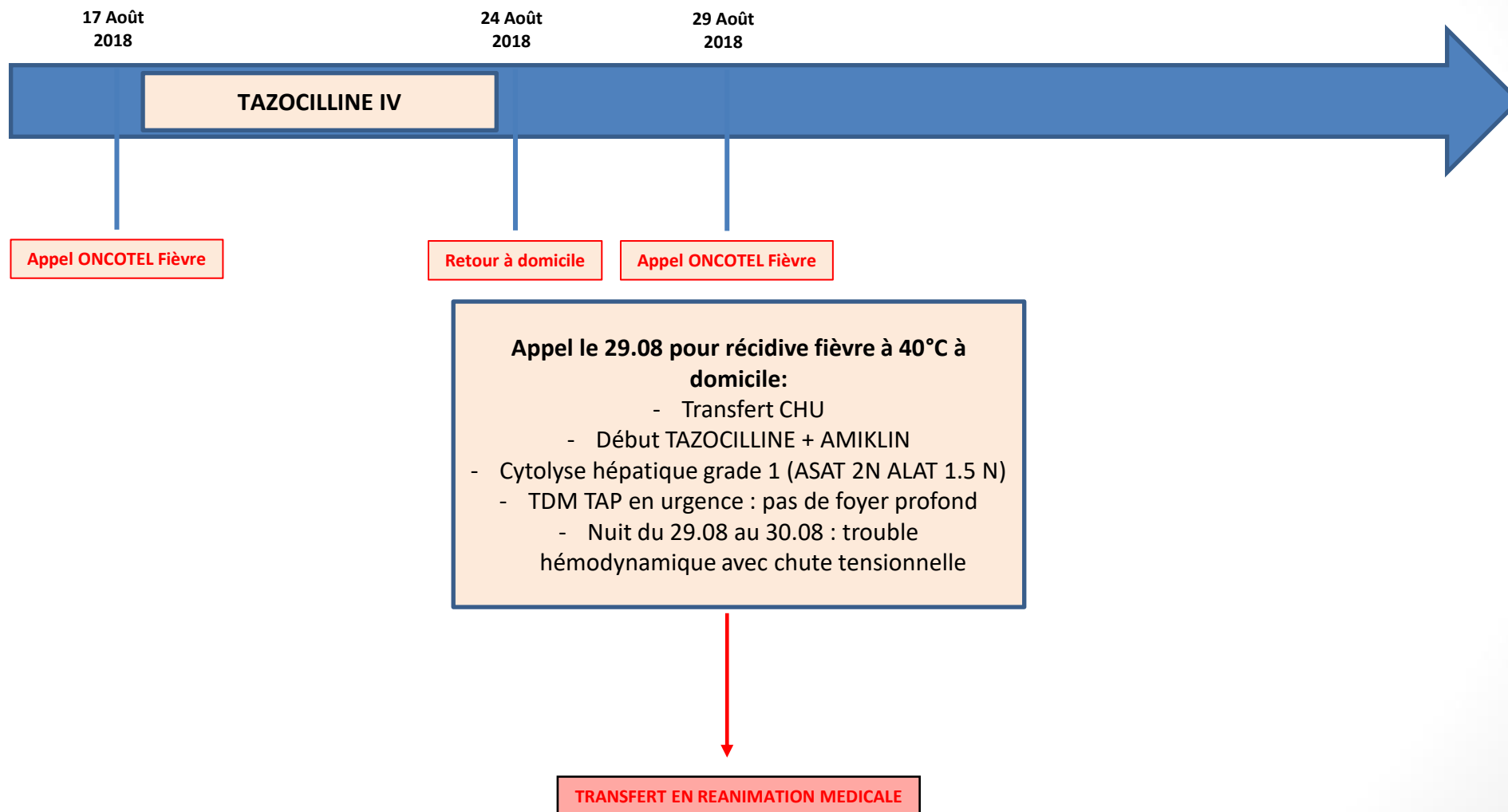
Appel le 17.08 pour fièvre à 40°C à domicile:

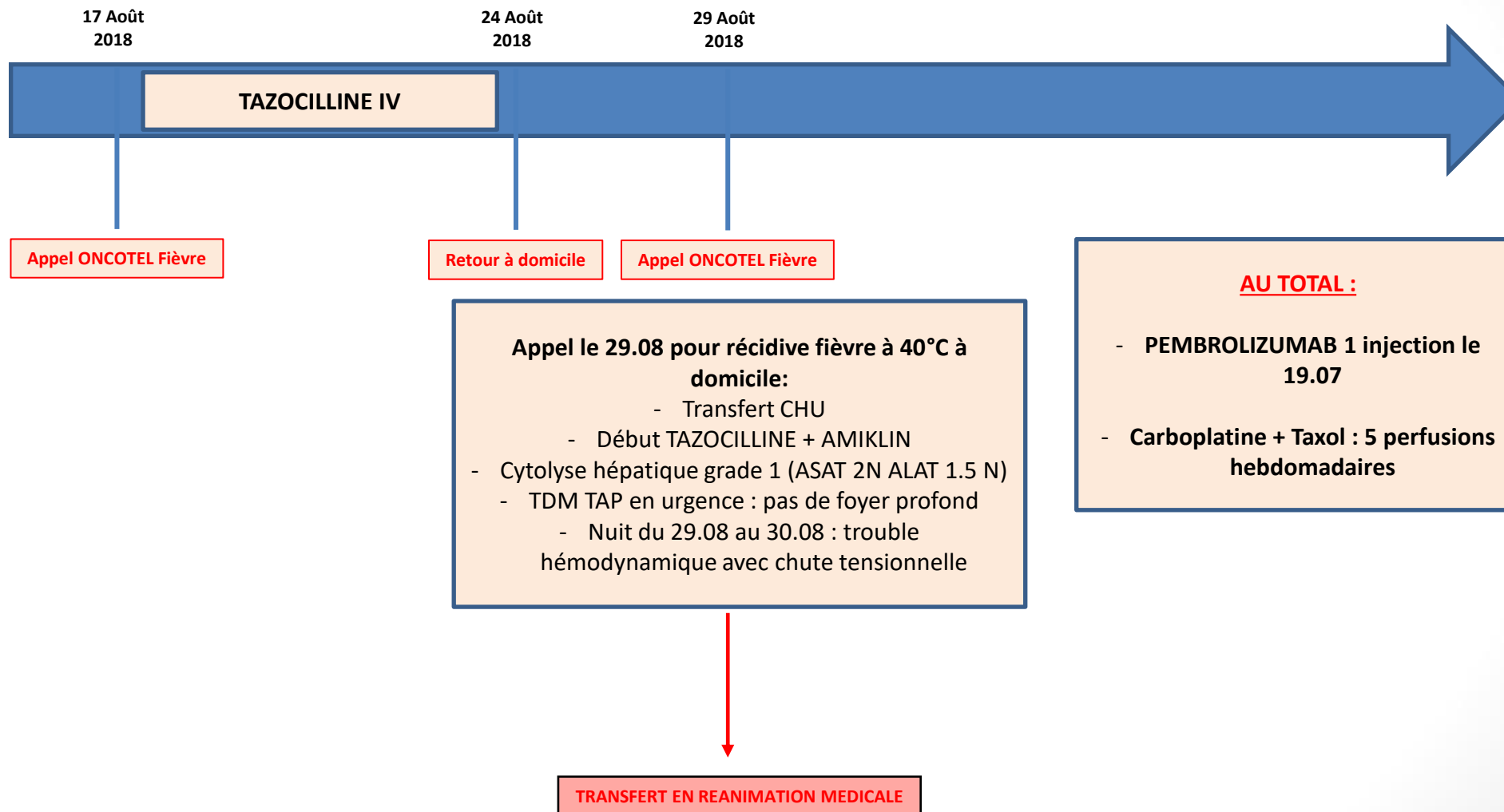
- Patiente toujours sous Augmentin + Ciflox
 - Biologie du 16.08 sans anomalie + prélèvements infectieux négatifs à J1
- Transfert aux urgences de PONTARLIER pour ATB IV et surveillance
- TAZOCILLINE et surveillance sur PONTARLIER
- Bonne évolution infectieuse biologique et clinique

Toxicités

Cas clinique CHRU : essai Clinique







- Mme C. âgée de 73 ans
- BPCO post tabagique 40/an sevrée il y a 2 ans
- Pas des ATCD personnelles ou familiales des maladie auto-immune
- Adénocarcinome bronchique T3N2M1c métastatique au niveau osseux et surrénalien, absence d'addiction oncogénétique, PDL1 5%, OMS 1
- RCP: Traitement par cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab
- C1 J1 le 04/12/2019



Toxicités

Cas clinique

04/12/2019

08/12/19

18/12/19

Adénocarcinome
bronchique
T3N2M1c
C1J1

J5C1
Toxicité cutanée GI
**Traitement par
antihistamine et
corticoïde locale**

Disparition à J9

J15 C1
Hospitalisée en
Réanimation:

1. toxicité hépatique
grade IV, bilirubine N
2. TP 20%
3. Récidive du rash
cutané G III
4. Insuffisance rénale
G II

Toxicités

Cas clinique

04/12/2019

08/12/19

18/12/19

Adénocarcinome
bronchique
T3N2M1c
C1J1

J5C1
Toxicité cutanée GI
**Traitement par
antihistamine et
corticoïde locale**

Disparition à J9

J15 C1
Hospitalisée en
Réanimation:
1. toxicité hépatique
grade IV, bilirubine N
2. TP 20%
3. Récidive du rash
cutané G III
4. Insuffisance rénale
G II

Corticothérapie IV 2MG/KG

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues, Hépatologues,
Néphrologues

Toxicités

Cas clinique

04/12/2019

08/12/19

18/12/19

21/12/19

Adénocarcinome
bronchique
T3N2M1c
C1J1

J5C1
Toxicité cutanée GI
**Traitement par
antihistamine et
corticoïde locale**

Disparition à J9

J15 C1
Hospitalisée en
Réanimation:
1. toxicité hépatique
grade IV, bilirubine N
2. TP 20%
3. Récidive du rash
cutanée G III
4. Insuffisance rénale
G II

Corticothérapie IV 2MG/KG

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues, Hépatologues,
Néphrologues

- Scanner TAP: pas des lésion
hépatique, maladie stable
- Echographie + doppler hépatique
rénale : normal
- Bilan hépatite: sérologie virale+ AC
de hépatite auto-immune: négatifs
- Pas de prise d'autre médicament ni
homéopathie

Toxicités

Cas clinique

04/12/2019

08/12/19

18/12/19

21/12/19

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues, Hépatologues,
Néphrologues

Adénocarcinome
bronchique
T3N2M1c
C1J1

J5C1
Toxicité cutanée GI
Traitement par
antihistamine et
corticoïde locale

Disparition à J9

J15 C1
Hospitalisée en
Réanimation:
1. toxicité hépatique
grade IV, bilirubine N
2. TP 20%
3. Récidive du rash
cutané G III
4. Insuffisance rénale
G II

Corticothérapie IV 2MG/KG

- Scanner TAP: pas des lésion
hépatique, maladie stable
- Echographie + doppler hépatique
rénale : normal
- Bilan hépatite: sérologie virale+ AC
de hépatite auto-immune: négatifs
- Pas de prise d'autre médicament ni
homéopathie

Cellcept IV

+

Corticothérapie IV haute dose

Toxicités

Cas clinique

04/12/2019

12/12/19

18/12/19

21/12/19

Adénocarcinome
bronchique
T3N2M1c
C1J1

Point multidisciplinaire réguliers en réa:
Réanimateurs, Oncologues, Hépatologues,

**Amélioration clinico
biologique progressive
Patiente est sortie le
27/12/19**

Surveillance biologique + appelle
téléphonique tous les 72 h

**C2 sans pembrolizumab a
été réalisée le 08/01?!**

er TAP: pas des lésion
que, maladie stable
graphie + doppler hépatique
: normal
hépatite: s érologie virale+ AC de
te auto-immune: négatifs
hépatite d'origine
menteuse



Cellcept IV

+

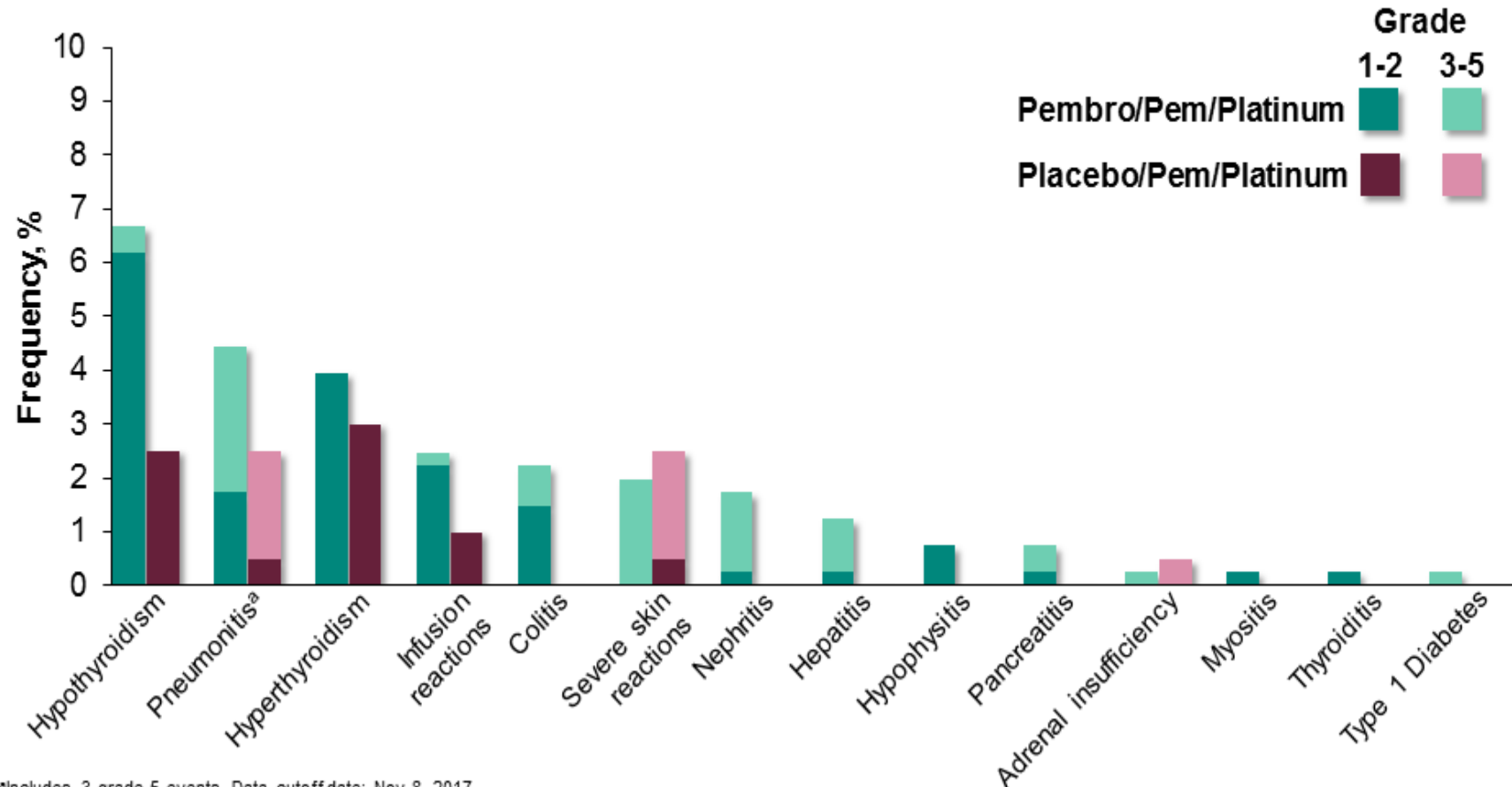
Corticothérapie IV 2MG/KG

Corticothérapie IV haute dose

KEYNOTE 189 Pembrolizumab +CT Versus CT , première ligne

Gandhi KN189
AACR 2018

Immune-Mediated Adverse Events

^aIncludes 3 grade 5 events. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

- **Mr O. âgé de 75 ans**
- **Maladie de Gilbert, crise de goutte, DT2**
- **Mélanome M+ gg axillaire puis progression cérébrale**
- **OMS 0 - 1**
- **RCP 08/2021: IPI - NIVO**
- **C4 le 18/10/2021**



Toxicités

Cas clinique

03/08/2021

18/10/2021

05/11/2021

Mélanome traité
par IPI - Nivo

C4 IPI - NIVO

C1 NIVO
Diarrhées de grade I
Pendant 5 jours post
injection
Résolution sous
traitement
symptomatique
Vomissement de grade I
Asthénie, OMS2 / 3
Xérostomie
Anorexie de grade II,
perte de 3 kg
Polyurie la nuit

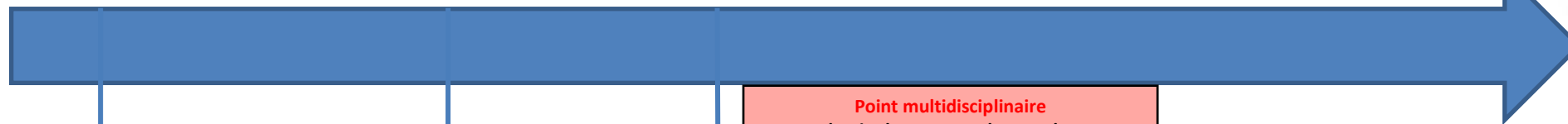
Toxicités

Cas clinique

03/08/2021

18/10/2021

05/11/2021



Point multidisciplinaire
Endocrinologue, oncodermatologue

Mélanome traité
par IPI - Nivo

C4 IPI - NIVO

C1 NIVO
Diarrhées de grade I
Pendant 5 jours post
injection
Résolution sous
traitement
symptomatique
Vomissement de grade I
Asthénie, OMS2 / 3
Xérostomie
Anorexie de grade II,
perte de 3 kg
Polyurie la nuit



Pas de traitement

Toxicités

Cas clinique

03/08/2021

18/10/2021

05/11/2021

21/12/2021

Mélanome traité
par IPI - Nivo

C4 IPI - NIVO

C1 NIVO
Diarrhées de grade I
Pendant 5 jours post
injection
Résolution sous
traitement
symptomatique
Vomissement de grade I
Asthénie, OMS2 / 3
Xérostomie
Anorexie de grade II,
perte de 3 kg
Polyurie la nuit

- Diagnostic d'insuffisance
surrénalienne de grade II

Pas de traitement

HYDROCORTISONE

+

ETP importante sur la gestion
de l'hydrocortisone

Toxicités

Cas clinique

03/08/2021

18/10/2021

05/11/2021

21/12/19

C4 IPI

**Amélioration clinico
biologique progressive**

Surveillance biologique renforcée
initialement

Cs téléphonique

insuffisance
e de grade II

perte de 5 kg
Polyurie la nuit

Pas de traitement

HYDROCORTISONE

+

ETP importante sur la gestion
de l'hydrocortisone



- **Mr N. âgé de 76 ans**
- **Cardiopathie ischémique, ADK prostate opéré, HCT, HTA**
- **CBNPC du lobe supérieur gauche, stade III**
- **OMS 0 - 1**
- **RCP : RTCT puis DURVALUMAB en adjuvant**
- **C7 le 08/12/2022**

Toxicités

Cas clinique

07/03/2022

08/12/2022

Événements intercurrents

**C1
DURVALUMAB
adjuvant**

**C7
DURVALUMAB adjuvant**

**Eruptions
prurigineuses
Essentiellement au
niveau du tronc**



Toxicités

Cas clinique

07/03/2022

08/12/2022

Événements intercurrents



C1
DURVALUMAB
adjuvant

C7
DURVALUMAB adjuvant

Eruptions
prurigineuses
Essentiellement au
niveau du tronc



Cs MT: DESLORATADINE,
FUCIDINE et LIPIKAR

Toxicités

Cas clinique

07/03/2022

08/12/2022

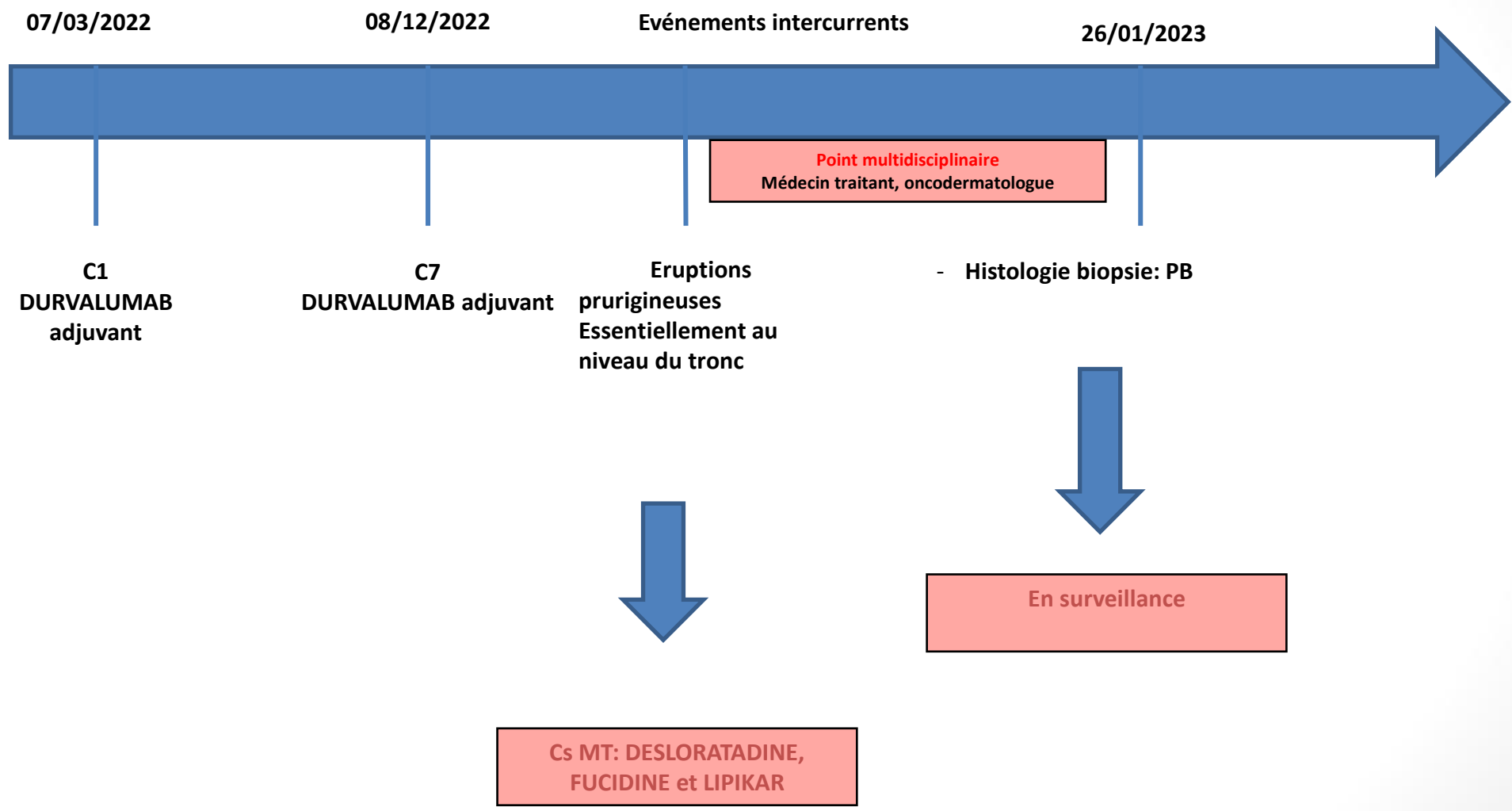
Événements intercurrents

C1 DURVALUMAB
adjuvant



Toxicités

Cas clinique



Toxicités

Cas clinique

07/03/2022

08/12/2022

Evénements intercurrents

26/01/2023

C1

**Arrêt DURVALUMAB en
12/2022**

**Toujours en traitement actuellement
Pour sa PB**

**Sous DUPILUMAB depuis septembre
2023**

Point multidisciplinaire
Médecin traitant - oncodermatologue

Biologie biopsie: PB

En surveillance

Cs MT: DESLORATADINE,
FUCIDINE et LIPIKAR



- **Mr C. âgé de 75 ans**
- **Pas d'antécédent notable**

- **01/2023: CE 1/3 inférieur de l'œsophage, T3N1M0**
- **RTCT adjuvante**
- **07/2023: Lewy Santy**
- **OMS 1**

- **RCP : NIVOLUMAB adjuvant pendant un an**
- **C7 le 11/12/2023**

Toxicités

Cas clinique

11/12/2023

Événements intercurrents

**C7 NIVOLUMAB
adjuvant**

**Perte de poids
Jéjunostomie retirée
récemment
Diarrhées de garde I
occasionnelles**

Toxicités

Cas clinique

11/12/2023

Événements intercurrents

Bilan biologique en 12/2023

**C7 NIVOLUMAB
adjuvant**

**Perte de poids
Jéjunostomie retirée
récemment
Diarrhées de garde I
occasionnelles**

**TSH à 0,005mUI/L,
T3L à 12,2pmolL
T4L à 40pmol/L**

Toxicités

Cas clinique

11/12/2023

Événements intercurrents

Bilan biologique en 12/2023

01/2024

C7 NIVOLUMAB
adjuvant

Perte de poids
Jéjunostomie retirée
récemment
Diarrhées de garde I
occasionnelles

TSH à 0,005mUI/L,
T3L à 12,2pmol/L
T4L à 40pmol/L

Point multidisciplinaire
Oncologue, endocrinologue



Dosage Anticorps anti TPO
Et anti récepteurs de la TSH
négatif
NEOMERCAZOLE introduit

Toxicités

Cas clinique

11/12/2023

Événements intercurrents

Bilan biologique en 12/2023

01/2024



C7 NIVOLUMAB
adjuvant

Perte de poids
Jéjunostomie retirée
récemment
Diarrhées de garde I
occasionnelles

TSH à 0,005mUI/L,
T3L à 12,2pmol/L
T4L à 40pmol/L

- Echographie de la thyroïde
- Goitre multinodulaire
- A droite: nodule iso échogène pole inférieur de 2,4mm, EU TIRADS 4
- →ponctionné
- →Bethesda III



Dosage Anticorps anti TPO
Et anti récepteurs de la TSH
négatif
NEOMERCAZOLE introduit

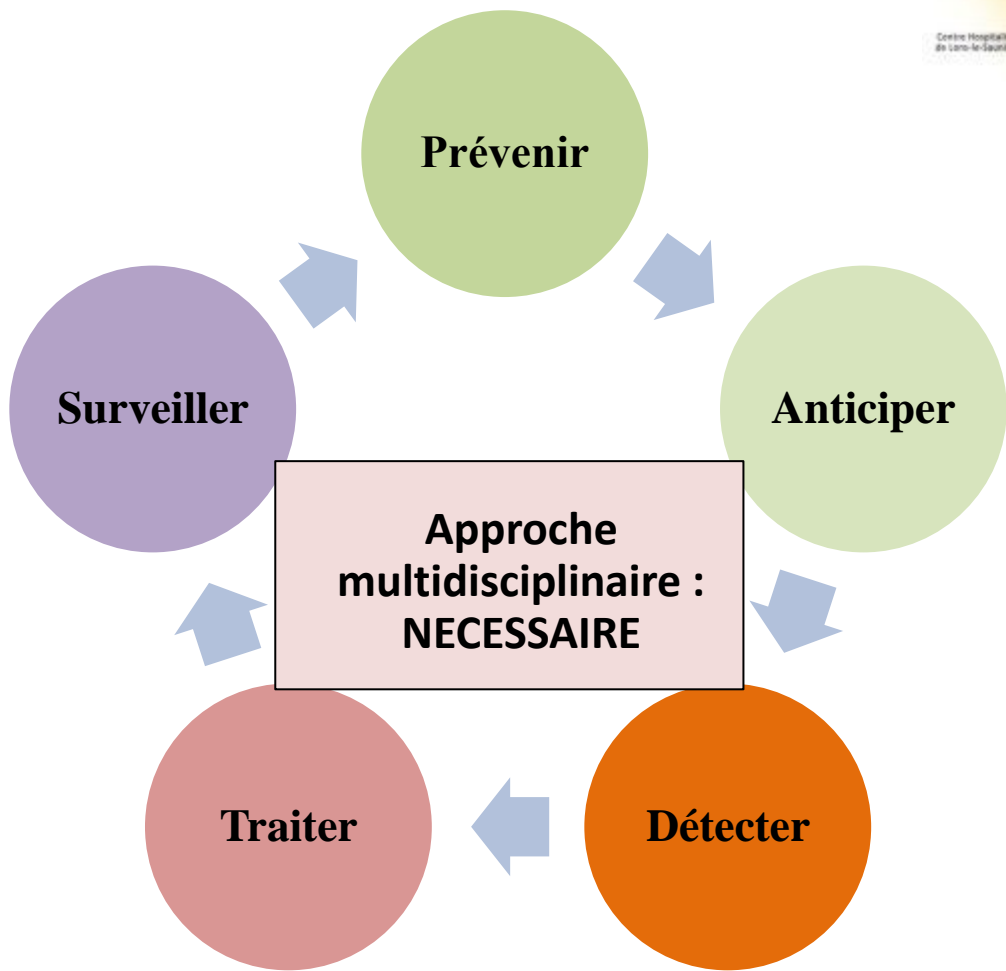


Scintigraphie thyroïdienne
Goitre multi hétéro nodulaire
de fixation hétérogène
Hypothyroïdie frustré dans les
suites
→Pas de Iode 131
→Chirurgie à rediscuter

- Vous voyez ce jour Mr D, 88 ans pour son C3 de pembrolizumab pour un traitement adjuvant d'un mélanome de la joue
- Toute la consultation se passe bien, excepté qu'il se sent fatigué
- au moment, de rejoindre l'HDJ pour sa perf, il ne peut pas se lever...

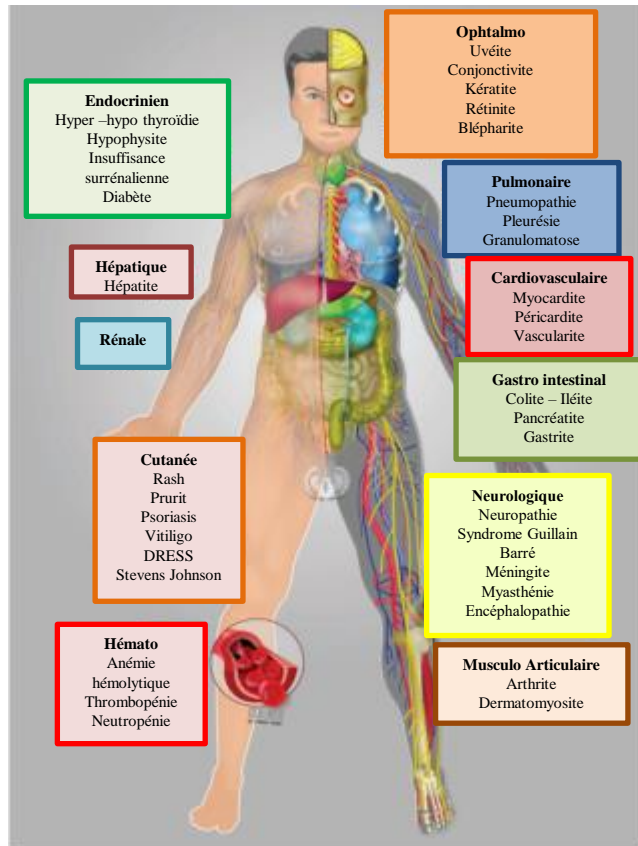
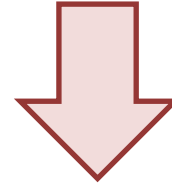
- Que faites vous ?
 - Vous allez chercher un fauteuil-roulant,
 - Vous faites un bilan bio...

Gestion des toxicités dysimmunitaires liées aux immunothérapies



Etapes du projet

1. Groupes de travail



Désigner des référents par spécialités CHRU + sentinelles d'experts dans les centres périphériques

Endocrino, Médecine interne, néphro, cardio, gastro, hépato, neuro, réanimateurs, ophtalmo, hémato...etc



Merci à tous

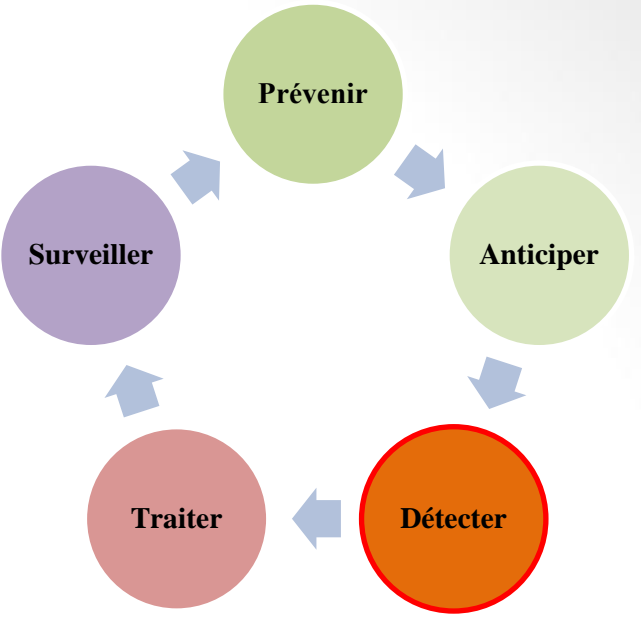
Suspicion de toxicités dysimmunitaires ?

Progression tumorale?
Évènement fortuit ?

Evaluation de la sévérité / Grade

Grade ≥ 2 ?

Avis réfèrent spécialiste



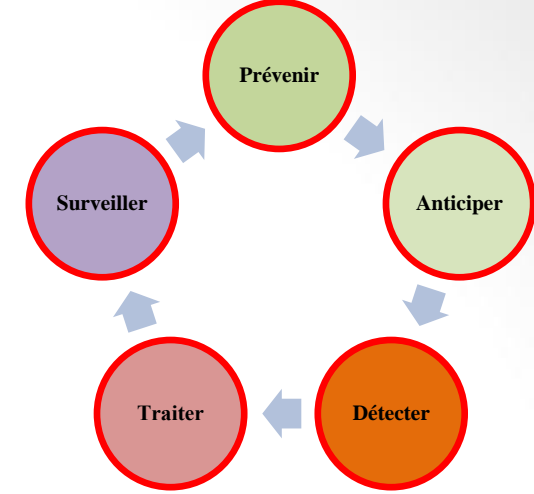
Etapes du projet

1. Groupes de travail



Rédaction de référentiels synthétiques:

- ANTICIPER
- DETECTER Toxicités
- PRISE EN CHARGE Toxicités grade 1 / 2
- CIRCUIT Avis CHRU + Centres Periphériques



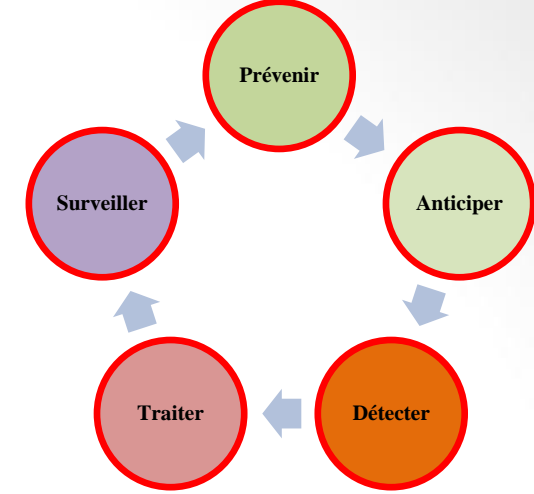
Etapes du projet

1. Groupes de travail



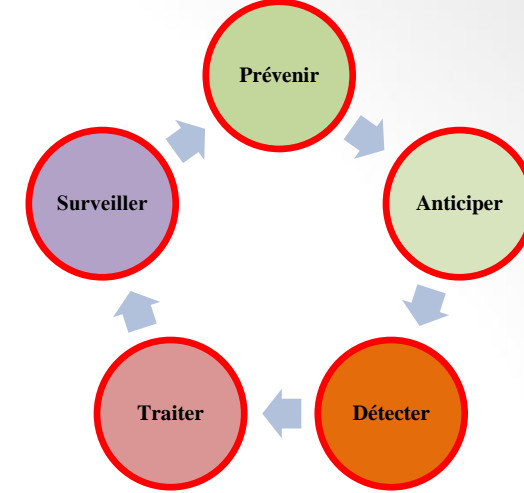
Rédaction de référentiels synthétiques:

- ANTICIPER
- DETECTER Toxicités
- PRISE EN CHARGE Toxicités grade 1 / 2
- CIRCUIT Avis CHRU + Centres Periphériques



Etapes du projet

1. Groupes de travail



Rédaction de référentiels synthétiques:

- ANTICIPER
- DETECTER Toxicités
- PRISE EN CHARGE Toxicités grade 1 / 2
- CIRCUIT Avis CHRU + Centres Périphériques

Rédaction livret de poche



Pooler pour mieux s'y retrouver ...

Pooler pour mieux s'y retrouver ...

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomaso, Carole Seigel, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

Pooler pour mieux s'y retrouver ...

JOURNAL OF



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbonnel², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

¹Netherlands Cancer Institute, Division of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Gastroenterology, Kremlin Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ³Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; ⁴Department of Pathology, Aberdeen University Medical School & Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; ⁵Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; ⁶Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ⁷Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

*Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland. E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee: May 2017.

Pooler pour mieux s'y retrouver ...



Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

JOURNAL OF

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Immunotherapy-Related Toxicities

(Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities)

Version 1.2018 — February 14, 2018

NCCN.org

f of

sistance
nent of
tis

imo.org

Pooler pour mieux s'y retrouver ...



Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

JOURNAL OF

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



Puzanov et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2017) 5:95
DOI 10.1186/s40425-017-0300-z

Journal for ImmunoTherapy
of Cancer

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

Open Access



Managing toxicities associated with
immune checkpoint inhibitors: consensus
recommendations from the Society for
Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity
Management Working Group

NCCN.org

Exemple du travail mené par l'équipe d'endocrinologie : Pr Schillo / Dr Meillet

Suivi des patients sous immunothérapie sur
le plan endocrinien

1. Signes « d'alerte »

- En cas de suspicion d'hypophysite : asthénie, céphalées, altération du champ visuel ou baisse de l'acuité visuelle, hypotension, frilosité, troubles psychiques :

→ prélever cortisolémie et ACTH

- En cas de suspicion d'hyperthyroïdie périphérique : tachycardie, diarrhées, amaigrissement :

→ prélever TSH, T3, et T4

- Systématiquement, toutes les trois semaines à un mois (selon schéma de traitement) :

→ prélever cortisolémie, ACTH, TSH, T3, T4

2. CAT : Thyroïdite/Hypophysite sous Anti-CTLA-4 et Anti-PD1

TSH ↘ avec T3/T4 normales ou ↗

- Hypothèse diagnostique la plus probable : thyroïdite induite par l'immunothérapie DONC pas d'examen complémentaires dans un premier temps ni de traitement par anti-thyroïdiens de synthèse.
- Surveillance du bilan thyroïdien à J15 et avis spécialisé en cas de stabilité ou d'élévation des T3L et/ou T4L afin de discuter la réalisation d'examen complémentaires à la recherche d'une autre étiologie à l'hyperthyroïdie.
- **PAS DE CI A LA POURSUITE DE L'IMMUNOTHERAPIE**

- TSH Nle ou ↘ T3/T4 ↘
- Cortisolémie basse et ACTH normal ou bas
- Céphalées et/ou troubles visuels

IRM Hypophysaire, à réaliser EN URGENCE en cas de CEPHALEES ou TROUBLES VISUELS, dans un délai rapide sinon

- Hydrocortisone = 20mg matin - 20mg midi-20mg soir.
- Levothyrox 50 microg/jour si T3/T4 basses
- **AVIS SPECIALISE OBLIGATOIRE**
- **PAS DE CI A LA POURSUITE DE L'IMMUNOTHERAPIE**

→ Hypophysite



S'assurer de l'absence de corticothérapie : par voie systémique, ou inhalée, ou cutanée

TSH ↗
Et T4/T3 normales ou basses

→ Hypothyroïdie périphérique

- AC anti TPO
- AC anti RTSH

- Levothyrox 50 à 75 microg/jour
- TSH à 6 semaines du début du traitement
- Avis spécialisé non systématique
- **PAS DE CI A LA POURSUITE DE L'IMMUNOTHERAPIE**
- A l'arrêt de l'immunothérapie : prévoir fenêtre de traitement par Levothyrox pour évaluer la nécessité de le poursuivre

3. Pour joindre les endocrinologues (1)



1) Au CHNFC :

- contacter le médecin d'avis : 03 84 98 23 46 (ligne directe, joignable de 9h à 12h et de 14h à 18h30)

2) Au CH de Dole :

- contacter un médecin d'endocrinologie en passant par le secrétariat : 03.84.79.80.51 (joignable de 8h30 à 17h)

3) Au CH de Lons Le Saunier :

- Du lundi au vendredi, de 9h à 17h, contacter le secrétariat d'endocrinologie : 03 84 35 61 12
- En dehors de ces horaires ou en cas d'urgence : passer par le standard de l'hôpital et demander à joindre le médecin d'endocrinologie : 03 84 35 60 00

3. Pour joindre les endocrinologues (2)



4) Au CH de Vesoul :

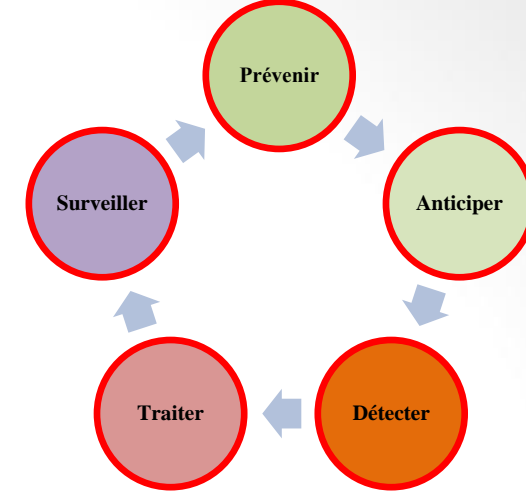
- Le lundi, mardi et mercredi : demander les Dr BILLET ou DENIZOT en passant par le secrétariat : 03 84 96 65 79
- Le jeudi et vendredi : Dr MOHN : 03 84 96 21 37 (ligne directe)

5) Au CHRU :

- contacter l'interne d'avis interservice d'endocrinologie (les avis sont ensuite validés par un médecin sénior)
- par envoi d'une demande d'avis par fax au 68375 ou par téléphone au 67686 en cas d'urgence

Etapes du projet

1. Groupes de travail



Rédaction de référentiels synthétiques:

- ANTICIPER
- DETECTER Toxicités
- PRISE EN CHARGE Toxicités grade 1 / 2
- CIRCUIT Avis CHRU + Centres Periphériques

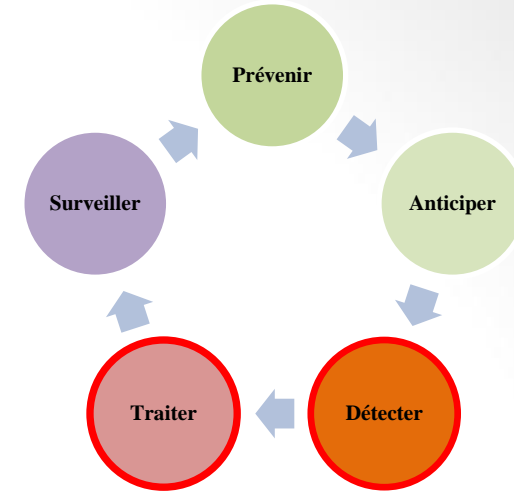
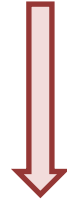
Rédaction livret de poche

Soirées de formation régionales



Etapes du projet

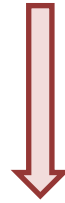
2. RCP immunotox



- Rassembler rapidement référents spécialistes toxicités discutées
 - Discussion de toutes les toxicités de grade 3 / 4
 - Présentation de dossier doute introduction immunothérapie
 - Etc...

Etapes du projet

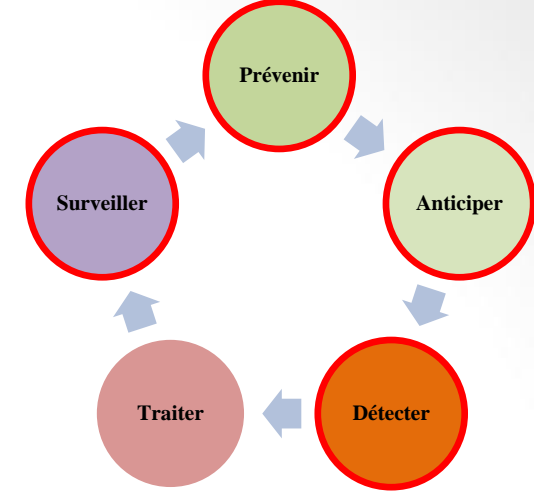
3. Procédure de surveillance à domicile



Réalisation de carte patient IRFC

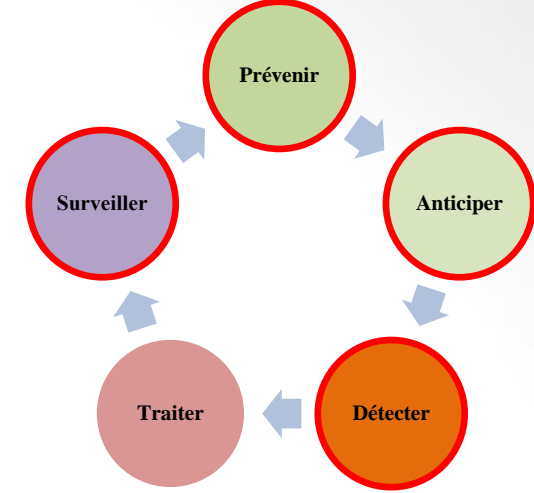
Réalisation de fiche tox patients

Education du patient



Etapes du projet

3. Procédure de surveillance à domicile



Mise en place d'une structuration ville – hôpital via des prestataires de santé sur la surveillance à domicile par des équipes formées ???



Bénéfices du projet

Sécuriser le parcours de soin du patient en cours de traitement par immunothérapie

Bénéfices du projet

Sécuriser le parcours de soin du patient en cours de traitement par immunothérapie

Sécuriser le prescripteur d'immunothérapie

Bénéfices du projet

Sécuriser le parcours de soin du patient en cours de traitement par immunothérapie

Sécuriser le prescripteur d'immunothérapie

Renforcer l'expertise de l'équipe en immunothérapie : valorisation du centre pour les essais industriels

Take Home Message

Profil et fréquence identique

Prise en charge identique

Recourir à la corticothérapie aussi chez le sujet âgé

Toxicités immuno médiées mais pas que...

De plus en plus de combo++

