

PNEUMOPATHIE INFLAMMATOIRE IMMUNOMÉDIÉE

TOXICITÉ PULMONAIRE



FRÉQUENCE

4 % (dont 1 % Grade ≥ 3) avec les inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1. ⁽¹⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

34 semaines [1,5-127]. ⁽²⁾



SYMPTÔMES ÉVOQUEURS ^(1,2)

- Toux nouvelle ou aggravée
- Essoufflement
- Dyspnée
- Douleurs thoraciques
- Fièvre
- Hypoxie (pouvant conduire à une insuffisance respiratoire)



BILAN BIOLOGIQUE ET IMAGERIE ⁽²⁾

- **Oxymétrie de pouls et scanner thoracique** (avec contraste si suspicion d'embolie pulmonaire).

Pour le Grade 2 ou plus :

- **bilan infectieux supplémentaire :** écouvillon nasal, culture des crachats, hémoculture et ECBU. Évaluation du COVID-19 le cas échéant.

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ⁽¹⁾

- Adressage à un **spécialiste** en cas de maladie pulmonaire interstitielle auto-immune préexistante :
 - > si possible **avant l'initiation du traitement par immunothérapie**,
 - > envisager des tests de fonction pulmonaire et une évaluation des risques.
- En cas de **suspicion de pneumopathie**, scanner thoracique de haute résolution :
 - > si scanner négatif : tests de fonction pulmonaire afin d'identifier un déficit fonctionnel potentiel.
- Pour les Grades ≥ 2 si la corticothérapie à forte dose n'améliore pas les symptômes **dans les 72 heures** (ou si les symptômes engagent le pronostic vital du patient), les options comprennent (en concertation avec un spécialiste) :
 - > immunosuppresseurs sélectifs (inhibiteur de la synthèse d'ADN),
 - > immunoglobuline en IV à haute dose, anti-TNF α , chimiothérapie ou anti-IL-6.
- Reprise possible du traitement dès la disparition complète des symptômes en cas de pneumopathie de Grade 2 :
 - > nécessité de **surveiller ces patients lors de consultations plus fréquentes**.

DLCO : capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone ; **ECBU** : Examen CytoBactériologique des urines ; **ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint Immunologiques ; **IL-6** : Interleukine 6 ; **IV** : IntraVeineuse ; **TNF** : Tumor Necrosis Factor ; **PD-1** : Programmed cell Death 1 ; **PD-L1** : Programmed cell Death Ligand 1.

1. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.

2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE PNEUMOPATHIE INFLAMMATOIRE IMMUNOMÉDIÉE (2)

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	PRISE EN CHARGE		
			CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	<p>Asymptomatique ; Atteinte de : - seulement un lobe, - ou 25 % du parenchyme pulmonaire ;</p> <p>Observations cliniques ou diagnostiques uniquement.</p>	Non requis.	Pas d'intervention nécessaire.	<p>Soins de support non indiqués.</p> <p>Surveillance hebdomadaire : - anamnèse, - examen physique, - oxymétrie.</p> <p>Imagerie thoracique de diagnostic et/ou suivi : - répéter après 3 à 4 semaines, - ou plus tôt si symptômes.</p> <p>Refaire la spirométrie ou la DLCO après 3 à 4 semaines chez les patients ayant fait ces examens.</p>	<p>Suspendre le traitement : - jusqu'à obtenir une preuve radiographique d'amélioration, - ou de résolution.</p> <p>Ou établir une surveillance étroite.</p>
2	<p>Symptômes limitant l'autonomie ; Atteinte de : - plus d'un lobe, - ou 25 % à 50 % du parenchyme pulmonaire.</p>	Consultation(s) : - pneumologie, - maladies infectieuses si nécessaire.	<p>Initier une corticothérapie : - par voie orale, - réduction progressive sur 4 à 6 semaines.</p> <p>En cas d'absence d'amélioration clinique après 48-72 heures, traiter comme un Grade 3.</p>	<p>Envisager : - bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire, - ± biopsie transbronchique, - antibiothérapie empirique si infection suspectée après bilan.</p> <p>Surveillance hebdomadaire : - anamnèse, - examen physique, - oxymétrie, - radio du thorax.</p>	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration à un Grade ≤ 1.
3	<p>Symptômes sévères nécessitant une hospitalisation ; Atteinte de : - tous les lobes, - ou > 50 % du parenchyme ;</p> <p>Limitation dans les activités d'auto-soins quotidiens.</p>	Consultation en pneumologie et en infectiologie si nécessaire.	<p>Initier une corticothérapie - en IV, - avec réduction progressive sur 4 à 6 semaines.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 48 heures : - envisager un agent immunosuppresseur (anti-TNF, inhibiteur de synthèse de l'ADN, immunoglobuline en IV ou chimiothérapie).</p>	<p>Envisager - bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire, - ± biopsie transbronchique si le patient peut la tolérer.</p> <p>Envisager une antibiothérapie empirique.</p>	Arrêter définitivement le traitement.
4	Fonction respiratoire compromise menaçant le pronostic vital et nécessitant une intervention urgente (intubation).	Hospitalisation nécessaire avec oxygénation et ventilation du patient.			



FRÉQUENCE

1 % (dont 1 % Grade ≥ 3) avec les inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1. ⁽¹⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

6 semaines [1-107,5]. ⁽²⁾



SYMPTÔMES ÉVOQUEURS ^(1,2)

- Douleurs abdominales
- Nausées
- Douleur et rectorragie
- Diarrhée
- Fièvre
- Selles glaireuses ou glairo-sanglantes



BILAN BIOLOGIQUE ET IMAGERIE ⁽²⁾

En présentation initiale ou en cas de non réponse aux immunosuppresseurs :

- **bilan sanguin** (NFS, métabolisme et TSH),
- **bilan des selles** (culture, *C. diff*, parasite, CMV, étiologies virales, examens des ovules et parasites...) \pm **lactoferrine fécale** et **calprotectine**.

Si douleurs abdominales et saignements :

- **scanner** de l'abdomen et du bassin à la recherche de **complications**.

Si **marqueurs inflammatoires** dans les selles ou symptômes liés à la colite :

- endoscopie GI ou coloscopie avec biopsie.

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ^(1,2)

- **Surveillance étroite de la récurrence** des symptômes (après résolution des Grades ≥ 2).
- Dosage de corticothérapie **selon le grade**.
- Si réapparition des symptômes après la diminution des corticostéroïdes :
> **évaluation et traitement de la même manière que lors du 1^{er} épisode**.
- Administration de 3 doses d'**anti-TNF** aux semaines 0,2 et 6[¥] en cas de :
> **non-réponse à la corticothérapie** sous 3 à 5 jours,
> **réapparition** après la diminution des corticostéroïdes,
> caractère **ulcéreux sévère** à la coloscopie (reflet possible d'une résistance aux corticoïdes).
- Si absence d'amélioration clinique après un traitement immunosuppresseur (Grade ≥ 3) :
> **endoscopie + bilan infectieux** (*C. difficile* et CMV),
> endoscopie avant la reprise du traitement par ICI.
- Revue des **médicaments concomitants** pouvant altérer le microbiome intestinal (IPP, ATB et probiotiques).

¥ Anti-TNF de 2^e ligne si persistance après la 2^e dose d'anti-TNF ;

* Une colite réfractaire aux corticostéroïdes : pas d'amélioration après 72 heures de traitement ;

** Une grande ulcération profonde, des ulcères multiples et une colite étendue au-delà du côlon gauche ;

*** Une calprotectine fécale ≤ 116 mg/g peut substituer la rémission endoscopique et histologique.

ATB : Antibiotique ; **CMV** : CytoMégaloVirus ; **C. difficile** : *Clostridium difficile* ; **GI** : Gastro-Intestinale ; **ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons ; **IV** : IntraVeineuse ; **NFS** : Numération de la Formule Sanguine ; **OGD** : ŒsophagoGastroDuodénoscopie ; **TNF** : *Tumor Necrosis Factor* ; **PD-1** : *Programmed cell Death 1* ; **TSH** : thyroïdostimuline ; **PD-L1** : *Programmed cell Death Ligand 1*.

1. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.

2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE COLITE IMMUNOMÉDIÉE (2)

PRISE EN CHARGE					
GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Augmentation < à 4 selles par jour ; Débit de stomie : légère augmentation.	Consultation en gastro-entérologie (Grade 1 prolongé) ; ± endoscopie avec biopsies.	Non indiqué.	Suivi de près tout les 3 jours ou plus si nécessaire jusqu'à stabilisation. Utilisation d'anti-diarrhéique temporairement après exclusion d'une infection et en absence d'autres symptômes. Surveiller la déshydratation et recommandation de modifications du régime alimentaire.	Selon le cas : - possibilité de poursuivre ou de suspendre temporairement, - reprise du traitement si la toxicité ≤ Grade 1.
2	Augmentation de 4 à 6 selles par jour ; Débit de stomie : augmentation modérée.	Consultation en gastro-entérologie.	Initier la corticothérapie : - sauf si diarrhée transitoire, - jusqu'à amélioration des symptômes à un Grade 1, - diminution progressive sur 4 à 6 semaines. Ajouter des anticorps anti-TNF ou anti-intégrine : - si colite réfractaire aux corticostéroïdes*, - ou présentant des caractéristiques endoscopiques à haut risque** lors de l'examen endoscopique initial. Diminution plus rapide des corticoïdes chez les patients traités de manière concomitante par des biothérapies.	Évaluation endoscopique : - fortement recommandée, - par OGD ou coloscopie (pour déterminer la nécessité ou non de biothérapie précoce). Utilisation anti-diarrhéique temporairement après l'exclusion d'une infection et en absence d'autres symptômes. Surveiller la déshydratation et recommandation de modifications du régime alimentaire.	Suspension du traitement, au moins jusqu'à amélioration à un Grade 1. Reprise possible des anti-PD-(L)1 : - après amélioration lorsque la période de diminution des corticoïdes est finie, - après examen des risques et des bénéfices si le traitement biologique est maintenu, - et/ou en cas de rémission endoscopique et histologiques.***
3	Augmentation de ≥ 7 selles par jour avec incontinence nécessitant l'hospitalisation ; Débit de stomie : augmentation sévère ; Limitation de l'autonomie.	Consultation en gastro-entérologie. Envisager l'hospitalisation si : - déshydratation, - déséquilibre électrolytique.	Initier la corticothérapie : - jusqu'à amélioration des symptômes à un Grade 1, - diminution progressive sur 4 à 6 semaines. Envisager la corticothérapie par voie IV, surtout si suspicion d'inflammation simultanée du tube digestif supérieur. Ajouter des anticorps anti-TNF ou anti-intégrine : - si colite réfractaire aux corticostéroïdes,* - ou présentant des caractéristiques endoscopiques à haut risque** lors de l'examen endoscopique initial.	Évaluation endoscopique : - fortement recommandée, - par OGD ou coloscopie, - déterminer la nécessité ou non de biothérapie précoce. Envisager une nouvelle coloscopie chez les patients réfractaires aux immunosuppresseurs.	
4	Conséquences menaçant le pronostic vital et nécessitant une intervention urgente.	Consultation en gastro-entérologie. Hospitalisation si : - déshydratation, - déséquilibre électrolytique.	Corticothérapie par voie IV : - jusqu'à symptômes de Grade 1, - diminution progressive sur 4 à 6 semaines. Envisager l'administration concomitante de biothérapie en cas de colite réfractaire.*	Recommandations pour les Grades 2 et 3. Endoscopie si : - symptômes réfractaires au traitement, - risque de nouvelles infections.	Arrêter définitivement le traitement.



FRÉQUENCE

6,7 % avec les inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1. ⁽¹⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

14 semaines [6,5-21]. ⁽²⁾



SYMPTÔMES ÉVOCATEURS ⁽²⁾

- Mictions fréquentes
- Urine foncée et trouble
- Rétention de liquide (œdème) au visage, à l'abdomen et aux extrémités
- Prise de poids rapide
- Douleurs abdominales ou pelviennes
- Nausées ou vomissements
- Hypertension
- Somnolence



BILAN BIOLOGIQUE ET ÉVALUATION ⁽²⁾

Néphrite probablement immunomédiée

SI LES DEUX éléments suivants :

- augmentation de la créatinine sérique $\geq 50\%$ sur au moins deux valeurs consécutives ou nécessité d'un traitement de substitution rénal ; après examen clinique des facteurs de risque,
- **absence d'une autre étiologie** plausible.

ET au moins un des éléments suivants :

- **pyurie stérile** (≥ 5 globules blancs / HPF),
- **éosinophilie extrarénale** (événement indésirable lié à l'immunité) concomitante ou récente (≥ 500 cellules / μL).

Possibilité de néphrite immunomédiée

SI LES DEUX éléments suivants :

- augmentation de la créatinine sérique $\geq 50\%$,
- **pas d'autres causes directement attribuables.**

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ⁽²⁾

- Surveillance de la créatinine sérique **avant chaque cure d'immunothérapie.**
- Pas d'analyse d'urine en routine nécessaire, sauf pour exclure une infection des voies urinaires.
- Pour toute suspicion d'effets indésirables liés à l'immunité :
 - > **exclusion préalable des autres causes.**
- Pour toute suspicion d'effets indésirables rénaux liés à l'immunité :
 - > **analyse d'urine** requise et **orientation pour avis néphrologique** à considérer.
- Pour les patients recevant une immunothérapie en association avec d'autres traitements anti-cancéreux, évaluation de leur **contribution potentielle à la néphrite.**
- Évaluation des autres médicaments concomitants, prescrits ou en vente libre, plantes médicinales, vitamines, agents néphrotoxiques ou produits de contraste.
- Si aucune autre cause potentielle de néphrite identifiée :
 - > **néphrite immunomédiée** supposée, sans biopsie requise,
 - > importance d'un **traitement rapide** de la **composante auto-immune.**

HPF : champ de forte puissance ; ICI : Inhibiteurs de Checkpoint Immunologiques ; IV : IntraVeineuse ; PD-1 : Programmed cell Death 1 ; PD-L1 : Programmed cell Death Ligand 1.

1. Wanchoo R, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-169.

2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE NÉPHRITE IMMUNOMÉDIÉE ⁽²⁾

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	PRISE EN CHARGE		
			CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Augmentation du taux de créatinine > 0,3 mg/dL ; Créatinine 1,5 à 2 fois supérieure à la valeur de base.	Non requis.	Non requis.	Non requis.	Suspendre temporairement les ICI et/ou d'autres agents contributeurs potentiels en cas de traitement en association.
2	Créatinine > 2 à 3 fois la valeur de base.	Consultation en néphrologie.	Si les autres étiologies sont exclues, administrer des corticostéroïdes. Si amélioration de l'état du patient jusqu'au Grade 1, réduire progressivement les corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines.	Évaluer les autres causes (agent de contraste en IV récent, médicaments et état liquidien).	Suspendre le traitement par ICI jusqu'à ce que la créatinine diminue au Grade 1. Surveiller la créatinine sérique. Si l'augmentation de la créatinine persiste plus de 7 jours ou si les symptômes s'aggravent, traiter comme un Grade 3.
3	Créatinine > à 3 fois la valeur de base ou > 4,0 mg/dL.	Consultation en néphrologie et hospitalisation.	Administrer des corticostéroïdes. Si amélioration de l'état du patient jusqu'au Grade 1, réduire progressivement les corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines. Si persistance de l'élévation de la créatinine > 3 à 5 jours ou aggravation, envisager une immunosuppression supplémentaire.	Évaluer les autres causes.	Arrêter définitivement l'immunothérapie. Surveiller la créatinine sérique.
4	Pronostic vital en jeu ; Créatinine > à 6 fois la valeur de base.		Administrer des corticostéroïdes. Si amélioration de l'état du patient jusqu'au Grade 1, réduire progressivement les corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines. Si persistance de l'élévation de la créatinine > 2 à 3 jours ou aggravation, envisager une immunosuppression supplémentaire.	Évaluer les autres causes. Hémodialyse indiquée.	

Considérations complémentaires : ⁽²⁾

- surveillance hebdomadaire de la créatinine sérique,
- biopsie rénale à éviter jusqu'à ce qu'un traitement par corticoïdes ait été tenté.

INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE IMMUNOMÉDIÉE

ENDOCRINOPATHIE



Faire la **distinction entre une insuffisance surrénalienne primaire et secondaire** est essentiel pour une prise en charge appropriée. Dans le cas d'une insuffisance surrénalienne secondaire avec des taux de cortisol et d'ACTH bas, le principe de prise en charge sera celui de l'hypophysite (*cf. fiche pratique Hypophysite immunomédiée*).⁽¹⁾

FRÉQUENCE

1 % avec les inhibiteurs PD-1 et de PD-L1.^(2,3)

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

10 semaines.⁽²⁾



SYMPTÔMES ÉVOCATEURS^(1,2)

- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Perte d'appétit
- Asthénie importante
- Perte de poids
- Étourdissements
- Hypoglycémie
- Hypotension



BILAN BIOLOGIQUE ET ÉVALUATION⁽¹⁾

Pour l'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) :

- Dosage **ACTH matinale** (si $> 2 \times$ LSN) et **cortisolémie matinale** (si $< 3 \mu\text{g/dL}$).
- **Ionogramme** sanguin, rénine et aldostérone.
- \pm **test de stimulation de l'ACTH** à dose normale pour les résultats indéterminés (cortisolémie matinale $> 3 \mu\text{g/dL}$ et $< 15 \mu\text{g/dL}$).
- Recherche d'un **facteur déclenchant** (infection).
- **Scanner surrénalien** pour recherche de métastases ou hémorragies.

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES^(1,2)

- En cas de symptômes d'hypothyroïdie et/ou avec TSH élevée et T4L basse
 - > évaluation du cortisol matinal afin d'identifier une éventuelle insuffisance surrénalienne concomitante.⁽²⁾
- Dans le cas d'une insuffisance surrénalienne primaire diagnostiquée lors d'un traitement par immunothérapie :
 - > **Interruption de l'immunothérapie** jusqu'à stabilisation du patient.⁽¹⁾
 - > Instauration d'un **traitement hormonal substitutif dès le Grade 1**.
 - > **Prise en charge par un endocrinologue**, quel que soit le grade.⁽¹⁾
 - > **Suivi médical rapproché nécessaire**, du fait du risque de crises aiguës pouvant engager le pronostic vital.^(1,2)

ACTH : hormone adrénocorticotrope ; **ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; **IV** : IntraVeineuse ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale ; **PD-1** : Programmed cell Death 1 ; **PD-L1** : Programmed cell Death Ligand 1 ; **T4 L** : Thyroxine Libre ; **TSH** : thyroïdostimuline.

1. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

2. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.

3. Arnaud-Coffin P, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int. J. Cancer*. 2019 ; 145, 639-648.

INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

HYPHYSITE

HYPERTHYROÏDIE

HYPOTHYROÏDIE

RÉACTIONS CUTANÉES SÈVÈRES

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE PRIMAIRE IMMUNOMÉDIÉE ⁽¹⁾

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	PRISE EN CHARGE		
			CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Asymptomatique ou symptômes d'intensité légère.	Consultation en endocrinologie.	Non requis.	Administrer un traitement hormonal substitutif. Réduire les doses d'entretien en cas de signes de syndrome de Cushing iatrogène*.	Suspendre le traitement jusqu'à stabilisation du patient sous traitement hormonal substitutif.
2	Symptômes modérés ; Patient capable d'effectuer les activités de la vie quotidienne.	Consultation en endocrinologie. Hospitalisation éventuelle selon bilan.	Administrer une corticothérapie par voie orale à forte dose pour le traitement des symptômes aigus. Réduire à une dose d'entretien après 2 jours.	Évaluer les besoins en hydratation et soins de support. Administrer un traitement hormonal substitutif.	
3 & 4	Symptômes sévères ou aigus pouvant engager le pronostic vital.	Consultation en endocrinologie et hospitalisation.	Administrer une corticothérapie à forte dose en IV pour une prise en charge de la phase aiguë. Réduire à une dose d'entretien après 5 à 7 jours.	Administrer un traitement hormonal substitutif en IV à forte dose pour la prise en charge de la phase aiguë.	

Considérations complémentaires : ⁽¹⁾

- Consultation spécialisée en endocrinologie nécessaire avant une chirurgie ou la mise en place d'un traitement comme une chimiothérapie cytotoxique.

HYPOPHYSITE IMMUNOMÉDIÉE

ENDOCRINOPATHIE



FRÉQUENCE

1 % avec les inhibiteurs PD-L1 et de PD-1. ⁽¹⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

~14,5 semaines [1,5-130]. ⁽²⁾



SYMPTÔMES ÉVOCATEURS ⁽¹⁾

- Fatigue
- Nausées
- Vomissements
- Faiblesse
- Maux de tête
- Insuffisance gonadotrophique (perte de libido ou dysfonctionnement érectil)



BILAN BIOLOGIQUE ET IMAGERIE ⁽²⁾

- Dosage : l'ACTH matinale, cortisol matinal, TSH, T4L et électrolytes.
- ± test de stimulation de l'ACTH à dose standard pour les résultats indéterminés.
- ± dosage LH et testostérone (chez l'homme), et FSH et l'œstrogène (chez les femmes pré-ménopausées présentant de la fatigue, une perte de libido et des changements d'humeur, ou une oligoménorrhée).
- ± IRM hypophysaire (si nouvelles déficiences hormonales, en particulier si anomalies endocriniennes multiples ± nouveaux maux de tête sévères ou des troubles de la vision).
- IRM hypophysaire si diabète insipide (souvent dû à la présence de métastases).

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ⁽¹⁾

- Si TSH basse et T4L normale ou basse
 - > vérifier ACTH et cortisol matinal.
- Si ACTH et cortisol matinal bas
 - > vérifier FSH, LH, TSH, T4L et les hormones sexuelles.
- Si symptômes d'hypophysite aiguë :
 - > **interruption de l'immunothérapie,**
 - > initiation corticothérapie.
- Traitement **substitutif hormonal** :
 - > les patients doivent être encouragés à avoir un **dispositif d'alerte médicale,**
 - > **information** (patients et personnel soignant) de la possibilité d'administrer des corticoïdes à fortes doses (pendant une hospitalisation ou une maladie grave) ainsi que de l'utilisation en urgence de traitements hormonaux.

ACTH : hormone adrénocorticotrope ; **FSH** : hormone folliculo-stimulante ; **ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique ; **IV** : IntraVeineuse ; **LH** : Hormone Lutéinisante ; **PD-1** : *Programmed cell Death 1* ; **PD-L1** : *Programmed cell Death Ligand 1* ; **TSH** : THyréoStimuline ; **T4L** : Thyroxine Libre.

1. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.

2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

HYPOPHYSITE

HYPERTHYROÏDIE

HYPOTHYROÏDIE

RÉACTIONS CUTANÉES
SÉVÈRES

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE HYPOPHYSITE IMMUNOMÉDIÉE (2)

PRISE EN CHARGE

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Asymptomatique ou légers symptômes.	Consultation en endocrinologie.	Immunosuppression non nécessaire. Corticothérapie de substitution pour remédier à l'insuffisance surrénalienne. Ne pas initier la substitution des autres hormones avant cette corticothérapie pour éviter de précipiter une crise surrénalienne.	Substitution hormonale thyroïdienne si nécessaire (ex. : hypothyroïdie primaire). Thérapie de remplacement de testostérone ou œstrogénothérapie si nécessaire en l'absence de contre-indications. Soins de support non indiqués.	Suspendre le traitement jusqu'à stabilisation du patient sous hormonothérapie de substitution.
2	Symptômes : - modérés, - patient capable d'effectuer les activités de la vie quotidienne.	Consultation en endocrinologie.	Corticothérapie de substitution pour remédier à l'insuffisance surrénalienne. Envisager : - corticothérapie orale à doses pulsées (patients dont l'IRM révèle un gonflement ou une menace de compression du chiasma optique, des céphalées sévères ou des changements visuels), - réduction progressive de la corticothérapie sur 1 à 2 semaines puis traitement d'entretien physiologique.	Évaluation clinique pour déterminer le besoin en corticoïdes et en réplétion volémique. Substitution hormonale lorsque nécessaire (comme Grade 1).	Suspendre le traitement jusqu'à stabilisation du patient sous hormonothérapie de substitution.
3 & 4	Symptômes : - sévères, - conséquences médicalement significatives ou pouvant engager le pronostic vital du patient, - incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne.	Consultation en endocrinologie. Hospitalisation nécessaire ou consultation aux urgences pour : - administration de saline normale, - ou remplacement d'eau libre, - surveillance en cas de diabète insipide. Corticoïdes IV à forte dose.			



L'hypothyroïdie^a, l'hyperthyroïdie^b et la thyroïdite^y immunomédiées font partie **d'un même processus pathologique** : la thyroïdite, se manifestant par une hyperthyroïdie précoce et asymptomatique qui évolue en quelques semaines vers une hypothyroïdie primaire comme séquelle de la thyroïdite en cours. ⁽¹⁻³⁾

FRÉQUENCE

5 % avec les inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1. ⁽³⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

~ 5 semaines [0,6-19,6]. ⁽¹⁾



SYMPTÔMES ÉVOQUEURS ⁽²⁾

- Palpitations
- Intolérance à la chaleur
- Insomnie
- Selles fréquentes
- Perte de poids



BILAN BIOLOGIQUE ET ÉVALUATION ^(2,3)

- Évaluation de la fonction thyroïdienne (TSH, T4L)* :
 - > toutes les 4 à 6 semaines pendant le traitement par immunothérapie,
 - > puis tous les 6 à 12 mois après sa fin.
- Si TSH basse persistante + T4L élevée > rechercher une maladie de Basedow (auto-anticorps, ophtalmopathie).

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ⁽³⁾

- Prise en charge par **substitution hormonale**.
- **Poursuite du traitement par immunothérapie dès que le patient est stable.**
- Les toxicités thyroïdiennes **ne nécessitent généralement pas l'utilisation d'une corticothérapie**.
- Si TSH basse + T4L normale :
 - > répéter les dosages,
 - > si développement de symptômes d'hyperthyroïdie ou une T4L élevée → traiter par **β-bloquant**
 - > traiter par des **β-bloquants cardiosélectifs** en cas d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique connue.

ICI : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; **IV** : IntraVeineuse ; **PD-1** : *Programmed cell Death 1* ; **PD-L1** : *Programmed cell Death Ligand 1* ; **T4L** : Thyroxine Libre ; **T3** : Triiodothyronine ; **TSH** : Thyroïdostimuline.

1. Iyer PC, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243-1251. doi:10.1089/thy.2018.0116. PMID: 30132401; PMCID: PMC6157359.
2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
3. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.
4. Zhan L, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Thyroid Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Possible Pathogenesis, and Management. *Front Endocrinol*. 2021;12:649863. doi: 10.3389/fendo.2021.649863.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE HYPERTHYROÏDIE TRANSITOIRE IMMUNOMÉDIÉE (2)

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	PRISE EN CHARGE		
			CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Asymptomatique ou symptômes légers.	En cas de thyrotoxicose persistante (> 6 semaines) envisager une consultation en endocrinologie pour un bilan complémentaire.	Non indiqué.	Prescrire des β-bloquants pour soulager les symptômes. Surveillance étroite de la fonction thyroïdienne toutes les 2 à 3 semaines pour détecter la transition vers l'hypothyroïdie.**	Poursuivre le traitement.
2	Symptômes : - modérés, - ne limitant pas l'activité quotidienne.	Envisager une consultation en endocrinologie (discussion sur une éventuelle suppression médicale de la thyroïde en cas de thyrotoxicose persistante (> 6 semaines)).	Non indiqué.		
3 & 4	Symptômes : - sévères, - conséquences médicalement significatives ou pouvant engager le pronostic vital du patient, - incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne.	Consultation en endocrinologie pour tous les patients. Envisager l'hospitalisation en service d'endocrinologie pour guider la prise en charge médicamenteuse comme la corticothérapie et éventuellement chirurgicale.	Possible selon les cas.	Prescrire des β-bloquants pour soulager les symptômes. Hydratation et soins de soutien.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés.

^a L'hypothyroïdie est la diminution de la production T4L par la glande thyroïde (4) ; ^β L'hyperthyroïdie est caractérisée par des niveaux excessifs de T4L dans l'organisme. Les causes courantes sont une glande thyroïde hyperactive ou une surdose d'hormones thyroïdiennes(4) ; ^γ La thyroïdite est un trouble caractérisé par une hyperthyroïdie manifeste transitoire ou une hyperthyroïdie subclinique suivie d'une hypothyroïdie (4) ; * La T3 peut être utile chez les patients très symptomatiques avec des élévations minimales de la T4L (2) ; ** La transition vers l'hypothyroïdie est l'issue la plus fréquente de la thyroïdite subaiguë transitoire. Cette transition vers une TSH élevée et une T4L basse doit être traitée comme une hypothyroïdie primaire. (2)



L'hypothyroïdie^a, l'hyperthyroïdie^b et la thyroïdite^y immunomédiées font partie **d'un même processus pathologique** : la thyroïdite, se manifestant par une hyperthyroïdie précoce et asymptomatique qui évolue en quelques semaines vers une hypothyroïdie primaire comme séquelle de la thyroïdite en cours. ⁽¹⁻³⁾

FRÉQUENCE

8 % avec les inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1. ⁽³⁾

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

~ 10 semaines [3,4-48,7]. ⁽¹⁾



SYMPTÔMES ÉVOCATEURS ⁽²⁾

- Intolérance au froid
- Constipation
- Peau sèche
- Prise de poids
- Fatigue



BILAN BIOLOGIQUE ET ÉVALUATION ^(2,3)

- Évaluation de la fonction thyroïdienne (TSH, T4L)* :
 - > toutes les 4 à 6 semaines pendant le traitement par ICI,
 - > puis tous les 6 à 12 mois après sa fin.
- Dosage du cortisol matinal si symptômes d'hypothyroïdie et/ou une TSH élevée et une T4L basse (identifier une éventuelle insuffisance surrénalienne concomitante).

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ^(2,3)

- Prise en charge par **substitution hormonale**.
- **Poursuite du traitement par immunothérapie dès que le patient est stable.**
- Les toxicités thyroïdiennes **ne nécessitent généralement pas l'utilisation d'une corticothérapie**.
- Si TSH basse + T4L normale :
 - > répéter les dosages,
 - > si persistance sans symptômes d'hypothyroïdie, envisager une substitution hormonale.
- Si TSH basse avec T4L basse est cohérent avec hypothyroïdie centrale :
 - > évaluer comme pour une hypophysite,
 - > **distinguer l'origine centrale ou primaire** pour assurer un traitement approprié.

ICI : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; IV : IntraVeineuse ; PD-1 : Programmed cell Death 1 ; PD-L1 : Programmed cell Death Ligand 1 ; T4L : Thyroxine Libre ; T3 : Triiodothyronine ; TSH : thyroïdostimuline.

1. Iyer PC, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243-1251. doi: 10.1089/thy.2018.0116. PMID: 30132401; PMCID: PMC6157359.
2. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
3. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.
4. Zhan L, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Thyroid Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Possible Pathogenesis, and Management. *Front Endocrinol*. 2021;12:649863. doi: 10.3389/fendo.2021.649863.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR UNE HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE IMMUNOMÉDIÉE (2)

GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	PRISE EN CHARGE		
			CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Asymptomatique ; TSH > 4,5 et < 10 mUI/L.	Non requis.	Non indiqué.	Surveiller la TSH ± T4L toutes les 4 à 6 semaines.	Poursuivre et surveiller.
2	Symptômes : - modérés, - ne limitant pas l'activité quotidienne ; TSH constamment > 10 mUI/L (mesures prises à 4 semaines d'intervalle).	Envisager une consultation en endocrinologie si présentation clinique inhabituelle, de crainte d'hypothyroïdie centrale ou de difficulté à titrer l'hormonothérapie.	Non indiqué.	Initier la supplémentation en hormones thyroïdiennes même en l'absence de symptômes. Surveiller la TSH toutes les 6 à 8 semaines tout en titrant l'hormonothérapie.** Une fois le patient équilibré, répéter les tests tous les 6 à 12 mois ou comme indiqué en cas de changement des symptômes.	Poursuivre ou suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés.
3 & 4	Symptômes : - sévères, - conséquences médicalement significatives ou pouvant engager le pronostic vital du patient, - incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne.	Consultation en endocrinologie pour la mise en place d'une substitution hormonale adéquate. Hospitalisation si myxœdème (bradycardie, hypothermie et altération de l'état mental).*** Admission au service d'endocrinologie si : - substitution thyroïdienne par voie IV, - corticothérapie, - soins de soutien.	En cas d'incertitude quant à l'étiologie primaire ou secondaire de l'hypothyroïdie, administrer une corticothérapie avant la substitution hormonale.	Substitution hormonale et réévaluation du patient comme en cas de Grade 2.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés.

^a L'hypothyroïdie est la diminution de la production T4L par la glande thyroïde ⁽⁴⁾ ; ^β L'hyperthyroïdie est caractérisée par des niveaux excessifs de T4L dans l'organisme. Les causes courantes sont une glande thyroïde hyperactive ou une surdose d'hormones thyroïdiennes ⁽⁴⁾ ; ^γ La thyroïdite est un trouble caractérisé par une hyperthyroïdie manifeste transitoire ou une hyperthyroïdie subclinique suivie d'une hypothyroïdie ⁽⁴⁾ ; * La T3 peut être utile chez les patients très symptomatiques avec des élévations minimales de la T4L. ⁽²⁾ ; ** La T4L peut être utilisée pour aider à interpréter les niveaux anormaux de TSH qui persistent sous traitement, car la TSH peut prendre plus de temps à se normaliser ; *** Le coma myxœdémateux est une urgence potentiellement mortelle qui nécessite l'hospitalisation et une prise en charge de haut niveau.

RÉACTIONS CUTANÉES SÉVÈRES (SSJ, NET, DRESS ET PEAG) IMMUNOMÉDIÉES

TOXICITÉ CUTANÉE



Les réactions cutanées sévères immunomédiées ou SCAR sont des effets indésirables de grade ≥ 3 . ⁽¹⁾

FRÉQUENCE

34-42 % (dont ≤ 3 % Grade ≥ 3) avec les inhibiteurs PD-L1 et de PD-1. ^(1,2)

DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION

4 semaines [2-150]. ⁽¹⁾

SYMPTÔMES ÉVOCATEURS ^(1,3)



- Fièvre
- Éruption cutanée généralisée
- Douleurs cutanées
- Desquamation cutanée
- Atteinte des muqueuses
- Érosions
- Pustules
- Cloques
- Œdème du visage ou des membres supérieurs

BILAN BIOLOGIQUE ET IMAGERIE ⁽¹⁾



- NFS complète avec formule différentielle et évaluation des fonctions hépatique et rénale.
- Si DRESS : analyse des urines en plus pour évaluer une néphrite associée.
- Hémoculture en cas de fièvre.
- **Biopsies cutanées** (avec ou sans test d'immunofluorescence) pour évaluer la nécrose épidermique en cas de SSJ/NET ou PEAG.

RECOMMANDATIONS POUR UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES ^(1,3)

- **Surveiller étroitement** l'amélioration de la situation quel que soit son grade.
- **Interruption du traitement par immunothérapie** jusqu'à la résolution ou l'amélioration significative des symptômes.
- Compte tenu du mécanisme d'action immunitaire des immunothérapies :
 - > recours à l'**immunosuppression par corticothérapie**,
 - > si les éruptions cutanées ne répondent pas aux corticoïdes par voie locale ou orale, qu'elles soient de Grade ≥ 3 ou intolérables, **une consultation dermatologique est recommandée**.
- Éruptions cutanées qui ne répondent pas à la corticothérapie : **suspecter une infection** > faire les cultures correspondantes.

DRESS : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; **ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint immunologiques ; **IV** : IntraVeineuse ; **NET** : Nécrolyse Épidermique Toxique ; **NFS** : Numération Formule Sanguine ; **ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie ; **PD-1** : Programmed cell Death 1 ; **PD-L1** : Programmed cell Death Ligand 1 ; **PEAG** : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée ; **SSJ** : Syndrome de Stevens-Johnson.

1. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

2. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2017;19:345-361.

3. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE POUR LES RÉACTIONS CUTANÉES SÉVÈRES IMMUNOMÉDIÉES ⁽¹⁾

PRISE EN CHARGE					
GRADE	DESCRIPTION	AVIS SPÉCIALISÉ / HOSPITALISATION	CORTICOSTÉROÏDES	BILAN, SOINS DE SUPPORT ET AUTRES TRAITEMENTS	IMMUNOTHÉRAPIE
3	Décollement de la peau couvrant 10 % de la surface corporelle ; Atteinte des muqueuses (érythème, purpura, décollement de l'épiderme et décollement des muqueuses).	Orienter vers un dermatologue pour consultation ± biopsie.	Traiter la peau avec des corticostéroïdes topiques puissants. Initier par une corticothérapie : - en IV avec un relai par voie orale en cas de réponse, - diminution progressive sur 4 semaines. S'applique également pour le SSJ. Peut être prolongée en cas de DRESS.	Envisager : - admission au centre des grands brûlés, - et/ou consultation du service de traitement des plaies en prêtant attention à l'équilibre hydrique et électrolytique, la réduction de perte insensible en eau et à la prévention des infections. Traiter la peau avec des émoullients topiques et des antihistaminiques oraux.	Suspendre le traitement jusqu'à la disparition ou l'amélioration significative des symptômes.
4	Érythème cutané et formation de cloques ou de squames - couvrant ≥ 10 % de la surface corporelle, - associé à d'autres signes comme un purpura, un décollement de l'épiderme et un décollement des muqueuses ; +/- symptômes systémiques et anomalies des analyses sanguines (élévation des marqueurs hépatiques dans le cadre d'un DRESS).	Consultation des services appropriés pour guider la prise en charge et prévenir les séquelles (selon le cas, ophtalmologie, ORL, urologie ou gynécologie).	Initier une corticothérapie - en IV, - diminution progressive en cas de résolution des symptômes. Si non réponse aux corticoïdes ou d'atteinte sévère : envisager l'immunoglobuline en IV (ou les inhibiteurs de la calcineurine).	Admission immédiate : - au centre des grands brûlés, - ou à une unité de soins intensifs. Consultation du service de traitement des plaies. Envisager une consultation douleur et/ou une admission en soins palliatifs en cas de DRESS.	Arrêter définitivement le traitement.

Pas de Grade 1 et 2 pour les SCAR. En cas d'éruption cutanée ou d'érosion sur une surface corporelle limitée, surveiller l'évolution vers un Grade 3 ou 4. ⁽¹⁾