

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 06 Octobre 2025
Par M. Florian PONCELET**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Optimisation du livret thérapeutique dans la gestion des toxicités très sévères
liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis CAZIN, Pharmacien, Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret, Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Directeur de thèse : Docteur Frédéric FEUTRY, Pharmacien – Praticien Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer, Centre Oscar Lambret, Lille

Assesseur(s) : Docteur Julie DEMARET, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier; Institut d'immunologie, CHU de Lille, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

- **Docteur Johana BENE**, Pharmacien – Praticien Hospitalier ; CHU de Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille
- **Docteur Alexandra FORESTIER**, Médecin, Spécialiste en Médecine Interne – Praticien Spécialiste Centres de Lutte Contre le Cancer ; Centre Oscar Lambret

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2ème cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Professeur Jean-Louis Cazin,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissant de l'intérêt que vous portez à mon travail.

Au Docteur Frédéric Feutry,

Je tiens à te remercier du fond du cœur d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Ton accompagnement, ta patience et tes conseils ont été essentiels sur ce travail. Je te suis particulièrement reconnaissant pour la confiance que tu m'as accordée et pour la qualité de nos échanges, toujours empreints de bienveillance et de pédagogie.

Aux Docteurs Julie Demaret, Johana Bene et Alexandra Forestier,

Je vous remercie très chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis honoré de bénéficier de votre expertise, de vos retours et de vos regards croisés sur ce travail. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce manuscrit.

À toute l'équipe pharmaceutique du Centre Oscar Lambret,

Je vous remercie très sincèrement pour votre accueil et pour l'ambiance si chaleureuse dans laquelle j'ai eu la chance d'évoluer durant mon stage.

Je tiens à remercier tout particulièrement Geoffrey, pour sa disponibilité, sa patience et son encadrement bienveillant.

Je remercie également Laetitia, Amélie, Quentin, Anthony, Caroline, ainsi que l'ensemble des préparateurs du centre, pour leur disponibilité, leur pédagogie et leur bonne humeur quotidienne. Vous avez contribué à faire de ce stage une expérience à la fois enrichissante et humaine. J'en garderai un très bon souvenir.

À toutes les équipes et aux pharmaciens que j'ai eus la chance de rencontrer lors de mes stages,

Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour le métier de pharmacien hospitalier. Grâce à vous, j'ai pu découvrir la richesse et la diversité de cette profession. Vos partages d'expérience et vos conseils ont nourri ma réflexion et conforté mon choix de carrière. Je vous suis reconnaissant pour votre disponibilité et pour la bienveillance avec laquelle vous avez su m'accompagner tout au long de mon parcours.

À ma famille,

- **À mes parents, Didier et Christine,**

Merci de m'avoir toujours soutenu, même dans les moments de doute. Merci aussi pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, pour m'offrir les moyens d'avancer et de croire en mes rêves. Je ne vous le dis sans doute pas assez, mais sans votre amour, votre présence et votre patience, rien de tout cela n'aurait été possible.

- **À ma sœur, Ludivine,**

Merci d'avoir toujours été là pour moi, à la fois comme soutien moral et comme guide. Tes conseils ont été précieux lors de mon parcours médical, d'autant plus que tu as toi-même emprunté ce chemin avant moi.

- **À mon beau-frère, Kamel,**

Merci pour tes conseils toujours avisés... A l'exception, peut-être, de ceux qui concernent la nourriture ! Ton humour et ta bienveillance m'accompagnent plus que tu ne le crois.

- **À mon neveu, Navid,**

Tu n'as pas encore trois ans, mais ta joie de vivre est une source quotidienne de bonheur. Merci de m'offrir ces moments de légèreté... Et surtout, merci de savoir désormais dire « tonton » !

- **À ma grand-mère, Georgette,**

Tu nous as quittés, il y a désormais presque 2 ans, mais je sais à quel point tu étais fière de moi et de mon parcours. Tu attendais avec impatience le jour de ma soutenance. Je penserai très fort à toi ce jour-là, et je t'y sentirai présente, d'une manière ou d'une autre.

- **À toi, Ruby,**

T'adopter a été l'une des meilleures décisions de ma vie. Ta présence à mes côtés depuis plus de 12 ans est une source inestimable de réconfort, de fidélité et de tendresse. Tu fais partie intégrante de ma vie, et je t'en suis profondément reconnaissant.

À tous mes amis et co-internes,

Sans vous, cette aventure n'aurait certainement pas eu la même saveur.

- Je tiens à remercier **Tristan, Antoine, Hugo, Alexis, Audrey, Clément et Raïssa**, qui ont été des piliers durant mes années d'études à Reims. Ces années auraient été bien différentes sans votre présence, vos rires, votre soutien... Et bien sûr, sans nos incontournables restaurants chinois avec buffets à volonté.
- Merci également à **Hugo et Quentin**, deux des plus belles rencontres de mon internat à Lille. Votre humour, votre énergie (et votre douce folie) ont marqué mon parcours. Grâce à vous, mon internat a pris une tout autre dimension.
- Je souhaite également exprimer ma gratitude à **Ayoub, Youcef, Yacine, Yasmine, Julie, Loïc, Louiza, Maria et Elise**. Le master 2 m'a apporté bien plus que des connaissances : il m'a offert la chance de vous rencontrer. Entre les sorties, les échanges culturels, notamment autour des cultures algériennes et libanaises, et les moments de complicité, je suis sincèrement heureux que vous fassiez désormais partie de ma vie.
- Comment ne pas te mentionner **Hamidou**, mon meilleur co-interne ? Sans toi, le stage au centre Oscar Lambret n'aurait tout simplement pas été le même. Nous avons partagé les joies, les doutes, les remises en question... Et bien sûr, les réflexions sans fin autour de notre thèse et de nos docteurs juniors. Merci pour tout.
- Enfin, un grand merci à **Camille, Laurie et Lucie**, mes co-internes actuelles. Votre présence rend ce stage à l'hôpital Saint-Philibert bien plus agréable, stimulant et humain. Travailler à vos côtés est un véritable plaisir.
- Pour terminer, je souhaite également remercier toutes celles et ceux que je n'ai pas encore cités nommément : **Adrien, Doria, Selma, Charles, Jeanne, Christophe, Margaux, Pierre, Jean-Christophe, Marie-Charlotte, Baptiste, Amin, Anis, Clémence, Dorian, Anthony, Caroline, Amélie, Clara, Charlotte** et bien d'autres encore. Votre présence, votre amitié et les moments partagés au fil des années ont grandement contribué à rendre ce parcours plus humain, plus chaleureux, et infiniment plus riche. Merci à chacun d'entre vous.

Table des matières

Liste des figures	19
Liste des tableaux	20
Acronymes et Définitions	21
I) Introduction	25
II) Mise en contexte	26
A) Le lymphocyte, acteur majeur de notre défense face au cancer.....	26
B) Immunothérapie par inhibiteur de points de contrôle immunitaire : classes et mécanisme d'action.....	27
1) Anti-CTLA4	28
2) Anti-PD1/Anti-PDL1	29
3) Inhibiteurs de LAG3	30
4) Récapitulatif.....	31
C) Physiopathologie des toxicités et prise en charge	31
1) Physiopathologie des effets indésirables.....	31
2) Organes atteints	33
3) Fréquences et gravités	34
4) Gestion des toxicités.....	36
D) Livret thérapeutique : définition et intérêts	37
III) Partie pratique : Optimisation du livret thérapeutique.....	41
A) Sélection des EITS	41
1) Matériels et Méthodes	41
a) Sources de données	41
b) Méthode de sélection	42
c) Analyses statistiques.....	42
d) Aspect réglementaire	42
2) Résultats.....	43
a) Pharmacovigilance du centre	43

b)	EITS observés et décrits au sein des RCP	44
c)	Croisement des données et EITS choisis	46
B)	Analyse pluridisciplinaire des recommandations et choix de la stratégie.....	48
1)	Matériels et Méthodes	48
2)	Résultats.....	48
a)	Poumons.....	50
b)	Foie	51
c)	Appareil gastro-intestinal.....	52
d)	Cœur et vaisseaux	54
e)	Peau.....	58
f)	Système endocrinien.....	60
g)	Rein.....	63
h)	Systémiques.....	64
i)	Système musculo-squelettiques.....	65
j)	Cerveau et système nerveux.....	69
k)	Sang.....	72
l)	Autres.....	75
C)	Comparaison au livret existant du centre et impact budgétaire des changements ..	77
IV)	Discussion	81
V)	Conclusion	85
VI)	Références.....	87

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes d'action des anti-CTLA-4.	28
Figure 2 : Mécanismes d'action des anti-PD1 et anti-PDL	29
Figure 3 : Mécanismes d'action de LAG3	30
Figure 4 : Mécanismes potentiels de toxicité du blocage des points de contrôle immunitaire	32
Figure 5 : Schéma représentant les principaux effets indésirables causés par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	33
Figure 6 : Chevauchement des EI fatals incluant la colite, la pneumopathie, l'hépatite, les maladies cardiaques et neuromusculaires (d'après Wang et al.)	33
Figure 7 : Descriptions des cas d'effets indésirables retardés post-inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (d'après Couey et al.)	34
Figure 8 : Nombre de cas (bleu clair) et taux de létalité (bleu foncé) pour chaque classe d'effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (d'après Wang et al.)	36
Figure 9 : Les cinq piliers de la gestion des toxicités associées aux immunothérapies (d'après Champiat et al.)	37
Figure 10 : Descriptions des différents grades retrouvés au sein des déclarations de pharmacovigilance du centre	43
Figure 11 : Diagramme de flux	46

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des différents inhibiteurs de points de contrôle immunitaire présents sur le marché européen.....	31
Tableau 2 : Description des différents grades de CTCAE	34
Tableau 3 : Descriptions des effets indésirables très sévères retrouvés au sein des pharmacovigilances du centre	44
Tableau 4 : Descriptions des cas de grade 4-5 rapportés au sein des RCP	44
Tableau 5 : Description des effets indésirables choisis.....	47
Tableau 6 : Médicaments essentiels pour la gestion des EITS liés aux ICI	76
Tableau 7 : Evaluation de la conformité du livret thérapeutique du centre par rapport à la liste décidée	78
Tableau 8 : Modifications du livret thérapeutique des médicaments permettant la gestion des toxicités très sévères liées aux ICI	79

Acronymes et Définitions

AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulants Oraux directs

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

ASHP : *American Society of Hospital Pharmacists*

CD4 : Lymphocytes T CD4

CD8 : Lymphocytes T CD8

CLCC : Centre de Lutte Contre Le Cancer

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indiqué

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COMEDIMS : Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CSF : *Colony Stimulating Factor*

CSs : Corticostéroïdes

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMARD : *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

ECMO : Oxygénation par Membrane Extracorporelle

EI : Effets Indésirables

EITS : Effets Indésirables Très Sévères

EN : Echelle Numérique de la douleur

EPSM : Etablissements Publics de Santé Mentale

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

EU : Recommandations Européennes

FR : Recommandations Françaises

GI : Gastro-intestinal

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

ICI : Inhibiteurs de Points de Contrôle Immunitaire

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobulines

IL6 : Interleukine 6

IM : Intramusculaire

INCa : Institut National du Cancer

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ITAM : *Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motifs*

IV : Intraveineuse

LAG3 : Gène d'Activation Lymphocytaire 3

Lc : Lymphocytes

Lck : Tyrosine Kinase Spécifique des Lymphocytes

MMF : Mycophénolate Mofétil

ND : Non Donné

NET : Piège Extracellulaire des Neutrophiles

NK : *Natural Killer*

PCR = *Polymerase Chain Reaction*

PD-1 : Protéine 1 de la Mort Cellulaire Programmée

pDC : Cellule Dendritique Plasmacytoïde

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS)

PPR : Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutanée

SCAR : Réaction Indésirable Cutanée Grave

TCR : Récepteur de Cellule T

Teffs : Cellules T Effectrices

TNF α : *Tumor Necrosis Factor* alpha

Treg : Lymphocytes T Régulateurs

USA : Recommandations Américaines

VO : Voie Orale

ZAP-70 : *Zeta-Chain-Associated Protein Kinase 70*

I) Introduction

Ces dernières années, l'essor des immunothérapies, notamment des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), a profondément transformé le pronostic de nombreux cancers. En modulant les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire, ces traitements permettent de restaurer l'activité des lymphocytes (Lc) T contre les cellules tumorales. Toutefois, cette réactivation du système immunitaire peut entraîner des effets indésirables (EI) spécifiques, parfois très sévères, qui nécessitent une prise en charge adaptée et rapide. Ces toxicités, appelées effets indésirables très sévères (EITS), résultent d'une hyperactivation immunitaire et peuvent affecter divers organes (peau, tube digestif, poumons, foie, système endocrinien...). Leur gestion repose sur des protocoles thérapeutiques précis, incluant le recours à des traitements immunosuppresseurs ou symptomatiques, et nécessite une coordination étroite entre les équipes médicales et pharmaceutiques.

Dans ce contexte, le pharmacien hospitalier joue un rôle clé. Responsable de l'approvisionnement en produits de santé au sein de l'établissement, il doit garantir, en concertation avec les équipes médicales et en fonction des pathologies traitées, la disponibilité des médicaments nécessaires à la gestion de ces EI. Le livret thérapeutique, en tant qu'outil de référence institutionnel, doit donc être régulièrement actualisé et optimisé pour répondre aux exigences cliniques liées à la prise en charge des EITS.

L'objectif de ce travail a été d'optimiser le livret thérapeutique de notre établissement en identifiant les médicaments indispensables à la gestion des EITS induits par les ICI. Après un rappel des mécanismes d'action des immunothérapies et des toxicités associées, nous avons recensé les EITS à partir des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des données de pharmacovigilance. Ces données ont été confrontées aux recommandations internationales, européennes et françaises, puis analysées par un groupe pluridisciplinaire composé d'un médecin interniste, d'un anesthésiste-réanimateur, d'un pharmacien et d'un interne en pharmacie.

Cette démarche collective a permis d'identifier les médicaments incontournables pour une prise en charge optimale des EITS. Ceux-ci ont été intégrés au livret thérapeutique, garantissant ainsi une réponse rapide, standardisée et adaptée aux besoins spécifiques des patients traités par immunothérapie dans notre centre.

II) Mise en contexte

A) Le lymphocyte, acteur majeur de notre défense face au cancer

Le système immunitaire est un ensemble complexe, composé de multiples acteurs, chacun jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes que sont les bactéries, virus, champignons, parasites, ainsi que les cellules tumorales.

Il se divise en deux grandes catégories : l'immunité innée, rapide et non spécifique, et l'immunité adaptative, plus lente mais spécifique qui permet de reconnaître et de mémoriser les antigènes pour assurer une réponse durable et ciblée [1].

Parmi les acteurs clés de l'immunité, les lymphocytes (Lc) jouent un rôle central. Représentant 20 à 40 % des leucocytes circulants, ces cellules sont responsables de la reconnaissance spécifique des antigènes et de la coordination des réponses immunitaires ciblées [2].

Les Lc se déclinent en plusieurs sous-types :

- Lc B : ce sont des lymphocytes humoraux, appartenant à l'immunité adaptative, qui sont responsables de la production d'anticorps permettant la neutralisation des agents pathogènes et l'activation du complément.
- Lc T : ce sont des lymphocytes cellulaires, également de l'immunité adaptative, responsables de la destruction directe des cellules infectées ou tumorales et de la régulation des réponses immunitaires via les sous-types CD4+ (auxiliaires) et CD8+ (cytotoxiques).
- Lc *Natural Killer* (NK) : ce sont des lymphocytes cytotoxiques innés, capables de détecter et éliminer les cellules infectées ou tumorales sans reconnaissance antigénique préalable [1]

Les points de contrôle immunitaire sont des récepteurs situés à la surface des Lc et d'autres cellules immunitaires qui régulent l'activation des réponses immunitaires. L'activation des Lc T nécessite non seulement la liaison entre le récepteur du Lc T (TCR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présentant l'antigène, mais aussi l'interaction entre les récepteurs de co-stimulation à la surface du Lc T et les ligands de co-stimulation exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes (comme CD80 ou CD86 sur les cellules dendritiques). Ces interactions équilibrent les signaux activateurs et inhibiteurs, déterminant si le Lc T peut

effectivement s'activer. En cas de stimulation, une production de cytokines et une activation des lymphocytes T ont lieu ; en cas d'inhibition, le cycle d'activation des Lc T est interrompu, entraînant une réponse immunitaire diminuée [3]. Ces mécanismes permettent de prévenir l'auto-immunité et de limiter les réponses immunitaires excessives : en présence de signaux inflammatoires, les cellules voisines expriment des ligands inhibiteurs pour éviter un emballement immunitaire [4].

Les cellules tumorales peuvent exploiter ces points de contrôle pour échapper au système immunitaire de différentes façons, par exemple, en augmentant l'expression constitutive de ligands inhibiteurs, en réduisant l'expression des CMH ou en favorisant la destruction des Lc T cytotoxiques [5] .

Des thérapies d'immuno-oncologie, appelées inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), ont été développées pour bloquer ces récepteurs, renforcer la réponse immunitaire et améliorer la lutte contre le cancer. Leur objectif est de lever les freins immunitaires, de réactiver les Lc T cytotoxiques et de favoriser la destruction des cellules tumorales [6,7].

B) Immunothérapie par inhibiteur de points de contrôle immunitaire : classes et mécanisme d'action

L'immunothérapie a représenté une avancée majeure dans la prise en charge de nombreux types de cancer. Elle comprend plusieurs types de médicaments, différents par leurs structures et/ou leurs mécanismes d'action [8,9] :

- Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)
- Les *CAR-T cells*
- Les autres anticorps monoclonaux
- Les vaccins tumoraux et la thérapie par virus oncolytiques
- Les immunomodulateurs
- Les médicaments d'immunothérapie cellulaire

Parmi ces traitements, les ICI ont représenté une avancée majeure dans la prise en charge du cancer [8] depuis le début des années 2010, avec la mise sur le marché de l'ipilimumab [10]. Ils sont désormais utilisés, seuls ou en association, pour de nombreux types de cancers, parmi lesquels figurent le mélanome, le cancer urothélial, le cancer du poumon non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou [11].

Du fait du nombre de leurs indications de plus en plus importantes, de nombreux patients sont désormais éligibles à ces traitements. En France, en 2022, 74 631 patients ont été traités par des ICI, soit une augmentation de 19 % par rapport à 2021 [12].

1) Anti-CTLA4

La molécule *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4* (CTLA-4) appartient à la superfamille des immunoglobulines (Ig) et agit comme molécule d'adhérence [9]. Elle est exprimée par différents types de Lc T, notamment les cellules T régulatrices et les cellules T CD4⁺ activées, ainsi que par certaines cellules cancéreuses [13]. CTLA-4 est un récepteur de co-inhibition des Lc T, en contraste avec CD28, qui agit comme co-stimulateur. L'activation des Lc T commence par la reconnaissance du complexe CMH-peptide antigénique-TCR, renforcée par la co-stimulation CD28-B7. Après activation, CTLA-4 se déplace à la surface cellulaire et se lie à B7, inhibant l'activation. Les anticorps anti-CTLA-4 bloquent ce frein, permettant la stimulation, la prolifération et la migration des Lc T vers le tissu tumoral, conduisant à la destruction des cellules cancéreuses (Figure 1) [14].

Deux anti-CTLA-4 sont autorisés en Europe, l'ipilimumab et le tremelimumab, utilisés seuls ou en association avec d'autres ICI en fonction des indications [10,15].

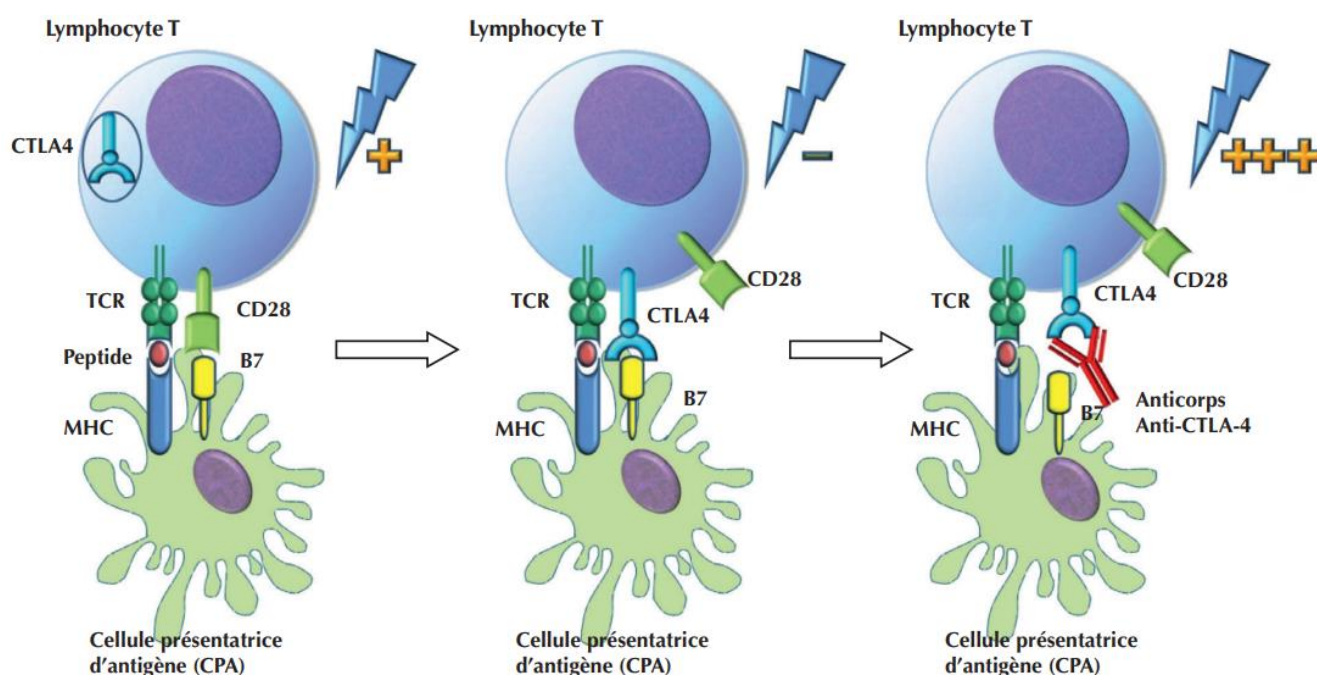


Figure 1 : Mécanismes d'action des anti-CTLA-4 [14]. TCR : récepteur de cellule T ; MHC : complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; CD28 : molécule d'interaction adaptateur transmembranaire du récepteur de cellule T.

2) Anti-PD1/Anti-PDL1

La protéine 1 de la mort cellulaire programmée (PD-1) a été identifiée comme un membre de la superfamille des Ig. Elle se trouve à la surface des cellules B, des cellules T, des NK et des cellules myéloïdes. Elle régule principalement l'action des cellules T à l'intérieur des tissus et inhibe leur capacité à induire la mort cellulaire dans le cancer [16]. Le *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) est le ligand associé à PD-1. Il est exprimé dans les cellules de l'immunité et certains organes comme le cœur ou les poumons. La liaison de PD-1 à son ligand PD-L1 permet l'activation de signaux d'inhibition, entraînant une diminution de l'activité des Lc T et donc de l'immunité antitumorale [16]. Dans certains cancers, cette voie PD1-PDL1 aide les cellules tumorales à résister à l'apoptose induite par l'immunité et favorise la progression de la tumeur [17]. Le blocage de cette voie peut permettre de réactiver les cellules T cytotoxiques, qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires, proliférer et ainsi aider le système immunitaire à lutter de façon efficace en permettant la lyse de la cellule tumorale [16] (Figure 2). Au niveau européen, quatre inhibiteurs de PD1 et trois inhibiteurs de PDL1 sont autorisés. Les quatre inhibiteurs de PD1 sont le nivolumab, le pembrolizumab, le cemiplimab et le dostarlimab alors que les inhibiteurs de PDL1 sont l'atezolizumab, le durvalumab et l'avelumab. Ces molécules sont généralement utilisées seules, mais peuvent, dans certains cas, être associées avec d'autres ICI, comme le nivolumab [10,16].

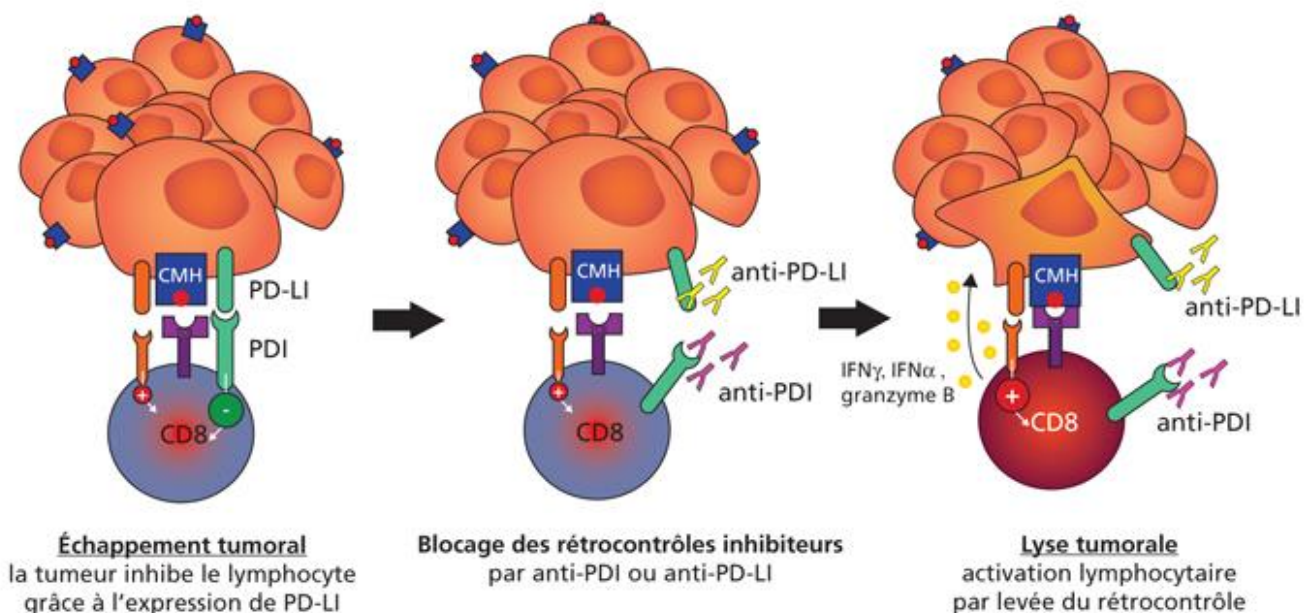


Figure 2 : Mécanismes d'action des anti-PD1 et anti-PDL1 [18]. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; PD-1 : protéine 1 de la mort cellulaire programmée ; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1* ; CD8 : lymphocytes T CD8

3) Inhibiteurs de LAG3

Le gène d'activation lymphocytaire 3 (LAG3) fait partie de la superfamille des Ig [19]. Il est exprimé par les Lc T CD4⁺ et CD8⁺, les Lc T régulateurs (Treg) activés, les NK et NK invariants, ainsi que d'autres cellules [20]. L'expression de ce gène inhibe l'activation des Lc T, entraînant un dysfonctionnement des cellules T, associé à un manque de prolifération, de sécrétion de cytokines et de cytolysse [20,21]. Plus précisément, la tyrosine kinase spécifique des lymphocytes (Lck), associée aux co-récepteurs CD4 et CD8, phosphoryle les motifs *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs* (ITAM) des complexes CD3/ζ (complexes protéiques du TCR), ce qui recrute *Zeta-chain-Associated Protein kinase 70* (ZAP-70), une kinase essentielle au déclenchement de la cascade de signalisation et à l'activation des Lc T. L'expression de LAG3 perturbe cette association en acidifiant localement et en entrant en compétition pour le Zn²⁺, inhibant la signalisation et l'activation des Lc T [20]. Elle pourrait également agir comme un mécanisme de résistance au blocage de PD1 [21]. L'inhibition de son expression entraîne une augmentation de la fonction immunosuppressive des cellules T régulatrices, ainsi qu'un retour de l'activité cytotoxique des Lc T. De plus, elle permet également une diminution de la létalité de la tumeur [22] (Figure 3).

Au niveau européen, un anti-LAG3 est autorisé : le relatlimab. Il est utilisé en association avec le nivolumab dans le mélanome avancé ou non résectable [10,23].

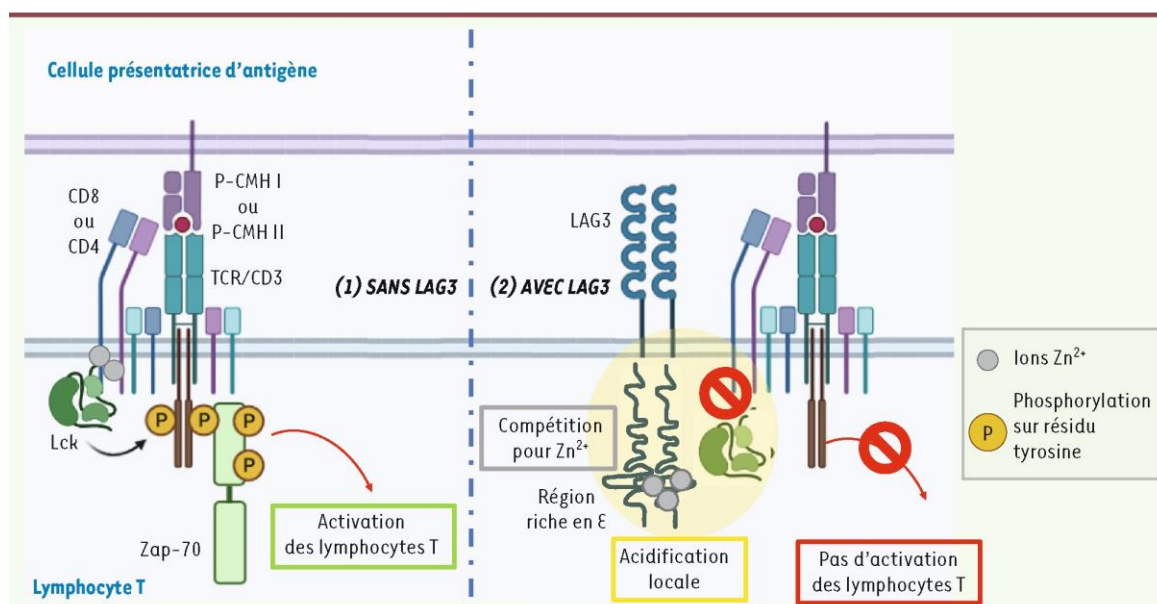


Figure 3 : Mécanismes d'action de LAG3 [20]. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; LAG-3 : gène d'activation lymphocytaire 3 ; ZAP-70 : zeta-chain-associated protein kinase 70 ; Lck : tyrosine kinase spécifique des lymphocytes ; CD4 : lymphocytes T CD4 ; CD8 : lymphocytes T CD8

4) Récapitulatif

Un récapitulatif des différents ICI présents sur le marché européen est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Récapitulatif des différents inhibiteurs de points de contrôle immunitaire présents sur le marché européen

Mécanisme d'action	Molécules	Année d'autorisation (EMA)[10]
Anti-CTLA4	Ipilimumab	2011
	Tremelimumab	2023
Anti-PD1	Nivolumab	2015
	Pembrolizumab	2015
	Cemiplimab	2019
	Dostarlimab	2021
	Atezolizumab	2017
Anti-PDL1	Durvalumab	2018
	Avelumab	2017
	Relatlimab	2022

EMA : Agence européenne des Médicaments

C) Physiopathologie des toxicités et prise en charge

1) Physiopathologie des effets indésirables

Comme tout traitement, les ICI peuvent aussi causer des effets indésirables. Le mécanisme d'action de ces toxicités reste encore mal compris. En stimulant l'activité du système immunitaire, ces médicaments pourraient causer des effets indésirables inflammatoires, similaires à ceux observés dans les pathologies auto-immunes [24].

En effet, en empêchant l'inhibition des cellules de l'immunité, l'équilibre du système immunitaire se retrouve altéré. Cette altération peut causer une perte de tolérance à l'égard du soi et une activité immunitaire dirigée contre soi au lieu d'être dirigée contre la tumeur [25].

Dans le détail, les ICI induisent leurs effets secondaires par une hyperactivation immunitaire liée à la levée des freins physiologiques de la réponse T. Le blocage de CTLA-4 agit précocement lors de l'initiation de la réponse en stimulant la prolifération des Lc T effecteurs et en inhibant les T régulateurs, ce qui explique une toxicité généralement plus fréquente et sévère que celle des autres ICI, qui interviennent plus tard dans la phase effectrice.

Ces traitements induisent des réactions « on-target » par reconnaissance d'antigènes tumoraux également exprimés dans des tissus sains, et des réactions « off-target » via la diminution des Treg, la réactivation de clones autoréactifs, la production d'auto-

anticorps, mais aussi par le phénomène d'étalement d'épitope (« epitope spreading ») : la destruction cellulaire libère de nouveaux antigènes, qui sont présentés aux Lc et élargissent la réponse immunitaire à d'autres cibles, amplifiant l'effet antitumoral tout en favorisant l'auto-immunité.

Les réponses pro-inflammatoires Th1 et Th17 contribuent aussi aux toxicités, tandis que certains EI reposent sur des mécanismes particuliers, comme l'hypophysite (lié à une réaction combinée d'hypersensibilité de type II et de type IV) ou le rôle de PD-L2 dans les pneumopathies interstitielles (Figure 4) [26].

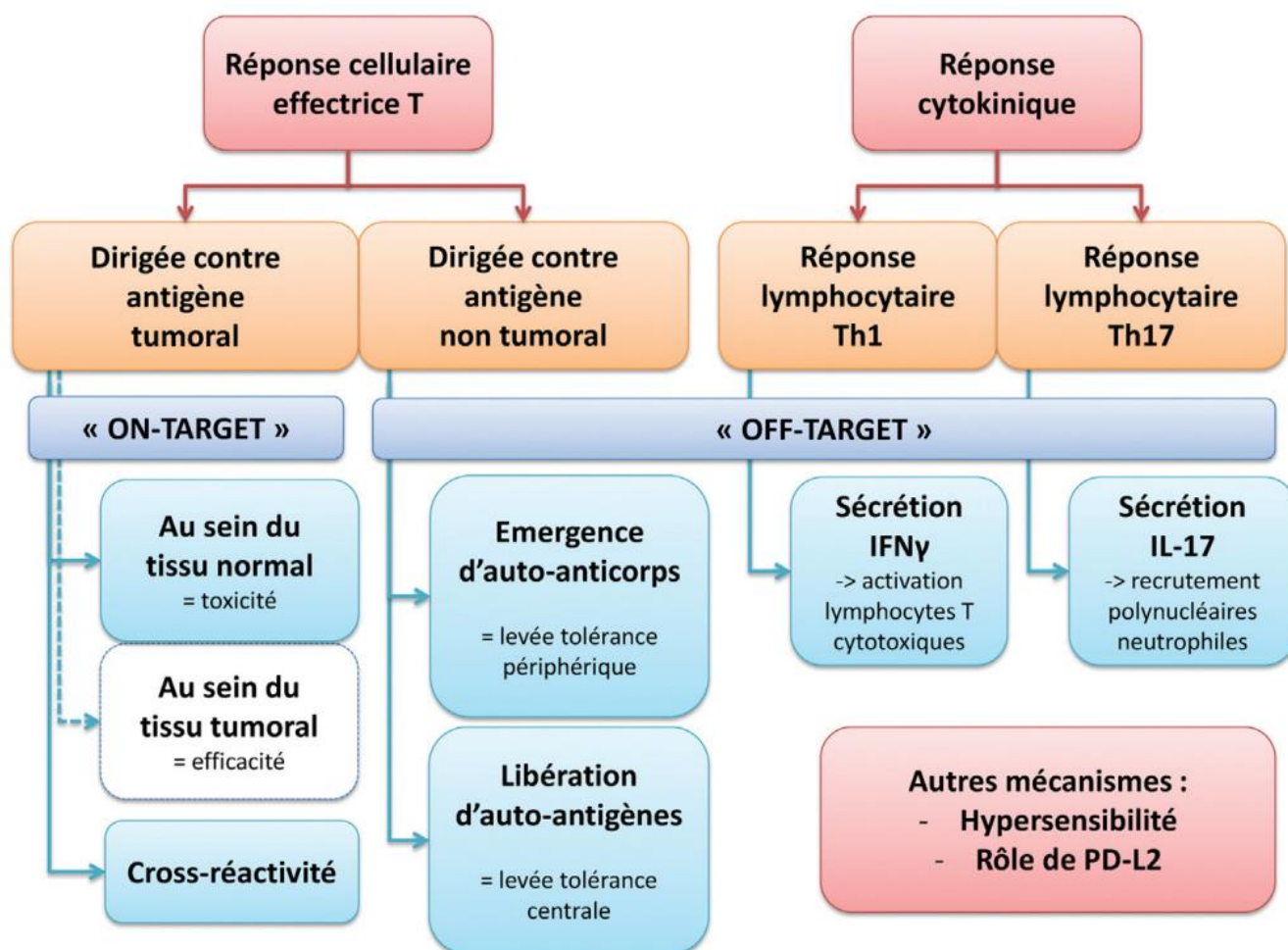


Figure 4 : Mécanismes potentiels de toxicité du blocage des points de contrôle immunitaire [26]

2) Organes atteints

Les effets indésirables causés par les ICI ne sont pas spécifiques à un organe. Ils peuvent causer plus de 70 pathologies différentes [25] et toucher presque tous les organes, de façon plus ou moins importante [27] (Figure 5).

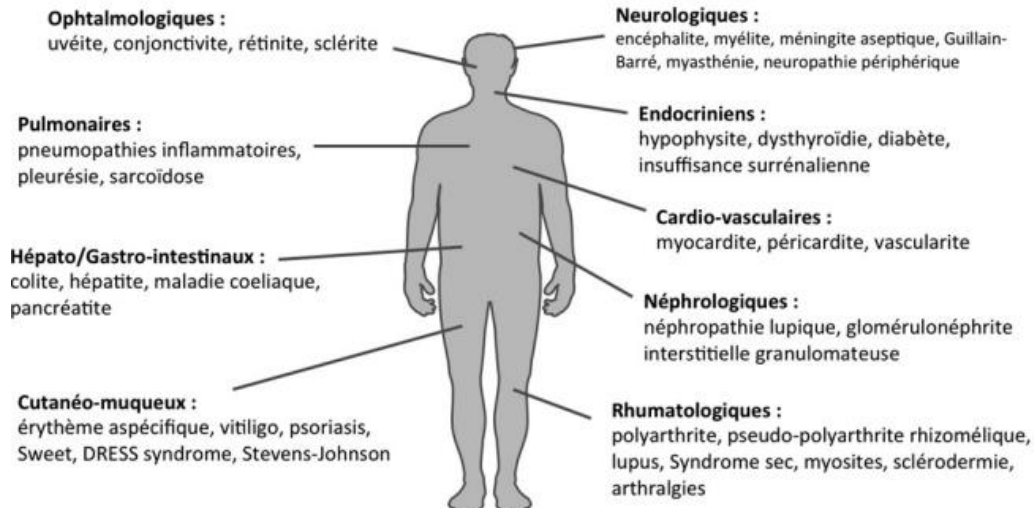


Figure 5 : Schéma représentant les principaux effets indésirables causés par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [27]

Ces toxicités peuvent atteindre un seul organe ou plusieurs simultanément. La coexistence de plusieurs effets indésirables (Figure 6), peut aggraver le pronostic et complexifier la prise en charge du patient [28,29].

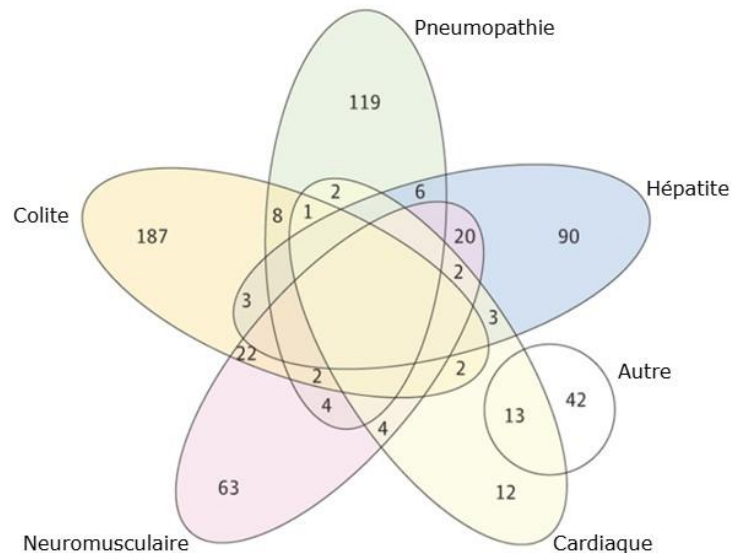


Figure 6 : Chevauchement des EI fatals incluant la colite, la pneumopathie, l'hépatite, les maladies cardiaques et neuromusculaires (d'après Wang et al.) [29].

3) Fréquences et gravités

En général, les effets indésirables causés par les ICI arrivent précocement, le plus souvent dans les premières semaines ou les premiers mois après le début du traitement [24].

Néanmoins, ils peuvent également survenir après la fin de l'administration des ICI. Dans l'étude de *Couey et al.*, il a été décrit que l'intervalle médian entre le diagnostic d'effets indésirables post-traitement et la fin du traitement par ICI était de 6 mois [30] (Figure 7).

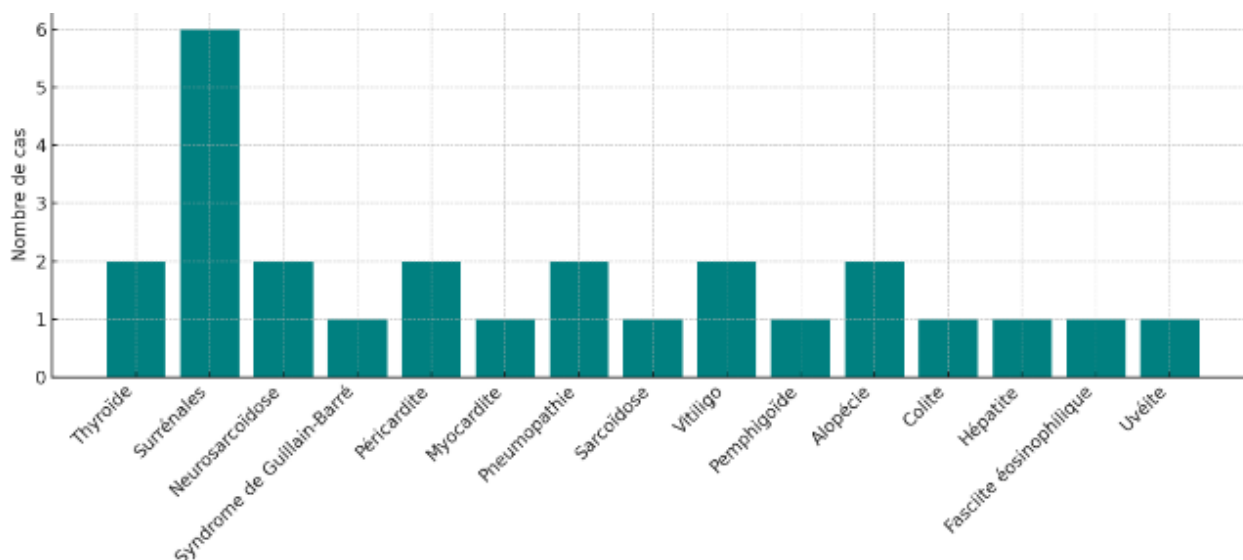


Figure 7 : Descriptions des cas d'effets indésirables retardés post-inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (d'après *Couey et al.*) [30]

Ces effets indésirables, comme tous les effets indésirables, peuvent être de cinq niveaux de gravité, définis selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (Tableau 2) [31].

Tableau 2 : Description des différents grades de CTCAE [31]

Grade CTCAE	Description des critères de cotation
0	Aucun événement indésirable (ou dans les limites normales)
1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; uniquement observations cliniques ou diagnostiques ; intervention non indiquée
2	Modéré ; intervention minimale, locale ou non invasive (ex. : tamponnement, cautérisation) indiquée ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne (AVQ) adaptées à l'âge
3	Sévère ou médicalement significatif mais pas immédiatement menaçant pour la vie ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; invalidant ; limitation des AVQ personnelles
4	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente indiquée
5	Décès lié à l'événement indésirable

L'incidence des effets indésirables en monothérapie varie selon les études de 15 à 90 % avec une incidence de grade 3-4 d'environ 20 %. Les anti-CTLA-4 ont été associés à plus d'effets indésirables que les anti-PD-1 et PD-L1, et une combinaison d'ICI a été associée à une incidence plus élevée qu'une monothérapie [32].

Une description des différents effets indésirables retrouvés dans les essais cliniques a été réalisée dans l'étude de *Michot et al.*, avec une observation que les anti-CTLA-4 entraînent de nombreux EI de grade 1-2 (peau $\approx$ 35 %, gastro-intestinal $\approx$ 25 %) mais aussi des grades 3-5 sévères, surtout colites/diarrhées ($\approx$ 10 %). Les anti-PD-1 entraînent des EI de grade 1-2, étant majoritairement des toxicités cutanées ($\approx$ 20 %) ou endocriniennes ($\approx$ 10 %), avec des formes graves rares (<5 %) touchant surtout les poumons, le système endocrinien, le système gastro-intestinal et le foie. Les anti-PD-L1 ont le meilleur profil, avec une fréquence <10 % des EI de grade 1-2, peu importe le type d'EI, et des grades 3-5 exceptionnels (<2 %) [33].

Concernant plus précisément les grade 5, l'étude de *Wang et al.* a décrit les effets indésirables mortels (Figure 8) et a défini une mortalité de l'ordre de 0,3 % à 1,3 % des patients traités, avec une apparition précoce de ces effets indésirables mortels, respectivement 40 jours lors d'une utilisation d'un ICI et 14,5 jours lorsque d'une utilisation combinée [29]. Un effet indésirable grave peut nécessiter l'arrêt de l'ICI [25].

Bien que presque tous les organes puissent être touchés, les effets indésirables touchent le plus souvent le système gastro-intestinal, le système endocrinien, la peau et le foie [24].

La pneumonie, la toxicité neurologique, la myosite, la néphrite, la toxicité hématologique et la myocardite ne sont pas très fréquentes, mais sont généralement sévères. Les patients avec ces effets ont un taux de mortalité compris entre 10 et 17 %, avec un taux de mortalité pour la myocardite d'environ 40 % [32].

Dans certains cas, ces effets indésirables peuvent devenir chroniques, c'est-à-dire persister au moins 12 semaines après l'arrêt des ICI, comme ce qui a été montré dans l'étude de *Patrinely et al.*, qui concernait l'utilisation d'anti-PD-1 dans le mélanome réséqué à haut risque [34].

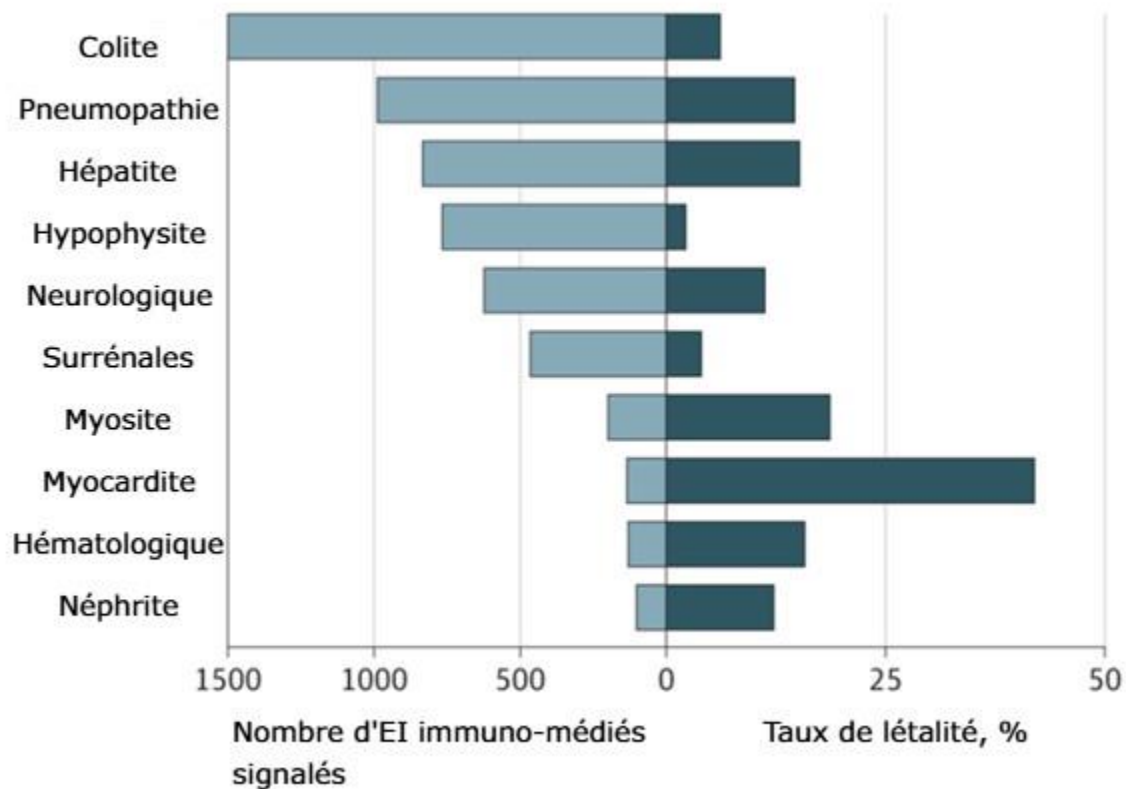


Figure 8 : Nombre de cas (bleu clair) et taux de létalité (bleu foncé) pour chaque classe d'effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (d'après Wang et al.) [29]

4) Gestion des toxicités

Au vu de ces données, la gestion de ces toxicités liées aux ICI est primordiale. Elle doit à la fois permettre d'empêcher la survenue ou les conséquences de ces effets indésirables pour les patients, tout en préservant l'efficacité antitumorale recherchée. Une des principales difficultés réside dans le fait qu'il n'existe pas de biomarqueurs prédictifs utilisables en routine pour anticiper ces toxicités. Des études s'intéressent donc aux facteurs pouvant jouer sur la survenue de ces toxicités, que ceux-ci soient internes ou externes au patient, comme l'étude de Moral et al. [25]. Cette gestion se concentre sur cinq piliers : la prévention, l'anticipation, la détection, le traitement et le suivi (Figure 9) [35].

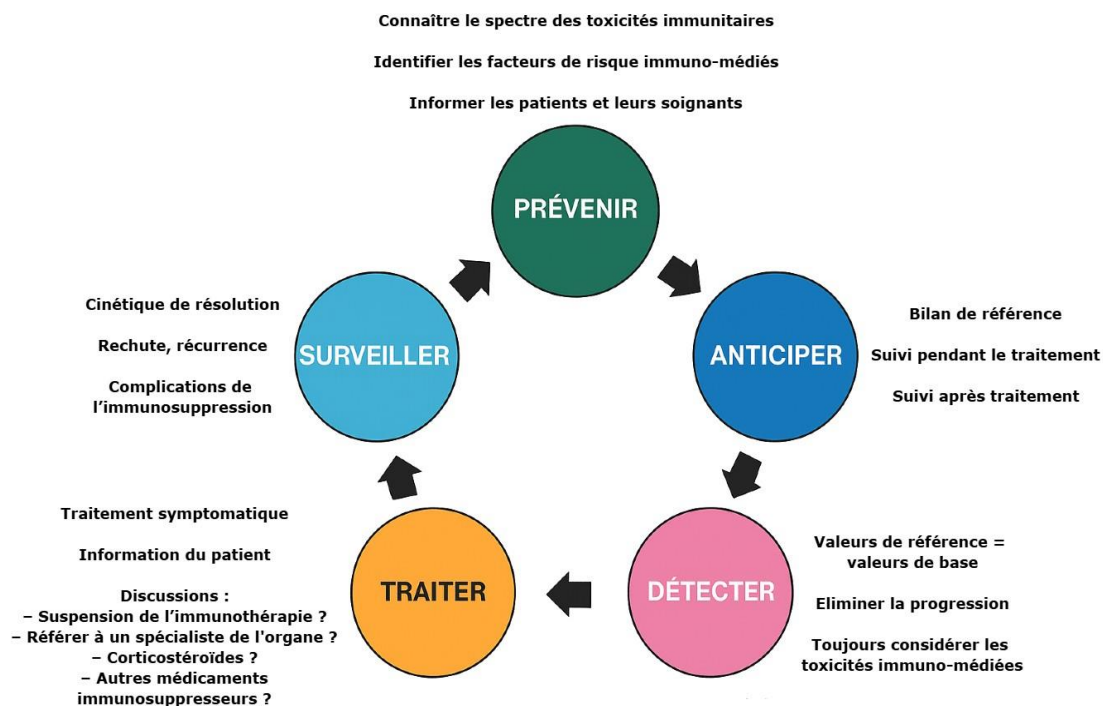


Figure 9 : Les cinq piliers de la gestion des toxicités associées aux immunothérapies (d'après Champiat et al.) [35]

Ces piliers sont au cœur des recommandations actuelles concernant la prise en charge des toxicités liées aux ICI. Les plus récentes sont celles de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [36] au niveau international, celles de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) [37] au niveau européen et les recommandations françaises au niveau européen, et des recommandations françaises, fondées sur le référentiel de bonnes pratiques de l'Institut National du Cancer INCa [38], complété par les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [39].

D) Livret thérapeutique : définition et intérêts

La définition du livret thérapeutique selon le Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins est la suivante :

« Le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) ou le pharmacien hospitalier établissent et mettent à jour la liste des médicaments et dispositifs médicaux disponibles au sein de l'établissement. Ils y indiquent notamment les molécules disponibles préconisées, la classe pharmaceutique des médicaments, la posologie, le ou les modes d'administration, les effets thérapeutiques, les effets indésirables, les interactions et contre-indications, les précautions d'emploi, etc. Le livret thérapeutique est aussi appelé le « livret du médicament » [40].

Le livret thérapeutique d'un établissement est donc une liste de produits pharmaceutiques validée localement, qui vise à optimiser la prise en charge des patients tout en intégrant une dimension économique : il permet d'éviter l'inscription de médicaments redondants ou équivalents. Il doit être mis à jour régulièrement, notamment en cas d'arrêt de commercialisation, de rupture de stock, ou de modification des recommandations, et rester accessible à tous les professionnels de santé de l'établissement [41].

En raison des critères définis précédemment, cela signifie que le livret thérapeutique d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) sera donc différent de celui d'un Centre Hospitalier (CH), qui sera lui-même distinct de celui d'établissements spécialisés, tels que les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) ou les Etablissements Publics de Santé Mentale (EPSM). Cette variabilité s'explique par les différences de profils de patients et de spécialités médicales propres à chaque structure.

Le livret thérapeutique doit permettre une gestion quotidienne efficace des patients, tout en limitant le recours aux commandes et aux dépannages en urgence.

Les ICI ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en réactivant la réponse immunitaire contre les cellules tumorales. Toutefois, leurs mécanismes d'action peuvent entraîner des effets indésirables immuno-médiés, parfois sévères, touchant divers organes tels que la peau, le foie, les poumons ou le système endocrinien.

La gestion de ces effets repose sur cinq piliers : prévenir, anticiper, détecter, traiter et surveiller. Elle nécessite une coordination pluridisciplinaire et s'appuie sur des recommandations internationales et nationales.

Dans ce contexte, le livret thérapeutique joue un rôle stratégique. Il permet en effet d'assurer une prise en charge adaptée, sécurisée et économiquement raisonnée.

Dans le cadre de ce travail, nous avons donc voulu mettre au point, de manière pluridisciplinaire, une liste de produits pharmaceutiques à avoir nécessairement afin de prendre en charge les EITS, qui sont une urgence pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Pour cela, nous avons dans un premier temps sélectionné les EITS concernés au vu de leurs fréquences observées dans les RCP des produits, mais aussi des cas réels de Pharmacovigilance.

Puis nous avons réalisé une synthèse des recommandations internationales, européennes et françaises les plus récentes [36–39] pour la prise en charge de ces EITS afin d'organiser des réunions pluridisciplinaires de choix des médicaments.

Enfin, nous avons comparé le livret thérapeutique tel qu'il était avant ce travail de thèse aux besoins issus de cette synthèse.

III) Partie pratique : Optimisation du livret thérapeutique

A) Sélection des EITS

1) Matériels et Méthodes

Dans la première phase de ce travail, l'objectif était de sélectionner les EITS liés aux ICI, afin d'analyser leur prise en charge de manière pluridisciplinaire.

a) Sources de données

La sélection s'est appuyée sur deux sources complémentaires :

- 1) **Pharmacovigilance locale** : un recueil rétrospectif des déclarations d'effets indésirables au centre Oscar Lambret, couvrant la période janvier 2017 à décembre 2024.
 - Ont été incluses toutes les déclarations d'effets indésirables liés à un ICI, seul ou en association avec un autre ICI.
 - Ont été exclues les déclarations impliquant plusieurs médicaments, dont au moins un n'était pas un ICI, ainsi que celles indiquant clairement une utilisation dans le cadre d'une étude ou d'un essai clinique.
 - Les données extraites comprenaient : type d'effet indésirable, grade, âge et sexe du patient [42–51].
- 2) **Résumé des caractéristiques du produit (RCP)** : extraction des effets indésirables de grade 4 ou 5 mentionnés dans les RCP des 10 ICI présentés précédemment, soit l'Ipilimumab, le Tremelimumab, le Nivolumab, le Pembrolizumab, le Cemiplimab, l'Atetolizumab, le Durvalumab, l'Avelumab, le Dostarlimab et le Relatlimab, afin d'obtenir une liste exhaustive.

b) Méthode de sélection

Les données issues de la pharmacovigilance ont été croisées avec celles des RCP pour identifier les toxicités pertinentes. La sélection finale des EITS à analyser en grade 4 (le grade 5 correspondant au décès) a été conditionnée à la présence de leur prise en charge dans au moins une des trois recommandations suivantes :

- Recommandations américaines de l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) [36]
- Recommandations européennes de l’European Society for Medical Oncology (ESMO) [37]
- Recommandations françaises par l’étude du référentiel des bonnes pratiques de l’Institut national du cancer (INCa) [38] complétées si besoin par des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS) [39].

c) Analyses statistiques

Les statistiques descriptives ont été réalisées à l’aide du logiciel Microsoft Excel®. Les variables qualitatives ont été exprimées en proportion et en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.

d) Aspect réglementaire

- Le projet a été présenté à la Délégation à la Recherche Clinique et à l’Innovation (DRCI) lors d’une consultation méthodologique, validant sa conformité réglementaire.
- L’analyse de pharmacovigilance repose sur une série de cas cliniques, dans une logique proche d’une revue de morbidité et mortalité, sans constitution de base de données patients. Aucune autorisation spécifique n’a été requise, hormis la vérification de l’absence d’opposition des patients.
- Un avis du délégué à la protection des données a été sollicité. Le remplissage d’une fiche de registre et l’application de ses recommandations ont permis de garantir la conformité au règlement général sur la protection des données.

2) Résultats

a) Pharmacovigilance du centre

Dans la période de janvier 2017 à décembre 2024, 77 déclarations de pharmacovigilance potentiellement éligibles ont été étudiées. Parmi ces déclarations, 2 ont été exclues du fait de l'utilisation de l'ICI dans un contexte d'étude clinique et 15 autres ont été exclues, car plusieurs médicaments, dont au moins l'un n'était pas un ICI, étaient suspectés de causer l'effet indésirable déclaré. 60 déclarations ont donc été incluses dans l'analyse finale, pour un total de 70 effets indésirables décrits (7 déclarations concernaient plusieurs effets indésirables présents de façon concomitante). Ces déclarations concernaient 31 femmes et 29 hommes (sex-ratio = 0,94), pour une moyenne d'âge de 60,5 (34-86) ans.

Parmi ces 70 effets indésirables, 13 (18,6 %) concernaient un EITS (Figure 10).

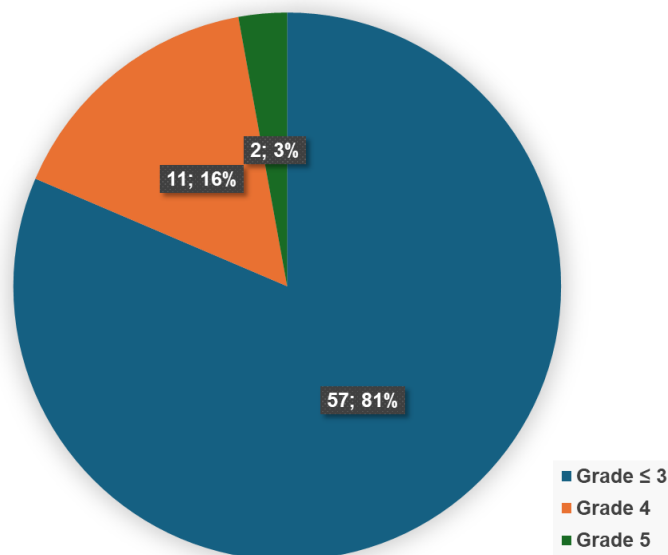


Figure 10 : Descriptions des différents grades retrouvés au sein des déclarations de pharmacovigilance du centre

Le détail des EITS est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Descriptions des effets indésirables très sévères retrouvés au sein des pharmacovigilances du centre

Numéro	Sexe	Âge	ICI en cause	Effet indésirable	Grade
1	F	69	Nivolumab	Insuffisance rénale aiguë	5
2	M	72	Nivolumab/Ipilimumab	Hépatite	4
3	F	70	Nivolumab	Myocardite + myosite = syndrome de chevauchement	4
4	M	61	Pembrolizumab	Syndrome d'activation macrophagique	5
5	M	79	Avelumab	Syndrome de Guillain-Barré	4
6	M	57	Avelumab	Hépatite	4
7	M	43	Nivolumab	Orage rythmique : troubles du rythme	4
8	F	59	Pembrolizumab	Gastrite érosive hémorragique	4
9	F	54	Nivolumab	Pneumopathie interstitielle diffuse	4
10	F	70	Pembrolizumab	Hyperprogression	4
11	F	51	Pembrolizumab	Anémie hémolytique auto-immune	4
12	F	47	Pembrolizumab	Hépatite	4
13	M	60	Pembrolizumab	Diabète avec céto-acidose	4

b) EITS observés et décrits au sein des RCP

Une description des effets indésirables de grade 4-5 décrits et observés est présentée dans le tableau 4. Les dix RCP étudiés ont permis l'extraction de plus de 60 effets indésirables, répartis sur 13 systèmes/organes différents (Tableau 4).

Tableau 4 : Descriptions des cas de grade 4-5 rapportés au sein des RCP

Organes	Effets indésirables de grade 4-5 observés et décrits
Poumons	- Pneumopathie - Pneumonie
Foie	- Hépatite - Insuffisance hépatique
Appareil gastro-intestinal	- Diarrhée et colite - Perforation gastro-intestinale
Cœur et Vaisseaux	- Myocardite - Angiopathie - Troubles du rythme cardiaque - Péricardite - Embolie pulmonaire - Maladies veineuses occlusives hépatique
Peau	- Nécrolyse épidermique toxique - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse - Syndrome de Stevens-Johnson - Eruption cutanée/rash
Cerveau et système nerveux	- Myasthénie - Syndrome de Guillain-Barré - Encéphalite - Encéphalomyélite - Méningite
Reins	- Néphrites - Insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë)

Sang	- Anémie hémolytique - Neutropénie - Lymphopénie - Anémie - Thrombopénie immunitaire - Pancytopénie
Système endocrinien	- Hypopituitarisme - Diabète sucré et acidocétose diabétique - Hypophysite - Insuffisance surrénalienne - Hypothyroïdie
Système musculosquelettique	- Rhabdomyolyse - Myosite (notamment polymyosite) - Arthrite à médiation immunitaire - Douleur musculosquelettique
Systémiques	- Choc septique/sepsis - Réactions sévères à la perfusion / hypersensibilité / réaction anaphylactique - Syndrome de réponse inflammatoire systémique - Fatigue - Défaillance multiviscérale
Biologies	- Alanine aminotransférase augmentée - Aspartate aminotransférase augmentée - Créatinine sanguine augmentée - Amylase augmentée - Lipase augmentée - Thrombocytopénie - Leucopénie - Lymphopénie - Neutropénie - Augmentation du taux de phosphatases alcalines - Augmentation du taux de bilirubine totale - Hyperglycémie - Hypoglycémie - Hyponatrémie - Hyperkaliémie - Hypokaliémie - Hypercalcémie - Hypermagnésémie - Hypomagnésémie - Hypocalcémie - Hypernatrémie
Autres	- Péritonite - Maladie du greffon contre l'hôte

c) Croisement des données et EITS choisis

Notre travail a permis d'obtenir un total de 78 effets indésirables très sévères, réduits à 71 après exclusion des doublons. Le croisement de ces effets indésirables avec l'existence pour ceux-ci d'une recommandation de prise en charge dans une des trois recommandations préalablement choisies a permis une sélection finale de 30 effets indésirables, répartis sur 12 organes/systèmes différents (Figure 11 et Tableau 5).

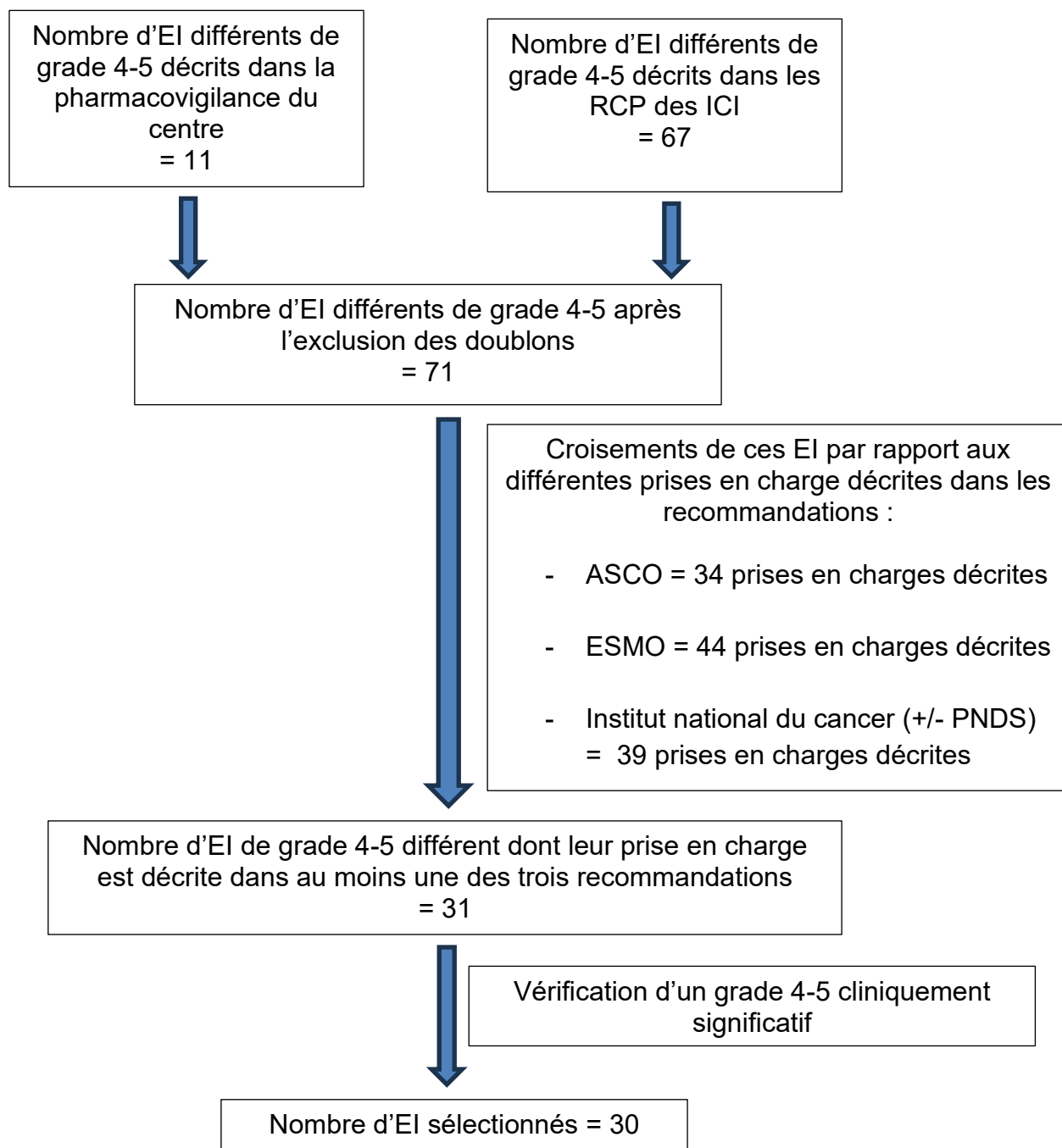


Figure 11 : Diagramme de flux

Tableau 5 : Description des effets indésirables choisis

Organes	Effets indésirables
Poumons	Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie
Foie	Hépatites
Appareil gastro-intestinal	- Diarrhée et colite - Atteinte du tractus digestif haut
Cœur et Vaisseaux	- Myocardite - Troubles du rythme cardiaque - Péricardite - Evènement thromboembolique
Peau	- Réaction cutanée grave (SCAR) - Eruption cutanée ou rash
Cerveau et Système nerveux	- Myasthénia gravis - Syndrome de Guillain-Barré - Encéphalomyélite aiguë disséminée - Encéphalite - Méningite
Reins	Néphrites/atteinte rénale aiguë
Sang	- Anémie hémolytique - Anémie aplasique - Purpura thrombopénique immunologique - Syndrome d'activation macrophagique
Système endocrinien	- Hypopituitarisme/hypophysite - Diabète de type 1 - Insuffisance surénalienne primaire - Hypothyroïdie
Système musculosquelettiques	- Myosite - Arthrite inflammatoire - Polymyalgie rhumatismale
Systémiques	- Réaction sévère à la perfusion - Fatigue
Autres	Myasthénie +/- myocardite +/- myosite = syndrome de chevauchement

B) Analyse pluridisciplinaire des recommandations et choix de la stratégie

1) Matériels et Méthodes

Une fois la liste des toxicités établie, les trois niveaux de recommandations ont été utilisés pour synthétiser les modalités de prises en charge. Pour chaque toxicité retenue, les éléments suivants ont été recueillis : la première ligne de traitement, les alternatives en cas d'absence d'amélioration ou de résistance, ainsi que tout complément d'information jugé utile à l'élaboration de la liste de médicaments essentiels à prévoir.

Après cette synthèse, des réunions pluridisciplinaires ont été organisées, réunissant médecins, anesthésistes et pharmaciens du centre. Ces échanges ont permis, de manière collégiale et en s'appuyant sur les recommandations en vigueur, de définir les modalités de prise en charge des différentes toxicités identifiées en prenant en compte l'absence de service de réanimation dans notre centre.

Les quantités de médicaments à prévoir au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ont été estimées pour 48 heures de traitement, sur la base des données anthropométriques moyennes telles que décrites dans l'étude Obepi-Roche de 2020 : une taille moyenne de 170 cm et un poids moyen d'environ 75 kg (poids exact de 74,1 kg selon l'étude) [52], soit une surface corporelle à 1,91 m².

Les statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®. Les variables quantitatives ont concerné le coût de chacun des médicaments ajoutés au livret ainsi que le coût total.

2) Résultats

Avant-propos :

De manière générale, pour les EITS liés aux ICI, notre centre s'appuie sur les principes thérapeutiques généraux établis dans les référentiels. La première ligne de traitement repose généralement sur une corticothérapie intraveineuse (IV) à base de méthylprednisolone à forte dose. En l'absence d'amélioration clinique sous 48 à 72 heures, un immunosuppresseur de deuxième ligne est introduit, choisi en fonction de l'organe atteint. En cas d'amélioration de l'EI à un grade ≤ 1 , un relais par voie orale (VO) est instauré, suivi d'une décroissance progressive sur plusieurs semaines à mois.

Avant toute administration de corticostéroïdes à haute dose, notamment chez les patients ayant séjourné en zone endémique, il est essentiel de suspecter une anguillulose (*Strongyloides stercoralis*) et de traiter préventivement par ivermectine à 200 µg/kg/j pendant deux jours consécutifs (ou plus en cas de forme sévère), afin de prévenir le risque de défaillance multiviscérale.

La corticothérapie prolongée dans la gestion de ces toxicités nécessite une prise en charge préventive des EI associés à celle-ci. Au sein de notre centre, cette prophylaxie est systématiquement réalisée lorsque la dose de prednisone équivalente est supérieure à 20 mg/jour pendant plus de 3 semaines :

- supplémentation en calcium et vitamine D
- protection gastrique (par inhibiteurs de pompes à protons ou anti-H2)
- prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* : triméthoprim/sulfaméthoxazole à la dose de 480 mg trois fois par semaine en 1^{ère} intention, associé à la vitamine B9 les jours sans triméthoprim/sulfaméthoxazole. En cas d'allergie aux sulfamides : atovaquone à 1 500 mg/j en une prise quotidienne ou à la pentamidine en aérosol à 300 mg une fois par mois.

Les synthèses des recommandations et des décisions pluridisciplinaires sont présentées organe par organe dans les chapitres suivants.

a) Poumons

Synthèse des recommandations : Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie		
1 ^{ère} ligne	FR	Corticothérapie IV par méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour ou bolus (avec un possible ajout d'un autre immunosuppresseur en milieu spécialisé selon la gravité des symptômes) (avec possibles antibiotiques)
	EU	(Méthyl)prednisolone IV 1-2 mg/kg/j ou équivalent avec, selon la gravité des symptômes, un traitement de 1 ^{ère} intention par tocilizumab ou infliximab, en plus des CSs (avec possibles antibiotiques)
	USA	Méthylprednisolone IV 1-2 mg/kg/j (avec possibles antibiotiques)
Si réfractaire	FR	Envisager l'ajout d'un autre immunosuppresseur en milieu spécialisé
	EU	En continuant les corticostéroïdes : - Tocilizumab 8 mg/kg (1 fois/2 semaines si nécessaire) ou infliximab 5 mg/kg (1 fois/2 semaines si nécessaire) +/- Immunoglobuline (Ig) IV (2 g/kg pdt 2 à 5j) - Possible mycophénolate mofétil (1 gx2/j) ou cyclophosphamide au cas par cas
	USA	En continuant les corticostéroïdes :Infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard) ou mycophénolate mofétil (MMF) IV (0,5-1 g/12h) ou Ig IV (2 g/kg sur 2-5j divisé par doses de 400-500mg/kg) ou cyclophosphamide (1-2 mg/kg/j)



Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j (avec possible antibiothérapie à large spectre)	Tocilizumab IV Posologie : 8 mg/kg (1 fois/2 semaines) <i>Ou</i> Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours <i>Ou</i> Cyclophosphamide IV Posologie : 500-1000mg/m ² en bolus (répétée toutes les 2-3 semaines selon réponse)	MMF VO Posologie : 1000 mg deux fois par jour Possible aussi en 2 ^{ème} ligne mais délai d'action plus long que le cyclophosphamide

b) Foie

Synthèse des recommandations : Hépatite		
1 ^{ère} ligne	FR	Initier une corticothérapie orale ou IV par méthylprednisolone 1 à 1,5 mg/kg/jour
	EU	Méthylprednisolone IV 2 mg/kg/j ou équivalent (avec suspension de tous les médicaments hépatotoxiques)
	USA	Méthylprednisolone 2 mg/kg/j ou équivalent (avec suspension de tous les médicaments hépatotoxiques)
Si réfractaire	FR	Après discussion avec un hépatologue, envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur, notamment le mycophénolate mofétil (hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM))
	EU	MMF (1000 mg deux fois par jour), tocilizumab (8 mg/kg), tacrolimus, azathioprine, ciclosporine ou globuline anti-thymocytes (100 mg divisé sur 2 jours) Pas d'INFLIXIMAB ni d'autres inhibiteurs du TNF-α
	USA	Biopsie hépatique et si cause infectieuse éliminée : ajouter azathioprine (50 mg/j avec augmentation de 25-50 mg toutes les 1-2 semaines jusqu'à dose de 2 mg/kg/j) ou mycophénolate mofétil (0,5-1 g/12h en VO), en continuant les corticostéroïdes Pas d'INFLIXIMAB



Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	MMF VO Posologie : 1000 mg deux fois par jour <i>Ou</i> Azathioprine VO Posologie : 1-2 mg/kg/j <i>Ou</i> Ciclosporine VO Posologie : 3 à 5 mg/kg/jour en 2 prises (matin + soir)	Pas d'infliximab ni d'autres inhibiteurs du TNF- α

c) Appareil gastro-intestinal

Synthèse des recommandations : Diarrhées/Colites		
1 ^{ère} ligne	FR	Initier un traitement symptomatique (antispasmodiques + racecadotril sans lopéramide) + réhydratation et régime pauvre en résidus et en lactose + Initier une corticothérapie IV par méthylprednisolone 1 à 1,5 mg/kg/jour (Arrêter les médicaments pouvant avoir un effet délétère (Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et antibiotiques notamment) ou pouvant être à l'origine de la diarrhée.)
	EU	Méthylprednisolone à 1 mg/kg/j
	USA	Méthylprednisolone à 1-2 mg/kg/j ou équivalent (Arrêter les médicaments pouvant avoir un effet délétère (AINS et antibiotiques notamment) ou pouvant être à l'origine de la diarrhée.)
Si réfractaire	FR	- Discuter un autre agent immunosuppresseur : 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) est possible - Envisager systématiquement le recours à une colectomie subtotal de sauvetage
	EU	Infliximab 5mg/kg IV (à J1, J14 et J42) ou vedolizumab 300 mg (à J1, J14 et J42) et rapide diminutions des CSs
	USA	- Infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard) ou vedolizumab (300mg IV en semaine 0, 2 et 5 et après toutes les 8 semaines) - Endoscopie du tractus gastro-intestinale
Si pas de réponse (3 ^{ème} ligne)	FR	Non Donné (ND)
	EU	Infliximab à haute dose, transplantation de microbiote fécale, ustekinumab, tofacitinib, photophorèse extracorporelle, colectomie et tests répétés infectieux
	USA	Transplantation de microbiote fécale, ustekinumab (induction : IV en 1 fois avec dose dépendant du poids (260-520 mg); entretien (après 8 semaines d'induction : 90 mg en sous-cutanée (SC) toutes les 8 semaines), tofacitinib (10 mgx2/j pdt 30j en VO)
Compléments d'informations/ autres		- La prise en charge des patients souffrant à la fois d'une hépatite et d'une colite peut inclure l'interruption permanente de l'immunothérapie et l'administration d'autres immunosuppresseurs ; L'infliximab est contre-indiqué en cas d'EI hépatique. - En cas de suspicion de perforation gastro-intestinale, complication potentielle d'une colite, adresser immédiatement le patient à un chirurgien - En cas d'immunothérapie seule, toute diarrhée sévère ou durant plus de 48 h doit être suspecte

Synthèse des recommandations : Atteintes du tractus digestif haut		
1 ^{ère} ligne	FR	CSs
	EU	CSs + utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou d'anti-H2
	USA	CSs
Si réfractaire	FR	Autres traitements
	EU	Médicaments biologiques (ex : infliximab ou vedolizumab)
	USA	infliximab ou vedolizumab
Compléments d'informations/ autres		- USA ET FR = La stratégie de traitement est similaire à celle de la colite - L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastrointestinale. Les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent être surveillés étroitement.



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Diarrhées/colites	Rééquilibration hydroélectrolytique VO/IV + Initier un traitement symptomatique (antispasmodiques + racecadotril sans loperamide) + Réhydratation et régime pauvre en résidus et en lactose + Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Infliximab IV Posologie : 5 mg/kg à J1, J14 et J42 + Méthylprednisolone IV Posologie : 1-2 mg/kg/j <i>Ou</i> <i>si corticodépendance</i> Vedolizumab IV Posologie : 300 mg à J1, J14 et J42 si corticodépendance + Méthylprednisolone IV Posologie : 1-2 mg/kg/j	/
Atteintes du tractus digestif haut	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Infliximab IV Posologie : 5 mg/kg à J1, J14 et J42	Si atteinte crohn Like : infliximab ou vedolizumab en plus des CSs en 1 ^{ère} ligne

d) Cœur et vaisseaux

Synthèse des recommandations : Myocardite

1 ^{ère} ligne	FR	Corticothérapie IV par méthylprednisolone 500 à 1000 mg/jour pendant 3 à 5 jours (bolus) avec, en cas de bonne réponse clinico-biologique, relais par une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour) et diminution progressive de 10 mg/semaine selon la décroissance de la troponine (avec monitoring électrocardiographique)
	EU	Corticothérapie IV par méthylprednisolone 500 à 1000 mg/jour pendant 3 jours avec, en cas de bonne réponse clinico-biologique, relais par une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour) et diminution progressive de 10 mg/semaine selon la décroissance de la troponine + Gestion des symptômes cardiaques : - Diurétiques IV ± nitrates si œdème pulmonaire - Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine si fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 % - Bêta-bloquant en cas de tachycardie sinusale, de tachycardie auriculaire, de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire .
	USA	Prednisone IV 1-2 mg/kg/j + transfert dans unité de soins coronariens + et possible pacemaker si nouveau trouble de la conduction (Avec gestion des symptômes cardiaques selon recommandations des sociétés savantes cardiologiques américaines et selon avis cardiologue)
Si réfractaire	FR	Ajout d'un traitement de 2 ^{ème} ligne par un autre immunosuppresseur pourra être discuté, après avis auprès d'un centre de cardio oncologie de référence
	EU	- Continuer méthylprednisolone IV 1000 mg/j - Ajouter une 2^{ème} ligne d'immunosuppresseur : tocilizumab (8mg/kg) ou MMF - Traiter les complications cardiaques : . Si choc cardiogénique : possible support mécanique circulatoire comme l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou dispositif d'assistance ventriculaire gauche . Stimulateur cardiaque à deux chambres sensible au rythme si bloc cardiaque complet . β-bloquant si tachyarythmie
	USA	Méthylprednisolone 1g/j + MMF (0,5-1 g/12h en VO) ou infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard) ou antithymocyte globuline (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/μL) pendant un total de 5 jours).
3 ^{ème} ligne	FR	ND
	EU	Anti-thymocyte globuline , alemtuzumab ou abatacept
	USA	Abatacept (500mg en IV toutes les 2 semaines x5) ou alemtuzumab (30 mg en IV en 1 fois) en immunosuppression supplémentaire dans les cas où le pronostic vital est engagé
Compléments d'informations/ autres		Infliximab (>5 mg/kg) est contre-indiqué (CI) si patient avec insuffisance cardiaque modérée ou sévère

Synthèse des recommandations : Péricardite		
1 ^{ère} ligne	FR	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 +/- discuter l'ajout d'aspirine ou d'AINS + colchicine avec le cardiologue
	EU	Péricardiocentèse d'urgence + colchicine 500 µg 2x/j et méthylprednisolone IV 500-1000 mg par jour jusqu'à stabilité clinique avant prednisolone orale 1 mg/kg 1x/j avec réduction progressive de 10 mg/semaine
	USA	Prednisone IV 1-2mg/kg/j + transfert dans unité de soins coronariens + et possible pacemaker si nouveau trouble de la conduction (Avec Gestion des symptômes cardiaques selon recommandations des sociétés savantes cardiologiques américaines et selon avis cardiologue)
Si réfractaire	FR	Ajout d'un traitement de 2 ^{ème} ligne par un autre immunosuppresseur pourra être discuté après avis auprès d'une équipe de cardio-oncologie
	EU	ND
	USA	Méthylprednisolone 1 g/j + mycophénolate mofétil (0,5-1 g/12h en VO) ou infliximab (5mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard) ou antithymocyte globuline (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/µL) pendant un total de 5 jours).
3 ^{ème} ligne	FR	ND
	EU	ND
	USA	Abatacept (500 mg en IV toutes les 2 semaines x5) ou alemtuzumab (30mg en IV en 1 fois) en immunosuppression supplémentaire dans les cas où le pronostic vital est engagé
Compléments d'informations/ autres		Infliximab (>5mg/kg) est contre-indiqué si patient avec insuffisance cardiaque modérée ou sévère

Synthèse des recommandations : Embolie pulmonaire		
Prise en charge	FR	ND
	EU	ND
	USA	Gestion selon recommandations sociétés savantes américaines (<i>American College of Chest Physicians, American College of Cardiology et/ou American Heart Association</i>) et après avis cardio + Support respiratoire et hémodynamique + Gestion des symptômes selon recommandations de <i>American College of Cardiology</i> et <i>American Heart Association</i> +
		Anticoagulant : héparines de bas poids moléculaire (HBPM), anti-vitamine K, anticoagulants oraux direct (AOD) tels que dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban comme anticoagulation initial et HBPM, edoxaban, rivaroxaban ou apixaban à long-terme (au moins 6 mois) (Héparine IV pour débiter et AOD pour du long-terme est préféré)
Compléments d'informations/ autres		- Possible prophylaxie avec apixaban, rivaroxaban ou HBPM est possible selon le profil du patient - Traitement anticoagulant devra être poursuivi pendant l'immunothérapie et jusqu'à 6 mois après la fin de celle-ci

Synthèse des recommandations : Orage rythmique = troubles du rythme		
1 ^{ère} ligne	FR	Corticothérapie IV par méthylprednisolone 500 à 1000 mg/jour (en bolus) pendant 3 à 5 jours avec, en cas de bonne réponse clinico-biologique, relais par une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour) et diminution progressive de 10 mg/semaine selon la décroissance de la troponine (avec monitoring électrocardiographique)
	EU	Corticothérapie IV par méthylprednisolone 500 à 1000 mg/jour pendant 3 jours si suspicion myocardite avec, en cas de bonne réponse clinico-biologique, relais par une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour) + médicaments contre l'insuffisance cardiaque + Défibrillation d'urgence avec Bêta-bloquant et/ou amiodarone
	USA	Prednisone IV 1-2 mg/kg/j + transfert dans unité de soins coronariens + et possible pacemaker si nouveau trouble de la conduction (avec gestion des symptômes cardiaques selon recommandations des sociétés savantes cardiologiques américaines et selon avis cardiologue)
Si réfractaire	FR	Ajout d'un traitement de 2 ^{ème} ligne par un autre immunosuppresseur pourra être discuté, après avis auprès d'un centre de cardio oncologie de référence
	EU	- Continuer méthylprednisolone IV 1000 mg/j - Ajouter une 2^{ème} ligne d'immunosuppresseur : tocilizumab (8mg/kg) ou MMF - Traiter les complications cardiaques : . Si choc cardiogénique : possible support mécanique circulatoire comme ECMO ou dispositif d'assistance ventriculaire gauche . Stimulateur cardiaque à deux chambres sensible au rythme si bloc cardiaque complet . β-bloquant si tachyarythmie
	USA	Méthylprednisolone 1 g/j + MMF (0,5-1 g/12h en VO) ou infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard) ou antithymocyte globuline (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/μL) pendant un total de 5 jours).
3 ^{ème} ligne	FR	ND
	EU	Anti-thymocyte globuline , alemtuzumab ou abatacept
	USA	Abatacept (500 mg en IV toutes les 2 semaines x5) ou alemtuzumab (30 mg en IV en 1 fois) en immunosuppression supplémentaire dans les cas où le pronostic vital est engagé
Compléments d'informations/ autres		Infliximab (>5 mg/kg) est CI si patient avec insuffisance cardiaque modérée ou sévère Souvent associé à une myocardite = myocardite grave ou « compliquée »

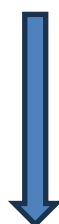


	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Myocardite	Réanimation +++/ USIC <u>Formes « frontières » :</u> Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Abatacept IV Posologie : 20 mg/kg/j 1 fois avec possible répétition + Ruxolutinib VO Posologie : 20 mg x2/j pendant 1 semaine avant possible décroissance (associé au valaciclovir PO (500mgx1/j))	Avis spécialisé = non statué	Si fulminante avec défaillances cardiaques = gravité +++ (si patient non réanimatoire = soins palliatifs)
Orage rythmique	Unité de soins intensifs +++ Cordarone IV (Bolos) Posologie : 200 mg sur 20 min possiblement répétable (posologie jusqu'à 600 mg/24h)	Avis spécialisé +++ avant introduction CSs Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Attention autres causes possibles : métastases cardiaques
Péricardite	Soins intensifs +++ Drainage	Méthylprednisolone IV Posologie : 1-2 mg/kg/j + Colchicine PO Posologie : 0,5 mg x 2 par jour si ≥70 kg et 0,5 mg 1 fois par jour si <70 kg Possibilité après d'utiliser Anakinra SC Posologie : 100 mg X1/j	Urgence seulement si tamponnade
Embolie pulmonaire	Urokinase IV Posologie : dose de charge (optionnelle) de 2 000 à 5 000 UI/kg en 10 minutes puis infusion continue de 4 400 UI/kg/h pendant 12 heures <i>Et/Ou</i> HNF sodique IV Posologie : Bolus initial de 50-100 UI/kg puis 500 UI/kg/j	Avis d'expert pour statuer sur poursuite	Très difficile de statuer si liée aux ICI ou au cancer en lui-même car cancer = pathologie très thrombotique + difficile de statuer l'origine des embolies pulmonaires

e) Peau

Synthèse des recommandations : SCAR (Réaction indésirable cutanée grave) <i>comprend syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome d'hypersensibilité induite par le médicament</i>		
1 ^{ère} ligne	FR	Biopsie cutanée + Adressage urgent du patient vers un spécialiste et une hospitalisation Soins généraux : - Chauffage de la chambre : 28–32°C - Lit fluidisé - Antalgiques selon Échelle numérique de la douleur (EN) : . EN < 4 : antalgiques palier 1 ou 2 . EN ≥ 4 : morphine en titration + dose de fond, début à 0,5 mg/h + bolus - Anxiolytiques : Hydroxyzine (si non contre-indiqué) - Antipyrétiques : Paracétamol si fièvre mal tolérée - Hydratation + correction des troubles électrolytiques - Sondage urinaire systématique pour surveillance de la diurèse - Nutrition entérale par sonde nasogastrique (25–35 kcal/kg/j selon tolérance ; contre-indiquée si atteinte œsophagienne) - Héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante - Oxygénothérapie selon saturation en O₂ - Cartes bactériennes tous les 2–3 jours jusqu'à épidermisation Soins spécifiques selon les muqueuses touchées : 1. Soins cutanéomuqueux : - Bain antiseptique quotidien (si impossible = pulvérisation de chlorhexidine diluée) - Antalgiques avant soins 2. Soins cutanés : - Antalgiques avant soins - Percer les bulles, pas de débridement ni de brossage - Pansements hydrocellulaires sur zones d'appui, pas d'adhésifs - Vaseline plusieurs fois par jour sur les convexités et le visage 3. Soins oculaires : - Collyres hydratants sans conservateur toutes les 4h - Pommade vitamine A toutes les 2–4h - Surveillance ophtalmologique pluri-hebdomadaire - Ablation mécanique des brides par ophtalmologiste 4. Soins génitaux : - Ablation douce des brides à la toilette - Homme : décalottage + vaseline 2 fois/j - Femme : tampon vaseliné 1h dans le vagin, 2 fois/j 5. Soins buccaux (toutes les 4h) : Nettoyage avec bâtonnet ou bains de bouche : . Paroex® 90 ml . Mycostatine® 24 ml (sauf CI) . Xylocaïne à la naphazoline 5% . Bicarbonate pour bains de bouche
	EU	Traitement et suivi selon avis spécialiste
	USA	Consultation dermato et autres spécialistes dépendant des cas + Méthylprednisolone IV 1-2mg/kg + consultation douleur et soins palliatifs
	FR	ND
Si réfractaire	EU	ND
	USA	Ig IV (2g/kg sur 2-5j divisé par doses de 400-500mg/kg) ou ciclosporine (1-2mg/kg/j)
Compléments d'informations/ Autres		- Avis dermatologique : bilan auto-immun en fonction de l'éruption et biopsie cutanée +/- immunofluorescence directe + Photos - Pas d'antibiothérapie systématique, uniquement si sepsis documenté - Le thalidomide est CI car associé à une surmortalité.

Synthèse des recommandations : Éruption cutanée (ou rash) ou dermatite inflammatoire <i>inclut érythème polymorphe, lichénoïde, eczémateux, psoriasiforme, morbilliforme et érythrodysesthésie palmoplantaire, ou syndrome main-pied</i>		
1 ^{ère} ligne	FR	Emollient sans parfum + 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 (+ traitement antihistaminique oral pour prurit)
	EU	Traitement et suivi par un spécialiste + (Méthyl)prednisolone IV (1-2 mg/kg)
	USA	(Méthyl)prednisolone IV (1-2 mg/kg/j) ou équivalent
Si réfractaire	FR	Adresser le patient à un dermatologue
	EU	Ajouter Infliximab ou tocilizumab
	USA	Thérapies antinéoplasiques alternatives
Compléments d'informations/ autres		Evaluation : - Avis dermatologique : bilan auto-immun en fonction de l'éruption et biopsie cutanée +/- immunofluorescence directe - Photos



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
SCAR (Réaction indésirable cutanée grave)	Avis dermato +++ avec transfert en Réanimation Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours <i>Ou</i> Ciclosporine VO Posologie : 3 à 5 mg/kg/jour en 2 prises (matin + soir)	Le thalidomide est contre-indiquée car associée à une surmortalité Une fois patient stabilisé = transfert en dermatologie
Éruption cutanée (ou rash) ou dermatite inflammatoire	Avis dermato +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Ajouter Infliximab IV Posologie : 5 mg/kg à J1, J14 et J42 <i>Ou</i> Tocilizumab IV Posologie : 8 mg/kg/mois	

f) Système endocrinien

Avant-propos :

Les toxicités immuno-induites du système endocrinien présentent des caractéristiques spécifiques qui les distinguent des toxicités affectant d'autres organes. Contrairement à la majorité des effets indésirables liés aux ICI, leur prise en charge ne repose pas systématiquement sur l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose. Ces toxicités ont souvent un caractère irréversible, nécessitant un traitement substitutif au long cours, voire à vie.

Synthèse des recommandations : Hypothyroïdie		
Prise en charge	FR	Lévothyroxine (débuter par une dose de 1–1,6 µg/kg/jour à ajuster selon l'âge, les comorbidités et le pronostic du patient)
	EU	Thyroxine à 0,5-1,5 µg/kg selon patient (lévothyroxine 50-100 µg/jour), et la dose doit être augmentée jusqu'à ce que les taux d'hormones thyroïdiennes se normalisent
	USA	Avis endocrino pour possible Levothyroxine IV, stéroïdes et soins de support selon cas (si pas sûr hypothyroïdie primaire ou centrale = hydrocortisone doit être donné avant hormones thyroïdiennes) + Supplémentation hormonale à 1,6 µg/kg/j si patient sans risque sinon commencé à 25-50 µg et modifier posologie selon résultats biologiques
Compléments d'informations/ autres		Poursuivre la surveillance afin d'éliminer une insuffisance surrénale concomitante

Synthèse des recommandations : Hypopituitarisme - Hypophysite		
Prise en charge	FR	Dosage du cortisol plasmatique + Administrer en urgence 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par injection IV, intramusculaire (IM) ou SC, puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24 h avec hydratation + après amélioration : 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 + En cas de déficit thyroïdienne : traitement par lévothyroxine au cas par cas ; En cas de déficit gonadotrope : supplémentation selon l'évolution dans les 3 premiers mois ; En cas de déficit somatotrope : aucune supplémentation ne doit être envisagée ; Pour les diabètes insipides : gestion spécialisée en endocrinologie.
	EU	- (Méthyl)prednisolone IV 1mg/kg/j après tests sanguins + antidouleurs possibles : essayer de convertir en prednisolone et sevrage sur 2-4 semaines jusqu'à 5mg = ne pas arrêter les CSs - Si crise surrénalienne secondaire = substitution de CS à dose de stress
	USA	- Solution physiologie salée (au moins 2L) ou eau libre si diabète insipide - CSs IV dose de stress : Hydrocortisone 50-100 mg toutes les 6-8h avant décroissance par passage en VO sur 5-7j - CSs VO : Prednisone 1-2 mg/kg/j (ou équivalent) avec diminution sur 1-2 semaines vers les doses physiologiques - Traitement d'entretien : Hydrocortisone (15-20 mg/j en plusieurs prises/j) et autres hormones selon cas (hormones thyroïdiennes, testostérone et oestrogènes)

Synthèse des recommandations : Insuffisance surrénalienne primaire		
1 ^{ère} ligne	FR	Dosage du cortisol plasmatique + 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par injection IV, IM ou SC en urgence , puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24h avec hydratation
	EU	Dose de stress hydrocortisone IV 50-100 mg 4x/ ou dexaméthasone + Hydratation + traitement si sepsis en parallèle
	USA	Solution physiologie salée (au moins 2 L) + Hydrocortisone IV en dose de stress 50-100 mg toutes les 6-8h
Après amélioration	FR	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 + fludrocortisone possible à raison de 50 µg/jour
	EU	Baisse la dose jusqu'à une dose d'entretien au bout de 5-7j + possible d'utiliser 0,1 mg par jour de fludrocortisone
	USA	Décroissance par passage en VO sur 5-7j + entretien : Hydrocortisone (15-20 mg/j en plusieurs prises/j ; max 30 mg/j si symptômes résiduels : 2/3 de la dose la matin et 1/3 en début d'après-midi) et Fludrocortisone (débuter à 0,1-0,5 mg/j avant d'ajuster)
Compléments d'informations/ autres		Hydrocortisone 20mg = prednisone 5 mg

Synthèse des recommandations : Diabète de type 1		
Prise en charge	FR	Insuline IV + correction de la perte de liquide par voie intraveineuse + surveillance du potassium sérique
	EU	- Insuline IV + correction de la perte de liquide par voie intraveineuse + surveillance du potassium sérique (se référer aux référentiels institutionnels) - Puis une fois amélioration situation = commencer insuline SC à 0,3-0,4 unités/kg/j (moitié sur une prise de longue durée d'action et l'autre moitié divisé en plusieurs prises de courte durée d'action : couverture prandiale)
	USA	- Insuline IV + correction de la perte de liquide et des électrolytes par IV - Puis une fois amélioration situation = commencer insuline SC à 0,3-0,4 unités/kg/j (moitié sur une prise de longue durée d'action et l'autre moitié divisé en plusieurs prises de courte durée d'action : couverture prandiale)
Compléments d'informations/ autres		- L'utilisation de corticothérapie à haute dose n'est pas recommandée - Traitement substitutif à vie par insuline + Education thérapeutique du patient



	Traitement d'urgence	Poursuite du traitement	Remarques
Hypothyroïdie	Lévothyroxine IV Posologie : Débuter par une dose de 1–1,6 µg/kg/jour	/	Poursuivre la surveillance hormonale afin d'éliminer une insuffisance surrénale concomitante
Hypopituitarisme - Hypophysite	Hémisuccinate d'hydrocortisone IV Posologie : 100 mg puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24h avec hydratation + En cas de déficit thyroïdote : envisager Lévothyroxine VO (au cas par cas) Posologie : 50 à 75 µg/jour	Relais par Hydrocortisone VO Posologie : 60 mg/jour en 3 administrations, avec décroissance progressive jusqu'à 15 à 30 mg/jour en 2 à 3 prises	Si céphalées : penser syndrome de masse = diagnostic différentiel lié à des métastases Il est important de débiter en urgence le traitement par hydrocortisone avant de compléter les autres axes hormonaux déficitaires
Insuffisance surrénalienne primaire	Hémisuccinate d'hydrocortisone IV Posologie : 100 mg puis relais par une perfusion continue de 100 mg délivrés en 24h avec hydratation	Relais par Hydrocortisone VO Posologie : 60 mg/jour en 3 administrations, avec décroissance progressive jusqu'à 15 à 30 mg/jour en 2 à 3 prises + Fludrocortisone PO possible Posologie : 50 µg/jour	
Diabète de type 1	Insuline IV Posologie : 0,1 UI/kg/h + Correction de la perte de liquide par voie intraveineuse	Commencer insuline SC à 0,3-0,4 unités/kg/j (moitié sur une prise de longue durée d'action et l'autre moitié divisée en plusieurs prises de courte durée d'action : couverture prandiale)	L'utilisation de CSs à haute dose n'est pas recommandée

g) Rein

Synthèse des recommandations : Néphrite/atteinte rénale aigue		
1 ^{ère} ligne	FR	Biopsie systématiquement discutée avant l'initiation de la corticothérapie + Corticothérapie = 1 mg/kg/jour de prednisone (avec suspension des médicaments néphrotoxiques dont IPP (si pas de risque gastrique identifié))
	EU	Surveillance créatinine et équilibre hydrique + Consultation néphrologue et envisager une biopsie rénale + Instauration d'une dose IV de (méthyl)prednisolone de 1mg/kg ou bolus de 250-500 mg de méthylprednisolone pendant 3 jours + Possible thérapie de remplacement rénal (avec suspension de tout les médicaments néphrotoxiques)
	USA	Corticostéroïdes : commencer à 1-2mg/kg/j de prednisone ou équivalent (avec suspension de tout les médicaments néphrotoxiques)
Si réfractaire (Si réfractaire au CSs et/ou au immunosuppresseurs : 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} biopsie rénale dépendant des recommandations)	FR	Statuer sur une poursuite de la corticothérapie ou l'ajout d'un immunosuppresseur de seconde ligne
	EU	- MMF ou cyclophosphamide ou rituximab - Infliximab ou tocilizumab possible aussi
	USA	Addition d'un immunosuppresseur = infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard), azathioprine (50 mg/j avec augmentation de 25-50 mg toutes les 1-2 semaines jusqu'à dose de 2mg/kg/j), cyclophosphamide (mensuelle), ciclosporine (1-2 mg/kg/j) et mycophénolate mofétil (0,5-1 g/12h en VO)



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Néphrite /atteinte rénale aigue	Surveillance et équilibre hydrique + Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Possible thérapie de remplacement rénal	MMF VO Posologie : 2 g/jour en deux prises <i>Ou</i> Cyclophosphamide IV Posologie : 500-1000 mg/m ² en bolus (répétée toutes les 2-3 semaines selon réponse) <i>Ou</i> Rituximab IV Posologie : 375 mg/m ² par semaine x4 <i>Ou</i> Infliximab IV Posologie : 5 mg/kg à J1, J14 et J42 <i>Ou</i> Tocilizumab IV Posologie : 8 mg/kg/mois	Si défaillance rénale terminale = dialyse

h) Systémiques

Synthèse des recommandations : Fatigue		
Prise en charge	FR	- Si d'autres toxicités spécifiques à un organe sont exclues, la fatigue doit être gérée de la même manière que la fatigue liée au cancer. - Orientation possible 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. - 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, structurer son quotidien, faire une activité à la fois . se divertir et varier les activités de loisirs . éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement. - Des stratégies comme l'économie d'énergie, la tenue d'un journal du niveau d'énergie, une thérapie cognitivocomportementale et une évaluation nutritionnelle peuvent être utiles.
	EU	ND
	USA	ND
Compléments d'informations/ autres		Symptôme piège... ne pas passer à côté de l'insuffisance surrénalienne !!

Réaction liée à la perfusion		
Prise en charge	FR	Arrêter la perfusion et arrêter définitivement le traitement par l'ICI concerné
	EU	ND
	USA	Arrêt du traitement + l'administration d'un corticostéroïde par voie intraveineuse + Soins aux patients hospitalisés de niveau soins intensifs
Compléments d'informations/ autres		- Retrouvé surtout avec avelumab : prémédication associant un antihistaminique à du paracétamol lors des 4 premières perfusions avec cet ICI - Si signes = nécessaire de rechercher systématiquement une infection de type bactériémie



	Traitement d'urgence	Remarques
Fatigue	Gestion de la même manière que la fatigue liée au cancer	Penser toxicité endocrinienne (insuffisance surrénalienne) = si doute = hémisuccinate d'hydrocortisone
Réaction liée à la perfusion	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Soins aux patients hospitalisés de niveau soins intensifs	Si signes = nécessaire de rechercher systématiquement une infection de type bactériémie

i) Système musculo-squelettiques

Synthèse des recommandations : Myosite		
1 ^{ère} ligne	FR	Méthylprednisolone IV à 1-2 mg/kg/j ou bolus à dose plus élevée
	EU	Bolus de méthylprednisolone IV (2 mg/kg ou plus) +/- Ig IV +/- Plasmaphérèse
	USA	Méthylprednisolone IV à 1-2 mg/kg/j ou plus fort dosage en bolus +/- Ig IV (2 g/kg sur 2-5j divisé par doses de 400-500 mg/kg) +/- Plasmaphérèse
Si réfractaire	FR	Utilisation d'autres traitements à discuter : immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ou autres traitements immunosuppresseurs
	EU	Considérer utilisation : - Méthotrexate ; Azathioprine ; MMF ; Tacrolimus ou Anti-interleukines 6 (IL6) - Anti-<i>Tumor necrosis factor</i> alpha (TNFα) aussi possible si fasciite avec ou sans eosinophilie
	USA	Considérer utilisation d'autres immunosuppresseurs : - Médicaments biologiques : Rituximab (375 mg/m² par semaine x4) - Anti-TNFα (ex : infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard)) - Anti-IL6 (ex : tocilizumab (8 mg/kg/mois IV ou 162 mg/semaine en SC)) - Autres immunosuppresseurs : méthotrexate (commencer à 15 mg/semaine en VO avec supplémentation en acide folique), azathioprine (50mg/j avec augmentation de 25-50 mg toutes les 1-2 semaines jusqu'à dose de 2mg/kg/j), ou MMF (0,5-1 g/12h en VO) en maintenance ou si pas d'amélioration après 4 semaines - Rituximab (375 mg/m² par semaine x4) dans les myosites primaires

Synthèse des recommandations : Arthrite inflammatoire		
1 ^{ère} ligne	FR	Corticothérapie orale par 10 à 20 mg/jour de prednisone + une injection intra-articulaire de corticoïdes (infiltration) peut être envisagée
	EU	Prednisone 0,5 mg/kg/j
	USA	Prednisone oral 0,5-1 mg/kg/j (si Oligoarthritis = possible stéroïdes intra-articulaire)
Si réfractaire	FR	Augmentation dose corticothérapie et/ou DMARD conventionnel ou biothérapie (selon avis rhumatologue)
	EU	Inhibiteurs de IL-6 +++ ou inhibiteurs du TNF-alpha
	USA	<i>Disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> (DMARD) synthétique = méthotrexate (commencer à 15mg en VO par semaine avec supplémentation en acide folique), leflunomide (dose de charge : 100 mg/j VO pdt 3j) , hydroxychloroquine (200-400 mg/j en 1-2 fois (max 5 mg/kg/j)) et sulfasalazine (initiale : 500 mgx1/j à 1g/j en 2 doses ; entretien : 2 g/j en 2 doses; maximale : 3 g/j) seul ou en association Ou DMARD biologique = thérapie anticytokine (anti-TNF α ((ex : infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard)) ou anti-IL6 (ex : tocilizumab (8 mg/kg/mois IV ou 162 mg/semaine en SC)))
Compléments d'informations/ Autres		Inhibiteurs de IL-6 peuvent causer perforation intestinale (ne doit pas être utiliser chez patient ayant en parallèle des colites)

Synthèse des recommandations : Polymyalgies Rhumastismales/pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR)		
1 ^{ère} ligne	FR	Corticothérapie orale par 10 à 20 mg/jour de prednisone + une injection intra-articulaire de corticoïdes (infiltration) peut être envisagée
	EU	Prednisone 0,5 mg/kg/j
	USA	Prednisone 40 mg/j ou équivalent
Si réfractaire	FR	Augmentation dose corticothérapie et/ou DMARD conventionnel ou biothérapie (selon avis rhumatologue)
	EU	Inhibiteurs de IL-6 +++ ou inhibiteurs du TNF-alpha
	USA	- Médicaments synthétiques : Méthotrexate (commencer à 15mg en VO par semaine avec supplémentation en acide folique) - Médicaments biologiques : Anti-IL6 (ex : tocilizumab (8 mg/kg/mois IV ou 162 mg/semaine en SC)) (préféré pour cette pathologie en comparaison des médicaments synthétiques)
Compléments d'informations/ Autres		Inhibiteurs de IL-6 peuvent causer perforation intestinale (ne doit pas être utilisé chez patient ayant en parallèle des colites)



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Myosite	Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Ig IV Posologie : 1 g/kg/j pdt 2 jours (si troubles déglutition)	<u>Si état très préoccupant =</u> Cyclophosphamide IV Posologie : 500-1000 mg/m ² en bolus (répétée toutes les 2-3 semaines selon réponse) <i>Ou</i> Rituximab IV Posologie : 375 mg/m ² par semaine x4 <i>Ou</i> Tocilizumab IV Posologie : 8 mg/kg/mois <i>Ou</i> Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours <u>Si état plus modérée =</u> Tacrolimus VO Posologie : 2 à 4 mg/j répartis en 2 prises <i>Ou</i> Méthotrexate VO Posologie : commencer à 15 mg/semaine avec supplémentation en acide folique <i>Ou</i> Azathioprine VO Posologie : 50 mg/j avec augmentation de 25-50 mg toutes les 1-2 semaines jusqu'à dose de 2 mg/kg/j	Rarement seul ; généralement myosite « frontière » ou syndrome de chevauchement
Arthrite inflammatoire	Prednisone VO Posologie : 0,5mg/kg/j	Hydroxychloroquine VO Posologie : 200-400 mg/j en 1-2 fois (max 5 mg/kg/j) <i>Ou</i> Anti-IL6 (ex : tocilizumab IV) Posologie : 8 mg/kg/mois <i>Ou</i>	Inhibiteurs de IL-6 peuvent causer perforation intestinale (ne doit pas être utilisé chez patient ayant en parallèle des colites ou si diverticulite compliquée)

		Méthotrexate VO Posologie : commencer à 15 mg/semaine avec supplémentation en acide folique	
Polymyalgies Rhumastismales / PPR	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Tocilizumab IV Posologie : 8 mg/kg/mois Ou Méthotrexate VO Posologie : commencer à 15 mg/semaine avec supplémentation en acide folique	Pas d'urgence sauf si Horton avec atteintes visuelles Inhibiteurs de IL-6 peuvent causer perforation intestinale (ne doit pas être utilisé chez patient ayant en parallèle des colites ou si diverticulite compliquée)

j) Cerveau et système nerveux

Synthèse des recommandations : Syndrome de Guillain-Barré		
1 ^{ère} ligne	FR	CSs +/- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j = 2 g/kg) +/- Plasmaphérèse (4 séances : albumine plus la gélatine (ou alternativement les colloïdes ou les cristalloïdes) ; 200-250 ml/kg) + Prévention thromboembolique (Héparine non fractionné (HNF)/HBPM + bas de contention) + Surveillance respiratoire, cardiovasculaire et troubles de la déglutition (si soucis déglutition : intubation orotrachéale peut être recommandée) + Traitements symptomatiques (douleurs (carbamazépine/ gabapentine voir morphine, dexaméthasone et remifentanyl), troubles digestifs et urinaires) + Soutien Psychologique
	EU	Méthylprednisolone 1 g pendant 3-5j +/- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j pour un total de 2 g/kg) +/- plasmaphérèse (5-7 séances)
	USA	Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j pour un total de 2 g/kg) ou plasmaphérèse +/- méthylprednisolone 1g IV par jour pendant 5 jours + Possible traitements antidouleurs : gabapentine, pregabaline ou duloxetine + Possible traitements pour la constipation/iléus
Si réfractaire	FR	- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j = 2 g/kg) +/- Plasmaphérèse (4 séances : albumine plus la gélatine (ou alternativement les colloïdes ou les cristalloïdes)) ; 200-250 ml/kg) - Si déjà utilisé = Répétition du cycle complet des IgIV ou des échanges plasmastiques à discuter
	EU	Discuter l'utilisation de : abatacept, MMF, tacrolimus, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, infliximab et tocilizumab selon le profil du patient
	USA	ND
Compléments d'informations/ autres		CSs recommandés pour un Guillain-Barré causés par ICI au contraire d'un Guillain-Barré classique

Synthèse des recommandations : Encéphalite		
1 ^{ère} ligne	FR	Avis urgent d'un neurologue pour décider traitement : diagnostics différentiels + notion de corticothérapie IV par méthylprednisolone dès que infections exclues
	EU	Aciclovir IV avant résultat PCR + Méthylprednisolone IV à 1 g/j pdt 3-5j +/- Ig IV à 2 g/kg (5j à 0,4g/kg/j) dès que infections exclues
	USA	Aciclovir IV en attendant les résultats de la polymerase chain reaction (PCR) + Méthylprednisolone IV 1 g/J pendant 3-5 jours + Ig IV 2 g/kg sur 5 jours (0,4 g/kg/j) ou plasmaphérèse dès que infections exclues
Si réfractaire	FR	ND
	EU	Le rituximab ou la plasmaphérèse peuvent être envisagés
	USA	Considérer rituximab (375 mg/m ² par semaine x4)

Synthèse des recommandations : Méningite		
1 ^{ère} ligne	FR	Traitement antibiotique et antiviral empirique envisageable jusqu'à l'obtention des résultats d'analyse du liquide céphalorachidien + Corticothérapie IV par méthylprednisolone dès que infections exclues
	EU	Aciclovir IV et thérapie antibactérienne avant résultats PCR + Méthylprednisolone IV à (1-2 mg/kg) dès que infections exclues
	USA	Aciclovir IV et thérapie antibactérienne envisageable avant résultats du <i>colony stimulating factor</i> (CSF) + Méthylprednisolone IV à 1 mg/kg/j dès que infections exclues
Si réfractaire	FR	ND
	EU	Méthylprednisolone 1 g pdt 3j
	USA	ND

Synthèse des recommandations : Encéphalomyélite aiguë disséminée		
1 ^{ère} ligne	FR	Traitement immunomodulateur/supprimeur d'emblée maximal
	EU	Méthylprednisolone 1 g pendant 3-5j +/- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j pour un total de 2 g/kg) +/- plasmaphérèse (5-7 séances)
	USA	Soins intensifs avec Bolus de méthylprednisolone à 1g/j
Si réfractaire	FR	ND
	EU	Discuter l'utilisation de : abatacept, MMF, tacrolimus, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, infliximab et tocilizumab selon le profil du patient
	USA	Ig IV (2 g/kg sur 2-5j divisé par doses de 400-500 mg/kg) ou plasmaphérèse

Synthèse des recommandations : Myasthénia gravis		
1 ^{ère} ligne	FR	Dose de 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou un bolus à dose plus élevée + pyridostigmine (débuté à une dose de 1 à 2 mg/kg et par prise en 4 fois/j) (ou Ambenonium, mais moins fréquent) +/- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j pour un total de 2 g/kg) +/- plasmaphérèse (4 séances)
	EU	Méthylprednisolone 1g pendant 3-5j + pyridostigmine +/- Ig IV (0,4 g/kg/j pdt 5j pour un total de 2 g/kg) +/- plasmaphérèse (5-7 séances)
	USA	Corticothérapie en voie orale (prednisone 0,5 mg/kg/j (car haute dose de CSs = potentiel exacerbation de la myasthénie)) + Ig IV à raison de 2 g/kg sur 5 jours (0,4 g/kg/jour) + pyridostigmine VO (120 mg x4/j) ou une plasmaphérèse pendant 5 jours
Si réfractaire	FR	Utilisation d'autres traitements à discuter en association avec CSs azathioprine : dose initiale de 2 à 3 mg/kg/jour ; MMF : 2 g/jour en deux prises)
	EU	Considérer utilisation d'autres immunosuppresseurs : abatacept, MMF, tacrolimus, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, infliximab et tocilizumab selon le profil du patient
	USA	Possible utilisation du rituximab (375 mg/m ² par semaine x4)
3 ^{ème} ligne	FR	- Envisager rituximab : 375 mg/m² par semaine en perfusion intraveineuse, quatre semaines de suite ou 1 g, deux fois (à 15 jours d'intervalle) ; Ciclosporine ; Tacrolimus ou Cyclophosphamide (bolus mensuels) - Pour certains patients = Plasmaphérèse ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond
	EU	ND
	USA	ND
Compléments d'informations/ autres		Si thymome = thymomectomie



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Syndrome de Guillain-Barré	Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours	/	Corticoïdes recommandés pour un Guillain-Barré causés par ICI au contraire d'un Guillain-Barré classique
Encéphalite	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Aciclovir IV Posologie : 10 mg/kg toutes les 8 heures	Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours Ou Rituximab IV Posologie : 375 mg/m ² par semaine x4	Attention à la méningo-encéphalo herpétique = diagnostic différentiel +++
Méningite	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Aciclovir IV Posologie : 10 mg/kg toutes les 8 heures + Thérapie antibactérienne	/	Diagnostic différentiel infections +++ Si 1 ^{ère} ligne ne marche pas = réanimation
Encéphalomyélite aigue disséminé	/	/	Gravité extrême, non géré au centre
Myasthénia gravis	Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Pyridostigmine PO Posologie : 30–60 mg toutes les 4 à 6 heures + Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours	Azathioprine VO Posologie : dose initiale de 2 à 3 mg/kg/jour Ou MMF VO Posologie : 2 g/jour en deux prises Ou Rituximab IV Posologie : 375 mg/m ² par semaine x4 ou 1 g, deux fois à 15 jours d'intervalle	Rarement seul ; généralement myasthénia « frontière » ou syndrome de chevauchement

k) Sang

Synthèse des recommandations : Syndrome d'activation macrophagique/ Lymphohistiocytose hémophagocytaire		
1 ^{ère} ligne	FR	ND
	EU	- (Méthyl)prednisolone 1 mg/kg par voie intraveineuse + Produits sanguins + de facteurs de croissance - Les anti-IL-6 peuvent être utilisée
	USA	ND
Si réfractaire	FR	ND
	EU	Ig IV, rituximab, MMF et ciclosporine
	USA	ND

Synthèse des recommandations : Anémie hémolytique auto-immune		
1 ^{ère} ligne	FR	Méthylprednisolone 500 à 1000 mg, de J1 à J3 ou encore dexaméthasone per os à forte dose (40 mg J1-J4) + Transfusion de concentrés de globules rouges en cas d'anémie profonde + supplémentation en acide folique (5 mg/j) + héparine de bas poids moléculaire à dose préventive + En cas de réticulocytose inadaptée, un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante (100 à 300 µg/semaine pour la darbopoïétine alpha ou de 20 à 40 000 UI x 2 /semaine pour l'époïétine alpha) +/- Ig IV +/- plasmaphérèse (albumine)
	EU	Prise en charge symptomatique comme la transfusion sanguine, le soutien par des facteurs de croissance et les CSs systémiques ((méthyl)prednisolone à 1mg/kg))
	USA	Prednisolone IV 1-2 mg/kg/j + Transfusion sanguine
Si réfractaire	FR	Rituximab (1000 mg à J1 et J15)
	EU	Ig IV, le rituximab, le MMF et la ciclosporine
	USA	Rituximab (375 mg/m ² par semaine x4), Ig IV (2 g/kg sur 2-5j divisé par doses de 400-500mg/kg), ciclosporine (1-2 mg/kg/j), infliximab (5 mg/kg IV avec une possible seconde dose 14 jours plus tard), mycophénolate mofétil (0,5-1 g/12h en VO) ou antithymocyte globuline (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/µL) pendant un total de 5 jours)
3 ^{ème} ligne	FR	Autre immunosuppresseur (azathioprine (AMM) : 2 à 3 mg/kg/jour, mycophénolate mofetil (hors AMM) : 2000 mg/j, ciclosporine (hors AMM) : 3 à 5 mg/kg/j, Inhibiteurs de mTor : sirolimus et everolimus (hors AMM) : 2 mg/j, Cyclophosphamide (hors AMM) : bolus de 0,7 g/m ² ou de 1000 mg en dose totale toutes les 3 semaines pour un total de 3 à 6 bolus, ou encore à dose encore plus forte sans autogreffe) ou splénectomie à discuter
	EU	ND
	USA	ND

Synthèse des recommandations : Anémie aplasique		
1 ^{ère} ligne	FR	ND
	EU	Transfusion sanguine, le soutien par des facteurs de croissance et les CSs systémiques ((méthyl)prednisolone à 1 mg/kg))
	USA	Antithymocytes globuline de cheval (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/µL) pendant un total de 5 jours) + ciclosporine (1-2 mg/kg/j) + Transfusion sanguine
Si réfractaire	FR	ND
	EU	Ig IV, le rituximab, le MMF et la ciclosporine
	USA	Répéter immunosuppression avec Antithymocytes globuline de lapin (500 mg à J1, en augmentant la dose par paliers de 250 mg en fonction des niveaux quotidiens de CD2/D3 (en visant des niveaux de 50 à 100/µL) pendant un total de 5 jours) + ciclosporine (1-2 mg/kg/j) et cyclophosphamide (1-2 mg/kg/j)
3 ^{ème} ligne	FR	ND
	EU	ND
	USA	eltrombopag (commencer à 50 mgx1/j) + soins de soutiens

Synthèse des recommandations : Purpura Thrombopénique Immunologique		
1 ^{ère} ligne	FR	Adresser le patient à un spécialiste + Triple association = corticoïdes (la méthylprednisolone (15 mg/kg/j, sans dépasser 1 g/perfusion à J1) répétée à J2 et à J3 ou la dexaméthasone 40 mg IV pendant 4 jours si ce traitement n'a pas encore été administré, peuvent être proposées, avec dans les 2 cas un relais par prednisone ou méthylprednisolone à 1 mg/kg/j) avec Ig IV (1 g/kg à J1, dose répétée dès J2) et transfusions de plaquettes (toutes les 8h)
	EU	L'administration de produits sanguins et de facteurs de croissance en plus de la (méthyl)prednisolone 1 mg/kg par voie intraveineuse doit être mise en place en première intention
	USA	CSs (prednisone VO 1mg/kg/j (de 0,5 à 2,0 mg/kg par jour), soit la dexaméthasone (40 mg par jour pendant 4 jours : cure initiale de dexaméthasone préférée à la prednisone)) + IVIG (1g/kg = dose unique, à répété si nécessaire)
Si réfractaire	FR	Associer en plus des corticoïdes, IgIV et transfusions plaquettaires, un TPO-RA (romiplostim en injection sous-cutanée hebdomadaire à 10 µg/kg) et un alcaloïde de la pervenche comme la vinblastine IV (5 à 10 mg)
	EU	IgIV, rituximab, MMF et ciclosporine
	USA	Rituximab (375 mg/m ² par semaine x4) et/ou eltrombopag (commencer à 50 mg x1/j) ou romiplostim
3 ^{ème} ligne	FR	Traitement personnalisé après avis spécialiste : Rituximab voir Splénectomie
	EU	Eltrombopag ou autres TPO-RA oraux
	USA	Splénectomie
Compléments d'informations/ autres		- Si pluri-réfractaire = associations thérapeutiques qui relèvent d'un avis spécialisé du centre de référence ou des centres de compétence - La prescription d'acide tranexamique peut-être utile, notamment en cas de règles abondantes ou d'épistaxis répétées. Par voie orale, chez l'adulte, la dose est, selon les cas à traiter, de 2 à 4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés de 500 mg ou 2 à 4 ampoules buvables d'1g par jour en 3 prises).



	Traitement d'urgence	Si réfractaire	Remarques
Anémie hémolytique auto-immune	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j	Rituximab IV Posologie : 375 mg/m ² par semaine x4 + Autres traitements possibles selon profil patient et taux hémoglobine = avis expert	
Syndrome d'activation macrophagique	Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Ruxolutinib VO Posologie : 20 mg x2/j pendant 1 semaine avant possible décroissance (associé au valaciclovir VO (500mgx1/j)) <u>Si défaillances +++ =</u> Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Etoposide IV Posologie : 150 mg/m ² à J1, J4, J8, J11, J15, J18	/	<u>Si amélioration =</u> Décroissance ruxolitinib à 10mg/j puis continuer semaine par semaine + Décroissance cortico <u>Si pas d'amélioration sous Etoposide =</u> soins palliatifs
Anémie aplasique	<u>Avis spécialisé CHU</u> Transfusions sanguines	/	Difficile de différencier au début une anémie aplasique liée aux ICI d'une anémie centrale
Purpura Thrombopénique Immunologique	Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Ig IV Posologie : 0,4 g/kg/j pdt 5 jours + Transfusions de plaquettes (si saignement neurologique ; choc hémorragique ou geste chirurgical)	Elthrombopag VO Posologie : 75 mg/j <i>Ou</i> Romiplostim SC Posologie : 10 µg/kg en injection hebdomadaire	

I) Autres

Avant-propos :

Les autres effets indésirables incluent notamment le syndrome de chevauchement, pouvant associer une myasthénie, une myocardite et une myosite, qui peuvent des effets pouvant survenir isolément ou de manière concomitante. Concernant les recommandations utilisées, il n'existe pas de traitement spécifique proposé en première ligne pour la prise en charge globale de ce syndrome de chevauchement. Il est donc recommandé de se référer aux recommandations spécifiques de chaque pathologie impliquée.

Synthèse des recommandations : Myasthénie +/- Myocardite +/- Myosite = syndrome de chevauchement	
1 ^{ère} ligne	Aucun traitement spécifique pour le syndrome de chevauchement dans aucune des 3 références, se référer aux recommandations des différentes pathologies pour la prise en charge de ce syndrome.
Si réfractaire	Se référer aux recommandations des différents pathologies pour la prise en charge de ce syndrome.
Compléments d'informations/ autres	Tester de façon systématique pour les 2 autres pathologies si apparition d'un des 3 composants afin de diagnostiquer ou d'exclure le syndrome de chevauchement.



	Traitement d'urgence	Si réfractaire
Myasthénie +/- Myocardite +/- Myosite	Réanimation +++ Corticothérapie IV par bolus Méthylprednisolone IV Posologie : 1 g/j pdt 3-5j + Abatacept IV Posologie : 20 mg/kg/j 1 fois avec possible répétition + Ruxolutinib VO Posologie : 20 mg x2/j pendant 1 semaine avant possible décroissance (associé au valaciclovir VO (500 mgx1/j))	Avis d'expert = dépendant de l'évolution et si plus gros impact myosite, myocardite et/ou myasthénie

3) Elaboration de la liste

À l'issue des discussions pluridisciplinaires, une liste finale de 36 médicaments essentiels à la prise en charge des EITS liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) a été établie. Cette liste constitue une base pour l'actualisation du livret thérapeutique de l'établissement. Les produits sanguins tels que les plaquettes et les concentrés globulaires, bien que nécessaires, n'ont pas été inclus dans cette liste car ils ne relèvent pas de la catégorie des spécialités pharmaceutiques. Le Tableau 6 présente les médicaments retenus, leur voie d'administration et les quantités jugées nécessaires pour une prise en charge optimale.

Tableau 6 : Médicaments essentiels pour la gestion des EITS liés aux ICI (IV = intraveineux ; VO = voie orale ; SC = sous-cutanée ; MMF = mycophénolate mofétil ; HNF = héparine non fractionnée)

Médicament	Voie	Quantité nécessaire
Abatacept	IV	1500 mg
Aciclovir	IV	750 mg x 6
Acide folique	VO	5 mg
Anakinra	SC	100 mg x2
Azathioprine	VO	50 mg x2
Colchicine	VO	0,5 mg x 4
Cordarone	IV	600 mg x 2
Cyclophosphamide	IV	1910 mg
Ciclosporine	VO	187,5 mg x 4
Elthrombopag	VO	75 mg x 2
Etoposide	IV	286,5 mg
Fludrocortisone	VO	50 µg x 2
Hémisuccinate d'hydrocortisone	IV	100 mg x 3
HNF sodique	IV	7500 UI + 37 500 UI x 2
Hydrocortisone	VO	20 mg x 6
Hydroxychloroquine	VO	375 mg x 2
Immunoglobulines	IV	75 g x 2
Infliximab	IV	375 mg
Insuline	IV	180 UI x 2
Insuline lente	SC	1 stylo de 30 UI minimum
Insuline rapide	SC	1 stylo de 30 UI minimum
Levothyroxine	VO	75 µg x 2
Levothyroxine	IV	120 µg x 2
Méthotrexate	VO	15 mg
Méthylprednisolone	IV	1 g x 2
MMF	VO	1 g x 4
Prednisone	VO	37,5 mg x 2
Pyridostigmine	VO	60 mg x 12
Rituximab	IV	716,25 mg
Romiplostim	SC	750 µg
Ruxolitinib	VO	20 mg x 4
Tacrolimus	VO	2 mg x 4
Tocilizumab	IV	600 mg
Urokinase	IV	375 000 UI + 3,96 MUI
Valaciclovir	VO	500 mg x2
Vedolizumab	IV	300mg

C) Comparaison au livret existant du centre et impact budgétaire des changements

1) Matériels et Méthodes

Une évaluation a été réalisée au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) afin de vérifier la présence et la disponibilité des médicaments listés, à la date du 1er novembre 2024, correspondant au lancement des premières discussions.

La **conformité** est définie par la présence du médicament dans le livret avec une quantité égale ou supérieure à celle définie. Une **non-conformité** correspond soit à l'absence du médicament, soit à une quantité insuffisante.

Suite à cette évaluation, les non-conformités ont été analysées et des modifications du livret ont été proposées par le pharmacien référent.

2) Résultats

L'auto-évaluation a révélé 18 non-conformités (tableau 7) :

- 17 médicaments absents du livret thérapeutique
- 1 médicament présent en quantité insuffisante (urokinase)

Tableau 7 : Evaluation de la conformité du livret thérapeutique du centre par rapport à la liste décidée (IV = Intraveineux ; VO = Voie Orale ; SC = Sous-Cutanée ; MMF = mycophénolate mofétil ; HNF = héparine non fractionnée ; **conforme/non conforme**)

Médicament	Voie	Présent/absent du livret	Quantité nécessaire	Quantité minimum définie conforme ?
Abatacept	IV	Absent	1500 mg	/
Aciclovir	IV	Présent	750 mg x 6	Oui
Acide folique	VO	Présent	5 mg	Oui
Anakinra	SC	Absent	100 mg x2	/
Azathioprine	VO	Absent	50 mg x2	/
Colchicine	VO	Présent	0,5 mg x 4	Oui
Cordarone	IV	Présent	600 mg x 2	Oui
Cyclophosphamide	IV	Présent	1910 mg	Oui
Ciclosporine	VO	Absent	187,5 mg x 4	/
Elthrombopag	VO	Absent	75 mg x 2	/
Etoposide	IV	Présent	286,5 mg	Oui
Fludrocortisone	VO	Présent	50 µg x 2	Oui
Hémisuccinate d'hydrocortisone	IV	Présent	100 mg x 3	Oui
HNF sodique	IV	Présent	7500 UI + 37 500 UI x 2	Oui
Hydrocortisone	VO	Présent	20 mg x 6	Oui
Hydroxychloroquine	VO	Absent	375 mg x 2	/
Immunoglobulines	IV	Absent	75 g x 2	/
Infliximab	IV	Absent	375 mg	/
Insuline	IV	Présent	180 UI x 2	Oui
Insuline lente	SC	Présent	1 stylo de 30 UI minimum	Oui
Insuline rapide	SC	Présent	1 stylo de 30 UI minimum	Oui
Levothyroxine	VO	Présent	75 µg x 2	Oui
Levothyroxine	IV	Présent	120 µg x 2	Oui
Méthotrexate	VO	Absent	15 mg	/
Méthylprednisolone	IV	Présent	1 g x 2	Oui
MMF	VO	Absent	1 g x 4	/
Prednisone	VO	Présent	37,5 mg x 2	Oui
Pyridostigmine	VO	Absent	60 mg x 12	/
Rituximab	IV	Absent	716,25 mg	/
Romiplostim	SC	Absent	750 µg	/
Ruxolitinib	VO	Absent	20 mg x 4	/
Tacrolimus	VO	Absent	2 mg x 4	/
Tocilizumab	IV	Absent	600 mg	/
Urokinase	IV	Présent	375 000 UI + 3,96 MUI	Non
Valaciclovir	PO	Présent	500 mg x2	Oui
Vedolizumab	IV	Absent	300 mg	/

Suivant ces non-conformités, des modifications de notre livret ont été réalisés, les 17 médicaments ont été ajoutés et la quantité minimale d'urokinase a été augmentée, pour un coût total de 18 519,48 euros (Tableau 8).

Tableau 8 : Modifications du livret thérapeutique des médicaments permettant la gestion des toxicités très sévères liées aux ICI (DCI : Dénomination Commune Internationale)

Médicament (DCI)	Ajout au livret ?	Dénomination commerciale[®]	Atteinte quantité minimum ?	Coût associé
Abatacept	OUI	ORENCIA [®] 250 mg	OUI	1 232,05 €
Anakinra	OUI	KINERET [®] 100 mg/0,67 mL	OUI	60,18 €
Azathioprine	OUI	IMUREL [®] 50 mg	OUI	0,39 €
Ciclosporine	OUI	NEORAL [®] 100 mg	OUI	20,52 €
Elthrombopag	OUI	REVOLADE [®] 75 mg	OUI	103,37 €
Hydroxychloroquine	OUI	PLAQUENIL [®] 200 mg	OUI	0,42 €
Immunoglobulines	OUI	PRIVIGEN [®] 40 g	OUI	10 659,24 €
Infliximab	OUI	ZESSLY [®] 100 mg	OUI	224,62 €
Méthotrexate	OUI	NOVATREX [®] 2,5 mg	OUI	0,61 €
MMF	OUI	CELLCEPT [®] 500 mg	OUI	1,63 €
Pyridostigmine	OUI	MESTINON [®] 60 mg	OUI	2,33 €
Rituximab	OUI	RUXIENCE [®] 500 mg	OUI	238,46 €
Romiplostim	OUI	NPLATE [®] 500 et 250 microgrammes	OUI	1 568,64 €
Ruxolitinib	OUI	JAKAVI [®] 20 mg	OUI	215,88 €
Tacrolimus	OUI	CONFEROPORT [®] 2 mg	OUI	1,02 €
Tocilizumab	OUI	ROACTEMRA [®] 20 mg/ml	OUI	752,63 €
Urokinase	NON (déjà présent)	THERASOLV [®] 100 000 UI	OUI (passage d'un stock minimum de 12 à 44)	2450,56 €
Vedolizumab	OUI	ENTYVIO [®] 300 mg	OUI	986,91 €
			Total	18 519,48 €

IV) Discussion

Les ICI ont transformé la prise en charge de nombreux cancers, mais leur utilisation peut s'accompagner d'EI. Ces toxicités, qui peuvent toucher pratiquement tous les organes (comme la peau, le système gastro-intestinal, le foie, etc.), présentent parfois un caractère très sévère, engageant directement le pronostic vital du patient si elles ne sont pas rapidement diagnostiquées et prises en charge.

Ce travail, centré sur la gestion de ces EITS répond à un besoin clinique urgent, largement reconnu dans la littérature et dans la pratique quotidienne des services d'oncologie [25,29,35]. Il met également en lumière le rôle central du pharmacien hospitalier dans la sécurisation du circuit du médicament, en identifiant clairement les produits à stocker en priorité dans les PUI concernées. Ainsi, au-delà de l'amélioration immédiate de la qualité et de la sécurité des soins, cette démarche s'inscrit dans une dynamique plus large de coordination interprofessionnelle et de renforcement de la culture de sécurité au sein de l'établissement hospitalier.

Dans notre travail, l'identification des EITS repose sur un croisement entre les données de pharmacovigilance locale et les effets indésirables décrits dans les RCP. Cette approche combinée permet d'articuler une vision empirique, issue de l'expérience clinique réelle du centre, et une vision réglementaire, basée sur les données officielles des laboratoires. Ce double regard offre ainsi une sélection pertinente, exhaustive et hiérarchisée des EITS à surveiller. En croisant les données, notre approche permet aussi de maîtriser le phénomène de sous déclaration des EI [53,54]. La liste finale des effets indésirables ainsi obtenue présente un profil comparable à ceux identifiés dans d'autres travaux ayant également exploité des données de pharmacovigilance, tels que l'étude de *Wang et al.* [29] et celle de *Ruste et al.* [55], ce qui renforce la pertinence et la cohérence de notre méthodologie. Ces convergences confirment l'utilité d'un tel recueil multicritère pour guider la préparation des structures hospitalières à une gestion rapide et efficace des toxicités liées aux ICI.

Concernant le choix des stratégies thérapeutiques étudiées par le groupe pluridisciplinaire, nous avons basé notre travail sur une synthèse des recommandations issues de trois références internationales et nationales majeures : l'ASCO, l'ESMO et l'INCa/PNDS [36–39]. Le recours à ces sources reconnues permet d'harmoniser la prise en charge des toxicités selon les standards les plus récents et d'assurer une cohérence avec les pratiques au sein des établissements devant gérer ces toxicités. Le choix de cette démarche pluridisciplinaire

(médecins, anesthésistes et pharmaciens) nous semblait nécessaire pour une approche clinique réaliste et adaptée aux contraintes du terrain notamment l'absence d'un service de réanimation dans le centre. Concernant le choix des référentiels nous pouvons néanmoins discuter un possible manque d'exhaustivité. Nous n'avons, par exemple, pas choisi d'étudier d'autres sources comme celles du *National Comprehensive Cancer Network* ou de la *Society for Immunotherapy of Cancer* [56,57]. Ce travail ne constituait cependant pas une revue systématique de la littérature, et il n'existe pas, à l'échelle internationale, de hiérarchisation officielle entre les différents référentiels. Leur utilisation varie selon les contextes cliniques et les pratiques locales. L'utilisation de trois sources principales, reconnues et adaptées aux habitudes de notre centre, reste ainsi cohérente avec les objectifs de cette étude.

Ce travail souligne également les limites des référentiels existants qui peuvent être obsolètes ou non validés par des sociétés savantes. C'est d'autant plus vrai en cancérologie qui est un domaine évoluant très vite. Pour un même EITS, la gestion de la toxicité peut ainsi être assez hétérogène entre les recommandations, ce qui peut causer de l'incertitude quant à la prise en charge à effectuer. Ces différences peuvent s'expliquer par des pratiques cliniques variables selon les contextes géographiques, mais également par la disponibilité inégale de certains médicaments d'un pays à l'autre. Nous avons aussi constaté des manques dans les référentiels : pour certains EI, une ou plusieurs des trois grandes recommandations n'apportaient pas de proposition de prise en charge spécifique. Finalement, les recommandations peuvent être insuffisantes au vu de la complexité de certaines situations [58]. L'exemple du syndrome de chevauchement (myasthénie +/- myocardite +/- myosite) illustre bien les limites observées. En effet, pour cet EI, de nouvelles données et approches thérapeutiques ont émergé depuis la parution de ces recommandations, avec l'utilisation du ruxolitinib, en association à l'abatacept, montrant une efficacité notable [59], rendant ces recommandations obsolètes pour cet EI. À l'inverse, des traitements comme l'infliximab, bien que largement cités dans les référentiels, sont en réalité moins fréquemment utilisés en pratique, notamment en raison de leur profil de tolérance, de leur délai d'action ou de leur efficacité limitée dans certaines toxicités spécifiques [60–62]. Par ailleurs, il est apparu essentiel de prendre en compte les diagnostics différentiels, d'autant plus que les patients suivis présentent également une pathologie cancéreuse, pouvant elle-même être à l'origine de certaines manifestations cliniques semblables aux toxicités induites par ces médicaments. Cet aspect est encore trop peu développé dans les référentiels actuels.

Ces constats justifient donc pleinement l'organisation de réunions pluridisciplinaires pour adapter les stratégies thérapeutiques aux réalités cliniques et aux pratiques locales.

L'analyse du livret thérapeutique existant a permis d'identifier 18 non-conformités, dont 17 absences de médicaments essentiels. Cette constatation souligne des lacunes dans la couverture thérapeutique stockée au sein de notre PUI bien que notre localisation permette des dépannages en urgence (fournisseur, grossiste-répartiteur, CHU). L'analyse de leur intégration s'est appuyée sur des considérations économiques, paramètre incontournable dans la gestion d'un livret. Les modifications au niveau du livret représentent un coût total de 18 519,48 €, qui peut sembler important à première vue. Cependant, dans le contexte global des dépenses pharmaceutiques hospitalières et aux regards des enjeux cliniques, ce coût apparaît raisonnable et justifié. Il convient notamment de le comparer à d'autres traitements onéreux, tels que certains antirétroviraux [63] ou les immunothérapies innovantes [64], dont le prix unitaire ou le coût annuel peut dépasser largement celui des médicaments manquants identifiés. Cette évaluation budgétaire renforce la crédibilité du travail et montre que l'optimisation du livret thérapeutique peut être réalisée sans déséquilibrer les ressources de la PUI.

Les résultats obtenus et la méthodologie développée au cours de ce travail ouvrent plusieurs perspectives intéressantes, tant au niveau local qu'à une échelle plus large.

Tout d'abord, une autre application de ce travail réside dans la création de protocoles institutionnels au sein même de notre établissement. Ces protocoles, issus directement de la liste de prise en charge que nous avons élaborée, constitueraient une marche à suivre précieuse pour les professionnels de santé n'ayant pas l'habitude de ces cas ou pour les internes arrivant au centre chaque semestre. La mise en place de ces protocoles permettrait de structurer la prise en charge, de gagner du temps face à des situations cliniques, parfois urgentes, et donc d'améliorer la qualité des soins délivrés. Cela contribuerait aussi à la sécurisation des parcours patients et pourrait potentiellement améliorer leur pronostic grâce à une prise en charge plus rapide et plus standardisée. Contrairement au livret, ces protocoles pourraient également intégrer des informations pratiques essentielles, telles que le délai de reconstitution des médicaments ou leurs conditions de conservation, renforçant ainsi leur valeur opérationnelle en situation d'urgence et garantissant une disponibilité rapide des traitements critiques.

Ensuite, il serait judicieux de diffuser ce travail auprès des CLCC, des CHU et des autres établissements impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer. L'objectif serait de mutualiser les retours d'expérience et les pratiques cliniques, afin d'enrichir la liste

initiale, et de tendre vers un référentiel commun national. Ce type de démarche favoriserait l'harmonisation des pratiques et contribuerait à une meilleure gestion des toxicités, souvent complexes, induites par certains traitements innovants.

De plus, une étude ultérieure, correspondant à une synthèse de la bibliographie existante, pourrait être intéressante, et permettrait de documenter plus d'EI très sévères, en incluant la littérature spécifique d'organes, comme par exemple la société française de néphrologie dialyse et transplantation, qui, avec la société française d'immunothérapie du cancer, a formulé des recommandations en cas d'EI rénal [65].

Ce travail peut également servir de modèle pour l'élaboration de référentiels applicables à d'autres types de traitements innovants. À titre d'exemple, le tebentafusp, une immunothérapie récemment commercialisée [10], constitue une piste pertinente. Ce traitement repose sur une protéine de fusion bispécifique comprenant un récepteur des Lc T fusionné avec un fragment d'anticorps ciblant le CD3, donnant lieu à la réorientation et l'activation simultanées des cellules T contre les cellules cancéreuses [66]. La gestion des toxicités liées au tebentafusp reste encore mal codifiée, les publications étant peu nombreuses et les recommandations officielles encore limitées [67]. Dans ce contexte, la mise en place d'un outil similaire à celui que nous avons développé, avec une liste structurée et validée de médicaments à avoir nécessairement face aux effets indésirables très sévères lors de l'administration de ce médicament, représenterait un apport précieux pour les équipes médicales. Cela permettrait non seulement d'améliorer la réactivité des prises en charge, mais aussi de sécuriser l'administration de ces traitements novateurs, dont l'usage est amené à croître dans les années à venir.

Enfin, pour évaluer l'impact réel de l'optimisation du livret sur les prises en charge cliniques de notre établissement, une intégration systématique de données de suivi est indispensable. Ces données pourraient inclure, par exemple, les indicateurs de prescription, les résultats cliniques des patients, ainsi que les effets indésirables ou les complications liées à l'usage de certains médicaments. L'analyse de ces données permettra de comparer les pratiques avant et après mise à jour du livret, d'évaluer l'efficacité des changements apportés et d'identifier d'éventuelles lacunes persistantes. Cette approche assurera que le livret reste un outil dynamique, adapté aux besoins des patients et aux recommandations cliniques.

V) Conclusion

Les ICI peuvent entraîner l'apparition d'effets indésirables immuno-induits, parfois très sévères, dont la gestion constitue un véritable défi clinique. Ces toxicités peuvent engager le pronostic vital et donc nécessiter une prise en charge rapide, coordonnée et adaptée.

Dans ce contexte, notre travail a permis de renforcer significativement la réactivité et la qualité de la prise en charge des effets indésirables graves liés aux ICI au sein de notre centre.

En croisant les données de pharmacovigilance locale avec les RCP, nous avons pu établir une liste pertinente des toxicités sévères et identifier les traitements essentiels à leur gestion. Ce travail s'est enrichi de discussions pluridisciplinaires, intégrant les recommandations théoriques, l'expérience clinique, l'analyse des diagnostics différentiels, ainsi que les contraintes logistiques propres à notre établissement.

La formalisation d'une liste de médicaments essentiels, associée à une auto-évaluation mettant en évidence l'absence de 17 molécules à intégrer ainsi que la nécessité d'augmenter la quantité d'un autre médicament, constitue un levier important pour sécuriser le circuit du médicament. Cette démarche permet également d'harmoniser les pratiques et de renforcer la coordination entre les professionnels de santé.

Malgré certaines limites, notamment le choix restreint de référentiels, le caractère local de l'analyse et l'absence de service de réanimation dans notre structure, cette démarche s'inscrit pleinement dans une dynamique d'amélioration continue de la qualité des soins.

En termes de perspectives, l'élaboration de protocoles institutionnels et la diffusion de ce travail auprès d'autres établissements gérant ce type de cas pourraient favoriser une harmonisation des pratiques à la fois locale et nationale. Par ailleurs, la méthodologie utilisée ici pourrait être transposée à d'autres traitements, comme le Tebentafusp, dont la gestion des toxicités reste encore peu codifiée. Ainsi, ce dispositif pourrait constituer un modèle reproductible, au service d'une meilleure sécurité et d'une prise en charge optimisée pour les patients traités par immuno thérapies ou thérapies de nouvelle génération.

VI) Références

1. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 1 févr 2010;125(2):S33-40.
2. Tigner A, Ibrahim SA, Murray IV. Histology, White Blood Cell. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>
3. Kong X, Zhang J, Chen S, Wang X, Xi Q, Shen H, et al. Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment. Cancer Biol Med [Internet]. 24 mai 2024 [cité 31 août 2025]; Disponible sur: <https://www.cancerbiomed.org/content/early/2024/05/24/j.issn.2095-3941.2024.0055>
4. Linsley PS, Golstein P. Lymphocyte activation: T-cell regulation by CTLA-4. Curr Biol. 1 avr 1996;6(4):398-400.
5. Unveiling T cell evasion mechanisms to immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia [Internet]. [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2023.39>
6. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. médecine/sciences. 1 déc 2019;35(12):937-45.
7. Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E. Harnessing innate immunity in cancer therapy. Nature. oct 2019;574(7776):45-56.
8. Okwundu N, Grossman D, Hu-Lieskovan S, Grossmann KF, Swami U. The dark side of immunotherapy. Ann Transl Med. juin 2021;9(12):1041.
9. Oates J, Jakobsen BK. ImmTACs: Novel bi-specific agents for targeted cancer therapy. OncoImmunology. 1 févr 2013;2(2):e22891.
10. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
11. Wilkinson AN. L'immunothérapie. Can Fam Physician. juill 2021;67(7):e174-7.
12. Panorama des cancers 2024.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/media/downloadable-files/2024-09/Panorama%20des%20cancers%202024.pdf>
13. New Approaches in Early-Stage NSCL Management: Potential Use of PARP Inhibitors and Immunotherapy Combination [Internet]. [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/4044>
14. Ileana E, Champiat S, Soria JC. Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. Bull Cancer (Paris). 1 juin 2013;100(6):601-10.
15. Organ-specific Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy, with Special Reference to Endocrinopathies – touchENDOCRINOLOGY [Internet]. [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://touchendocrinology.com/endocrine-oncology/journal-articles/organ->

16. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, et al. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol* [Internet]. 1 déc 2023 [cité 25 janv 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1296341/full>
17. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 21 juill 2020 [cité 25 janv 2025];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.00672/full>
18. Champiat S, Hollebecque A. Immunothérapie anti-checkpoints dans les tumeurs digestives. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 1 déc 2016;23(10):966-74.
19. Ruffo E, Wu RC, Bruno TC, Workman CJ, Vignali DAA. Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3): The next immune checkpoint receptor. *Semin Immunol*. avr 2019;42:101305.
20. Hivroz C. L'environnement acide de LAG3 dans les lymphocytes T perturbe l'association de la kinase Lck aux co-récepteurs CD4 et CD8 du TCR. *médecine/sciences*. 1 déc 2022;38(12):1068-71.
21. Andrews LP, Cillo AR, Karapetyan L, Kirkwood JM, Workman CJ, Vignali DAA. Molecular Pathways and Mechanisms of LAG-3 in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2022;28(23):5030-9.
22. Huo JL, Wang YT, Fu WJ, Lu N, Liu ZS. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol* [Internet]. 26 juill 2022 [cité 23 janv 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.956090/full>
23. Mariuzza RA, Shahid S, Karade SS. The immune checkpoint receptor LAG3: Structure, function, and target for cancer immunotherapy. *J Biol Chem* [Internet]. 1 mai 2024 [cité 23 janv 2025];300(5). Disponible sur: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(24\)01738-1/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(24)01738-1/abstract)
24. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1703481>
25. Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell*. 14 oct 2021;184(21):5309-37.
26. Passat T, Toucheffeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le traitement du cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2018;105(11):1033-41.
27. Schaefferbeke T, Kostine M. Complications rhumatologiques de l'immunothérapie anticancéreuse. *Rev Rhum*. 1 nov 2017;84:A29-33.

28. Wan G, Chen W, Khattab S, Roster K, Nguyen N, Yan B, et al. Multi-organ immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitors and their downstream implications: a retrospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 1 août 2024;25(8):1053-69.
29. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis | Adverse Drug Events | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2701721>
30. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance | *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://jitc.bmj.com/content/7/1/165>
31. Assessment of symptomatic adverse events | PROM [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/clinician-and-patient-reporting-of-symptomatic-adverse-events-in-cance-peer-reviewed-fulltext-article-PROM>
32. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 25 mai 2023;14:1167975.
33. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 1 févr 2016;54:139-48.
34. Patrinely JR Jr, Johnson R, Lawless AR, Bhave P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol.* 1 mai 2021;7(5):744-8.
35. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 1 avr 2016;27(4):559-74.
36. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 20 déc 2021;39(36):4073-126.
37. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 1 déc 2022;33(12):1217-38.
38. 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.
39. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
40. Livret thérapeutique | Santé.fr [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/livret-therapeutique>

41. Mille F, Eychenne N, Fernandez C. Mise en place d'un livret thérapeutique en ligne : retour d'expérience après 26 mois d'utilisation dans un CHU. *Pharm Hosp Clin*. 1 déc 2016;51(4):265-71.
42. European Medicines Agency. Bavencio (avelumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf
43. European Medicines Agency. Imfinzi (durvalumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158343/anx_158343_fr.pdf
44. European Medicines Agency. Imjudo (tremelimumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/anx_158221_fr.pdf
45. European Medicines Agency. Jemperli (dostarlimab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220913156844/anx_156844_fr.pdf
46. European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
47. European Medicines Agency. Libtayo (cemiplimab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200626148248/anx_148248_fr.pdf
48. European Medicines Agency. Opdivo (nivolumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147660/anx_147660_fr.pdf
49. European Medicines Agency. Opdualag (nivolumab/relatlimab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156787/anx_156787_fr.pdf
50. European Medicines Agency. Tecentriq (atezolizumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210331151216/anx_151216_fr.pdf
51. European Medicines Agency. Yervoy (ipilimumab): Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Amsterdam: EMA [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160421134557/anx_134557_fr.pdf

52. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". *J Clin Med*. janv 2023;12(3):925.
53. Edwards IR. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(6):979-82.
54. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 1 mai 2006;29(5):385-96.
55. Ruste V, Goldschmidt V, Laparra A, Messayke S, Danlos FX, Romano-Martin P, et al. The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. nov 2021;158:217-24.
56. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. 1 nov 2024 [cité 17 juill 2025]; Disponible sur: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/9/article-p582.xml>
57. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer [Internet]*. 25 juin 2021 [cité 17 juill 2025];9(6). Disponible sur: <https://jitc.bmj.com/content/9/6/e002435>
58. Coudert V, Penel N, Le Deley MC, Forestier A. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en oncologie : cartographie des pratiques françaises. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2022;109(11):1217-26.
59. Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, et al. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov*. 4 mai 2023;13(5):1100-15.
60. Cautela J, Zerrouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer [Internet]*. 8 déc 2020 [cité 18 août 2025];8(2). Disponible sur: <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001887>
61. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
62. Lai KA, Sheshadri A, Adrianza AM, Etchegaray M, Balachandran DD, Bashoura L, et al. Role of Infliximab in Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pneumonitis. *J Immunother Precis Oncol*. 19 oct 2020;3(4):172-4.
63. BIKTARVY [Internet]. VIDAL. 2024 [cité 19 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/biktarvy-87576.html>
64. KYMRIAH 1,2 x 10puissance6 - 6 x 10puissance8 cellules dispers p perf [Internet]. VIDAL. 2025 [cité 19 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kymriah-1-2-x-10puissance6-6-x-10puissance8-cellules-dispers-p-perf-194525.html>

65. Gueutin V, Dalle S, Isnard-Bagnis C, Laparra A, Assad S, Burtey S, et al. Insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par inhibiteur du *check-point* immunitaire-recommandations communes FITC/SFNDT. Bull Cancer (Paris). 1 févr 2025;112(2):225-35.
66. Howlett S, Carter TJ, Shaw HM, Nathan PD. Tebentafusp: a first-in-class treatment for metastatic uveal melanoma. Ther Adv Med Oncol. 1 janv 2023;15:17588359231160140.
67. Hassel JC, Berking C, Forschner A, Gebhardt C, Heinzerling L, Meier F, et al. Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp. Eur J Cancer [Internet]. 1 sept 2023 [cité 20 févr 2025];191. Disponible sur: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(23\)00338-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(23)00338-6/fulltext)

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire : 2024/2025

Nom : PONCELET

Prénom : Florian

Titre de la thèse : Optimisation du livret thérapeutique dans la gestion des toxicités très sévères liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Mots-clés : Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ; Effets indésirables médicamenteux ; Pharmacovigilance ; Gestion des médicaments

Introduction : En restaurant l'activité des lymphocytes T contre les cellules tumorales, l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) a profondément transformé le pronostic de nombreux cancers. Cette réactivation du système immunitaire peut entraîner des effets indésirables spécifiques, parfois très sévères (EITS), nécessitant une prise en charge adaptée et rapide. En identifiant les EITS les plus fréquents et en analysant de manière pluridisciplinaire les référentiels de prise en charge, l'objectif de ce travail a été de vérifier la présence, dans notre livret thérapeutique, des médicaments nécessaires à leur gestion.

Matériels et méthodes :

- Sélection des EITS étudiés par analyse croisée des données de pharmacovigilance locale (2017–2024) et des RCP des 10 ICI autorisés en Europe.
- Synthèse des recommandations (ASCO, ESMO, INCa/PNDS) et analyses pluridisciplinaires (médecin interniste, anesthésiste-réanimateur, pharmacien) pour définir les stratégies thérapeutiques.
- Évaluation de la conformité du livret thérapeutique et estimation budgétaire des ajouts nécessaires.

Résultats : Élaboration d'une liste de 36 médicaments essentiels pour la gestion des EITS, dont 17 étaient absents du livret thérapeutique (Abatacept, Anakinra, Azathioprine, Ciclosporine, Elthrombopag, Hydroxychloroquine, Immunoglobulines, Infliximab, Méthotrexate, Mycophénolate mofétil, Pyridostigmine, Rituximab, Romiplostim, Ruxolitinib, Tacrolimus, Tocilizumab, Vedolizumab) et un n'avait pas une quantité minimale suffisante (Urokinase). Coût total estimé des modifications au sein du livret : 18 519,48 €.

Discussion / Conclusion : Ce travail a permis l'intégration de 17 médicaments au livret thérapeutique et l'augmentation de la quantité minimale d'un autre, améliorant ainsi la réactivité du centre et réduisant sa dépendance à des structures tierces en situation d'urgence. La méthodologie proposée, fondée sur une coordination interprofessionnelle, est facilement transposable à d'autres établissements et pourra servir de base à l'analyse d'autres classes thérapeutiques à risque, comme les anticorps bi-spécifiques.

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis Cazin, Pharmacien, PU, Faculté de Lille

Directeur : Docteur Frédéric Feutry, Pharmacien, Centre Oscar Lambret

Assesseur(s) : Docteur Julie Demaret, Pharmacien, MCU-PH, Faculté de Lille, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Johana Bene, Pharmacien, PH, CHU de Lille

Docteur Alexandra Forestier, Médecin, Centre Oscar Lambret