

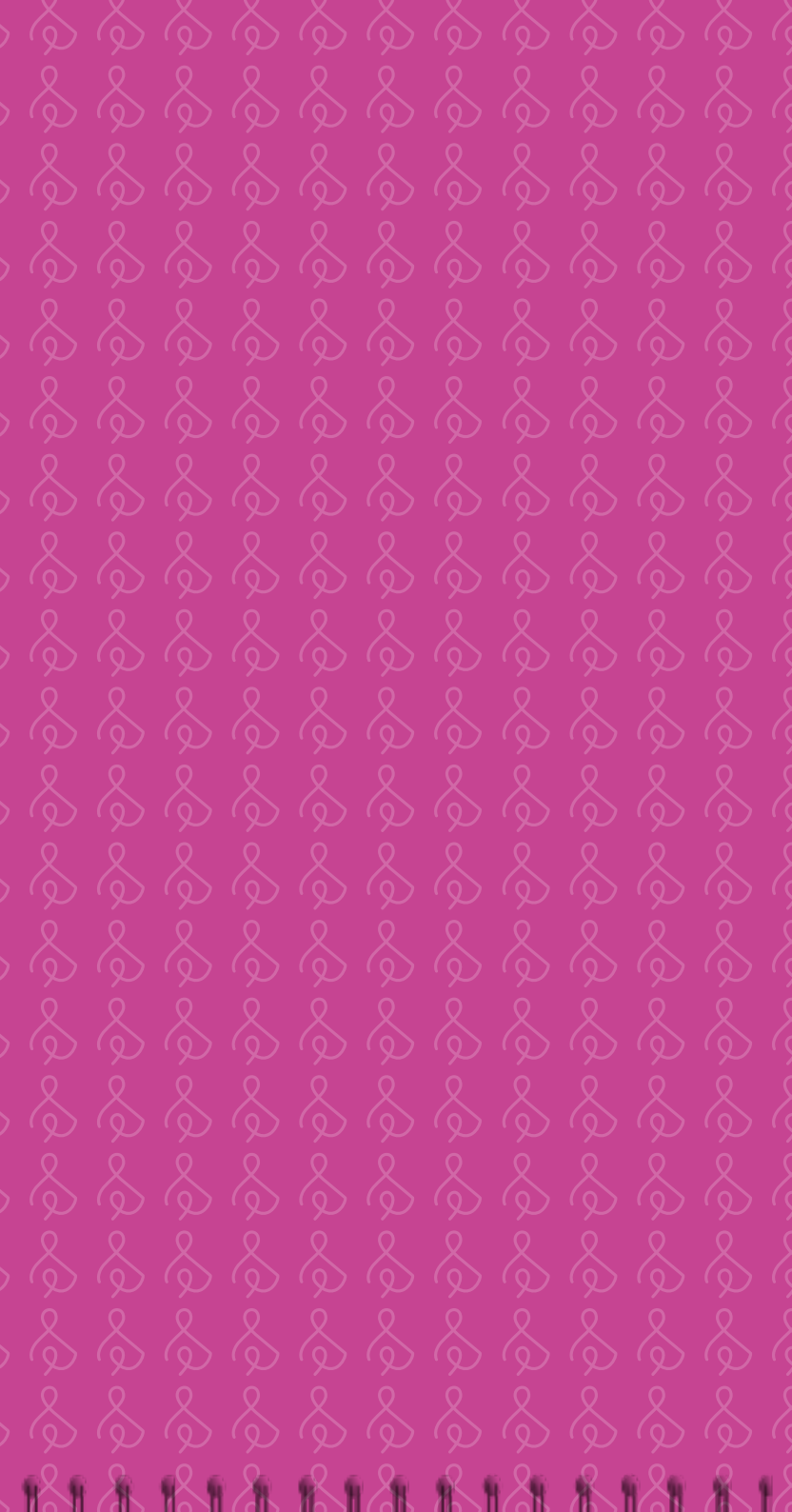
**CANCER DU SEIN
TRIPLE NÉGATIF**
au stade précoce



**ANTICIPER
DÉTECTER
TRAITER**

les toxicités des
traitements
systémiques
en néoadjuvant







PRÉVENIR ET ANTICIPER

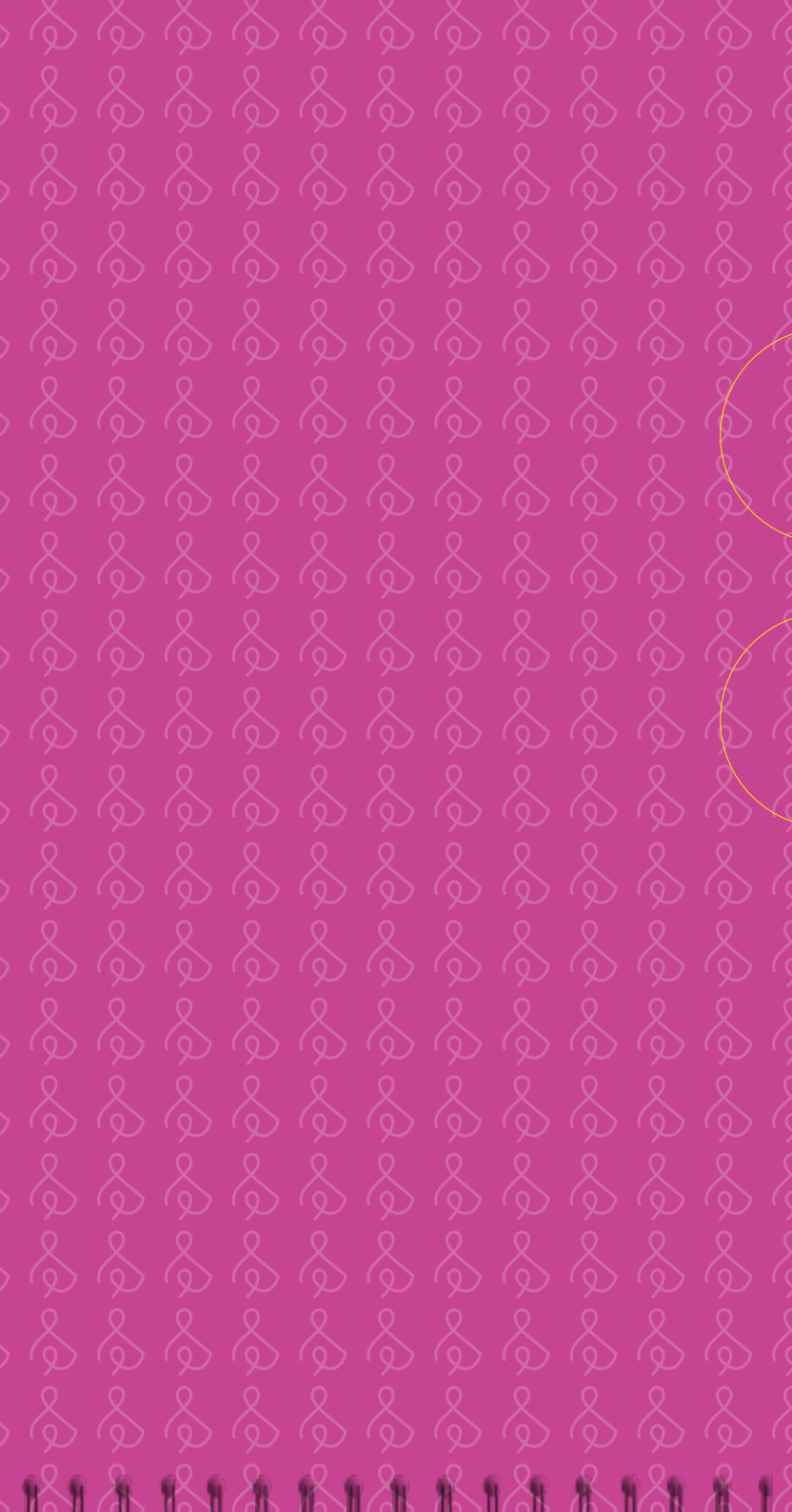
Bilans pré-thérapeutiques

DÉTECTER

Bilans inter-cures

TRAITER

Conduite à tenir en cas d'El



PRÉVENIR ET ANTICIPER

INFORMER pour favoriser une identification et une prise en charge précoces des toxicités ⁽¹⁾



INFORMER

sur les potentielles toxicités liées aux inhibiteurs (ou bloqueurs) de point de contrôle immunitaire (ICB)

- ☐ Patient
- ☐ Aidant/entourage
- ☐ Acteurs du parcours de soins (infirmiers, pharmaciens, médecins généralistes, psychologues...)

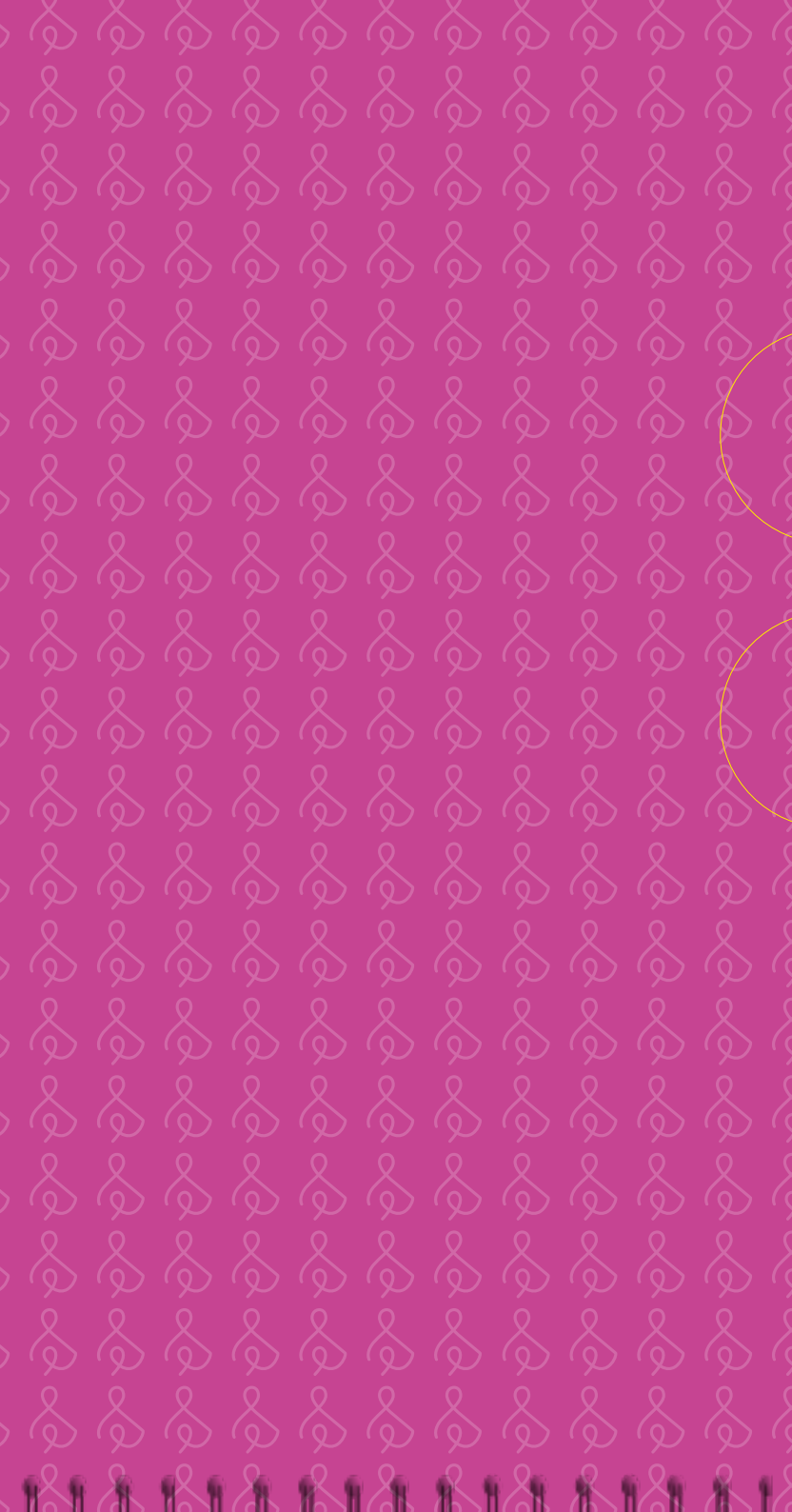
INFORMER

sur la bonne réaction à adopter

Rapporter sans attendre à un membre de l'équipe soignante tout(e) :

- ☐ Symptôme nouveau
- ☐ Symptôme inhabituel
- ☐ Aggravation d'un symptôme préexistant

Ces personnes clés peuvent se trouver en 1^{re} ligne en cas d'effet indésirable et permettre une prise en charge précoce des toxicités. ⁽¹⁾



PRÉVENIR ET ANTICIPER

CONNAÎTRE les principaux effets indésirables liés à la chimiothérapie et à l'immunothérapie



CHIMIOTHÉRAPIE⁽²⁾

État général

- Fatigue
- Alopécie

Troubles neurologiques

- Paresthésies

Troubles endocriniens

- Aménorrhée

Troubles hématologiques

- Leucopénies
- Anémie
- Thrombocytopénie

Troubles digestifs

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements

Troubles musculo-squelettiques

- Arthralgie, arthrite
- Myalgie

Symptômes cutanés

- Syndrome main-pied
- Fragilité ou anomalies des ongles

IMMUNOTHÉRAPIE⁽³⁾

Troubles respiratoires

- Pneumopathie

Troubles endocriniens

- Diabète
- Dysthyroïdie

Troubles hépatiques

- Hépatite

Troubles digestifs

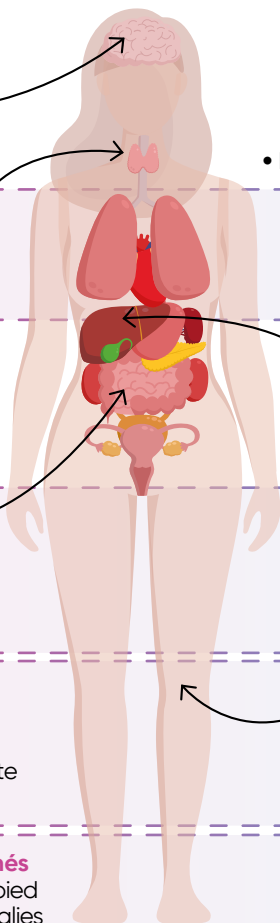
- Diarrhée
- Colite

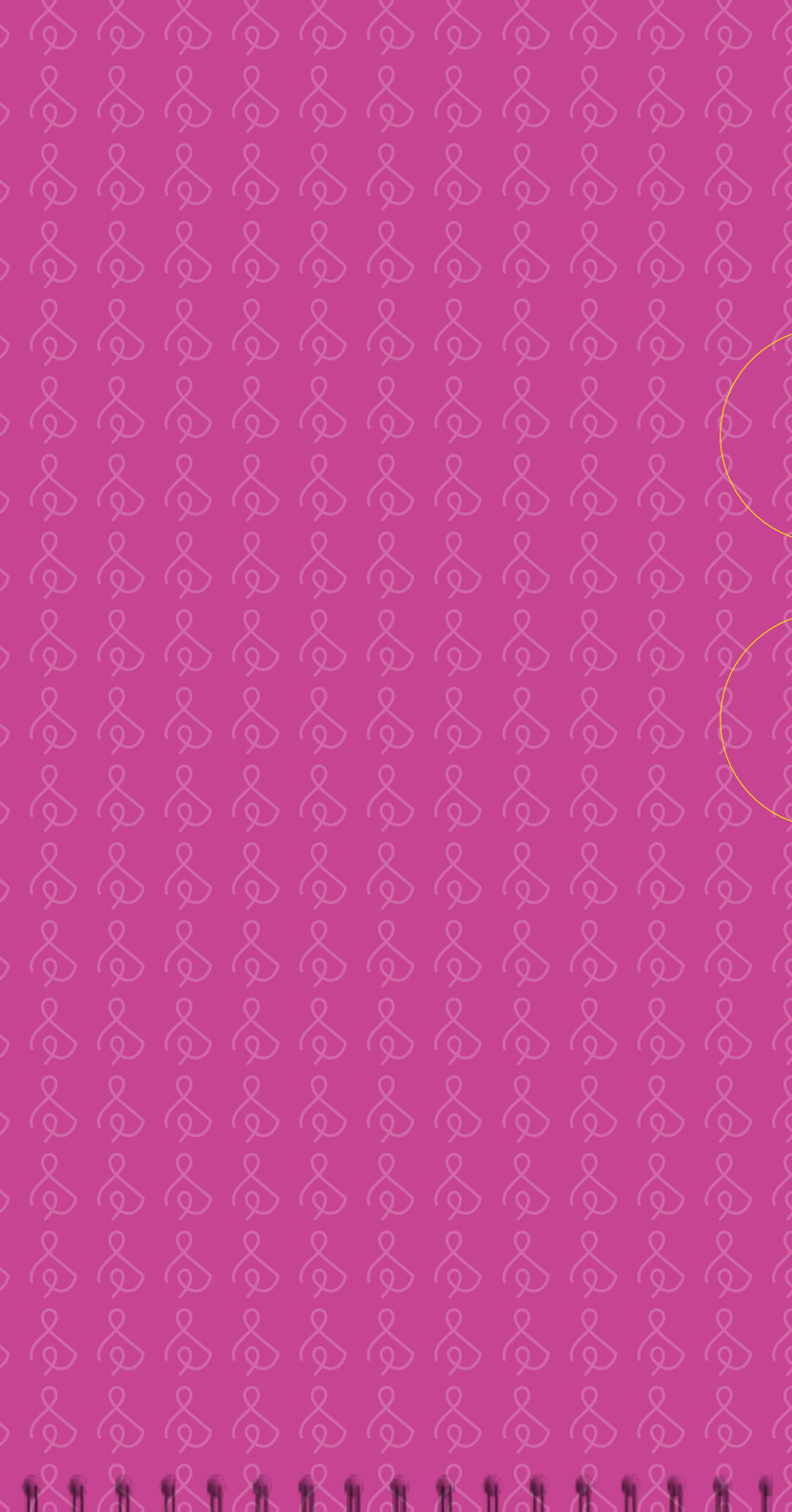
Troubles musculo-squelettiques

- Arthralgie
- Myalgie

Symptômes cutanés

- Rash





PRÉVENIR ET ANTICIPER

RECHERCHER

les facteurs de risque



Il est recommandé de rechercher tout antécédent personnel ou familial qui risquerait de s'aggraver sous traitement ⁽¹⁾

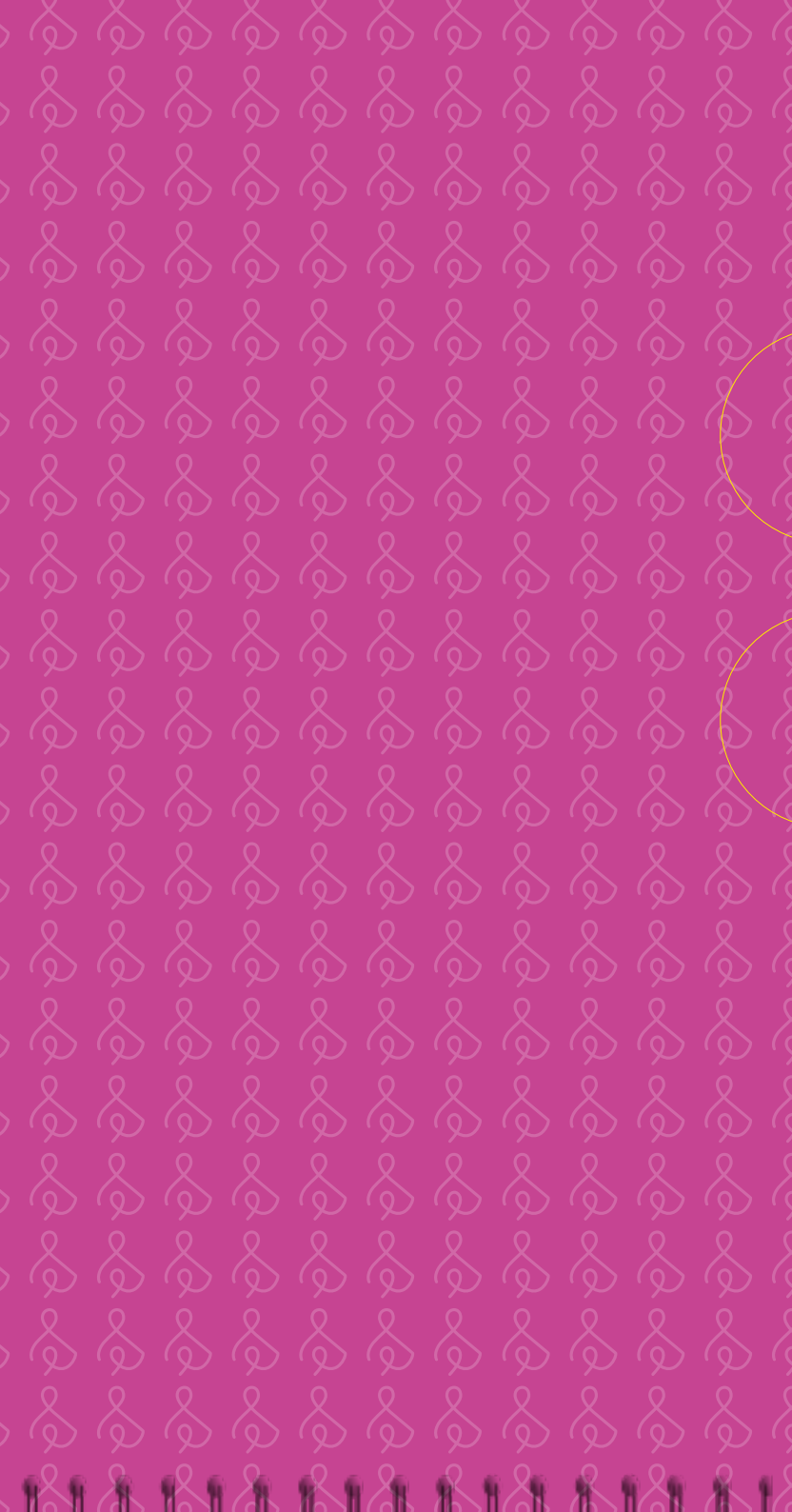
Avant une immunothérapie : ⁽¹⁾

- ☐ Antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, d'infection virale (VIH, VHB, VHC...) ou mycobactérienne chronique (tuberculose)
- ☐ Rhumatismes d'horraire inflammatoire
- ☐ Diarrhées chroniques
- ☐ Psoriasis
- ☐ Troubles endocriniens (diabète, dysthyroïdie)
- ☐ Antécédent de maladie chronique ou de prise de corticoïdes/anti-inflammatoires au long cours qui pourrait s'avérer être une maladie auto-immune

Les antécédents de maladies auto-immunes ou inflammatoires ne contre-indiquent pas systématiquement la mise sous ICB.

Cependant, le rapport bénéfice/risque est à discuter au cas par cas avec le patient. ⁽¹⁾

**Avant une chimiothérapie,
une recherche des contre-indications spécifiques
à l'utilisation de certaines molécules
est à privilégier. ⁽⁴⁾**



PRÉVENIR ET ANTICIPER

RÉALISER

les bilans recommandés
avant l'instauration des traitements



Les bilans pré-thérapeutique, clinique et paraclinique, sont essentiels car ils serviront de référence en cas d'apparition d'un EI. ⁽¹⁾

Bilans biologiques et fonctionnels avant une chimiothérapie ⁽⁵⁾



Rénal

- Fonction rénale
- Calcémie (corrigée)



Hépatique

- Bilan fonctionnel hépatique
- Albuminémie



Hématologique

- Hémogramme
- Hémostase



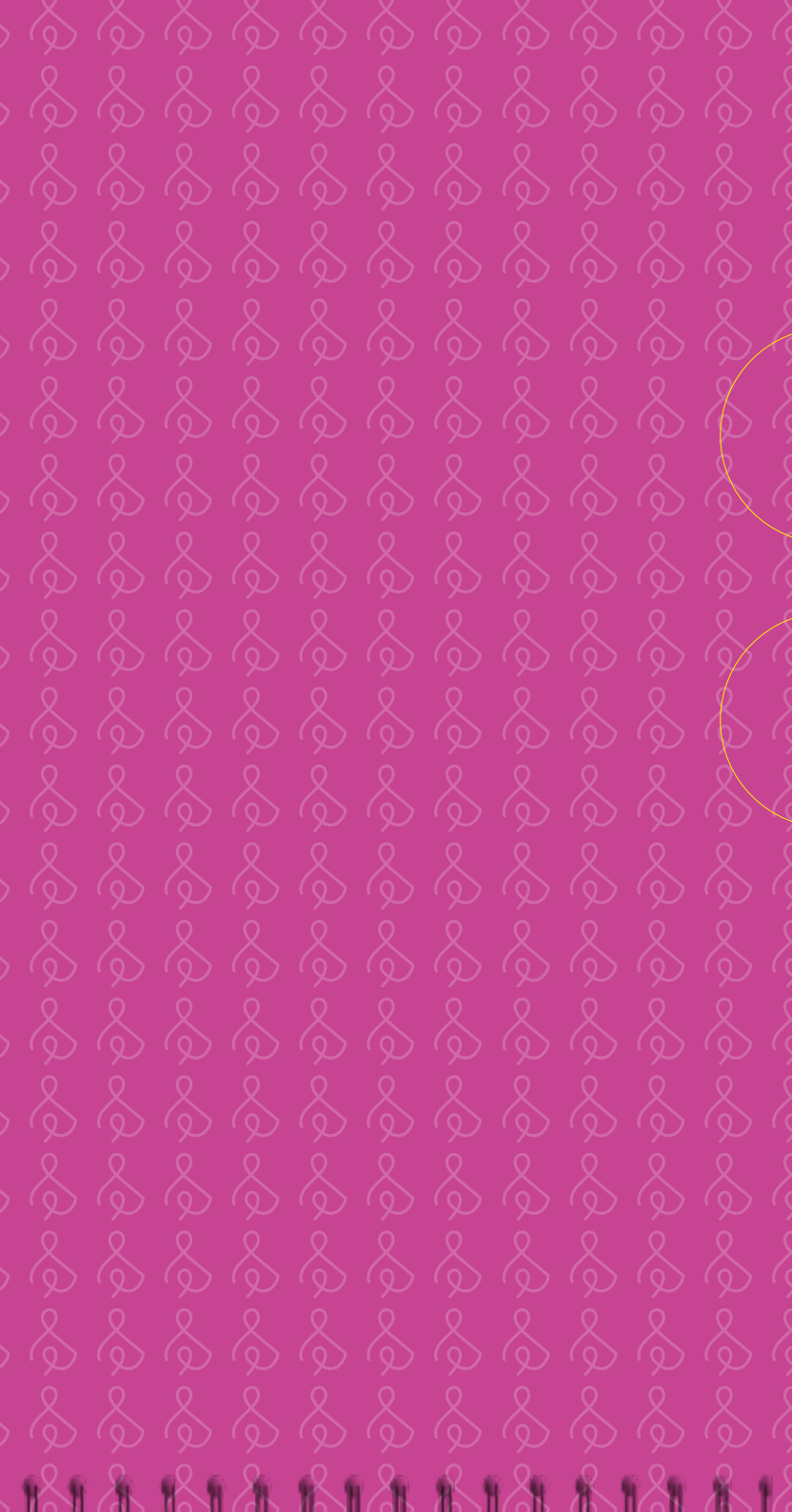
Infectieux

- Sérologies VHB et VHC
- Option : sérologie VIH avec autorisation de la patiente



Autres

- Test β -HCG, si grossesse suspectée
- Si âge ≥ 70 ans, échelle de dépistage G8 et consultation d'oncogériatrie (gériatre) systématique si $G8 \leq 14$



PRÉVENIR ET ANTICIPER

RÉALISER

les bilans recommandés
avant l'instauration des traitements



*Bilans biologiques et fonctionnels avant
un traitement par ICB^(6,7)*



Cardiovasculaire

- FC • PA • ECG • Radiographie du thorax • ETT
- Troponine T et/ou I • CPK • NT-proBNP • Ionogramme
- Glycémie à jeun/HbA1c • Profil lipidique



Rénal

- DFG • Sédimentation urinaire • Protéinurie • Créatininurie
- Calciurie • Natriurie • Ratio protéinurie/créatininurie



Hépatique

- Bilirubine sérique totale • ASAT • ALAT • γ GT • PAL
- Amylase • Lipase



Immunologique

- CRP sérique • VS • Ferritine



Hématologique

- NFS • Fibrinogène



Infectieux

- VIH • VHB • VHC • VHE



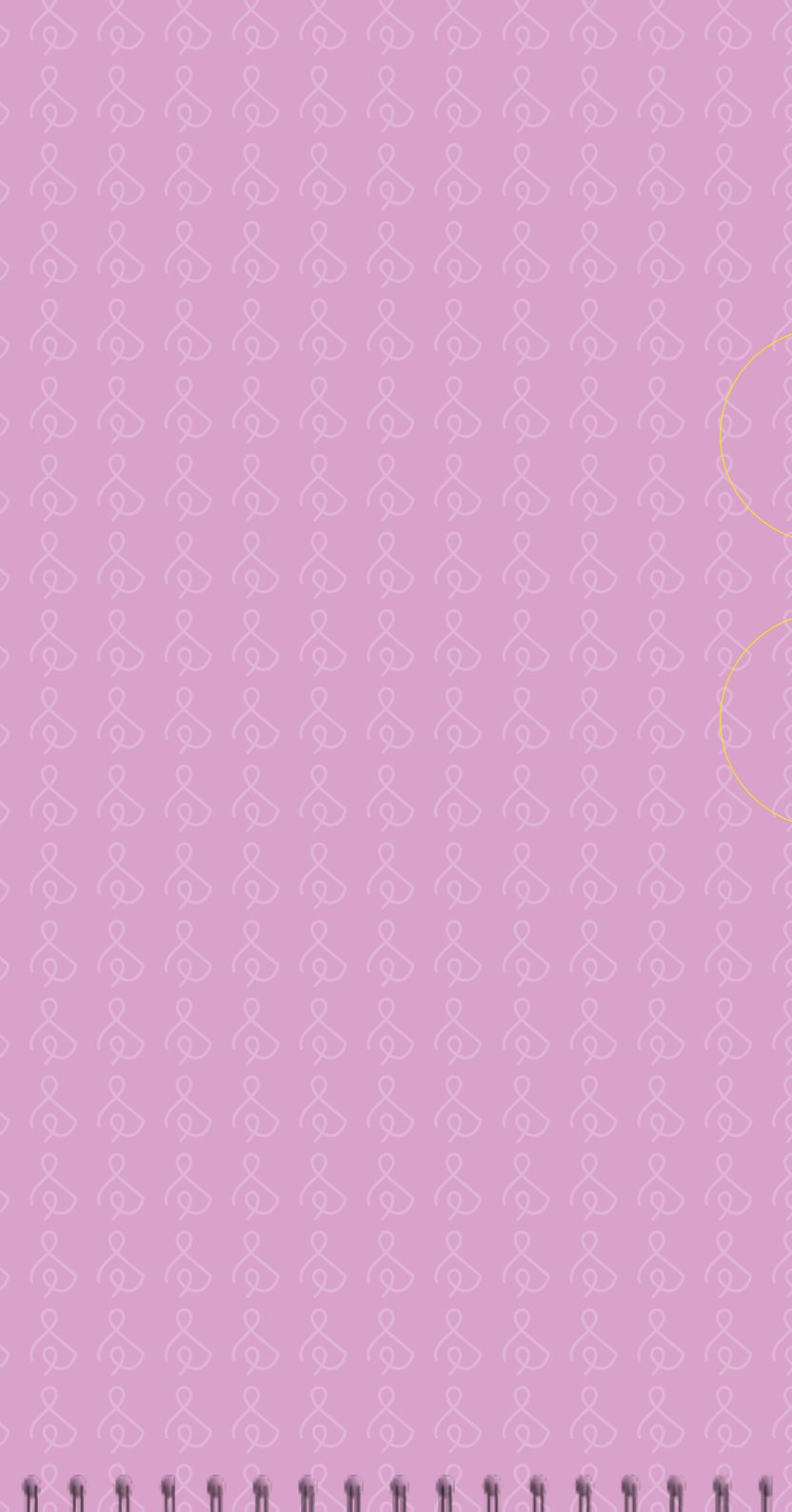
Pulmonaire

- SpO₂ • EFR



Endocrinien

- Glycémie à jeun • TSH • T4L • Cortisolémie



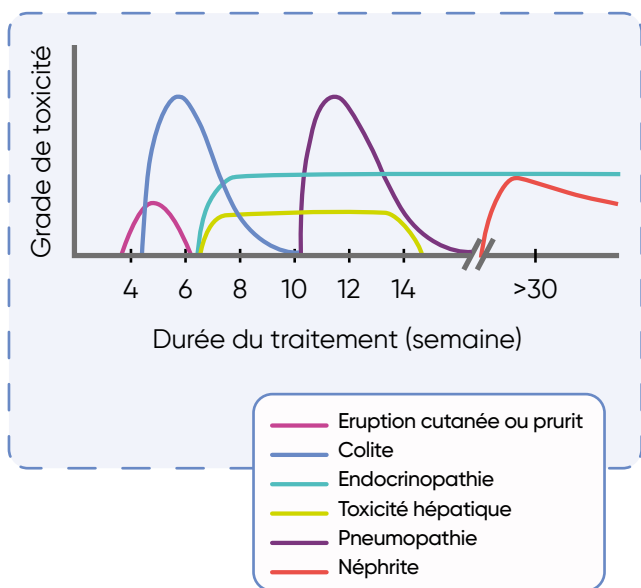
DÉTECTER

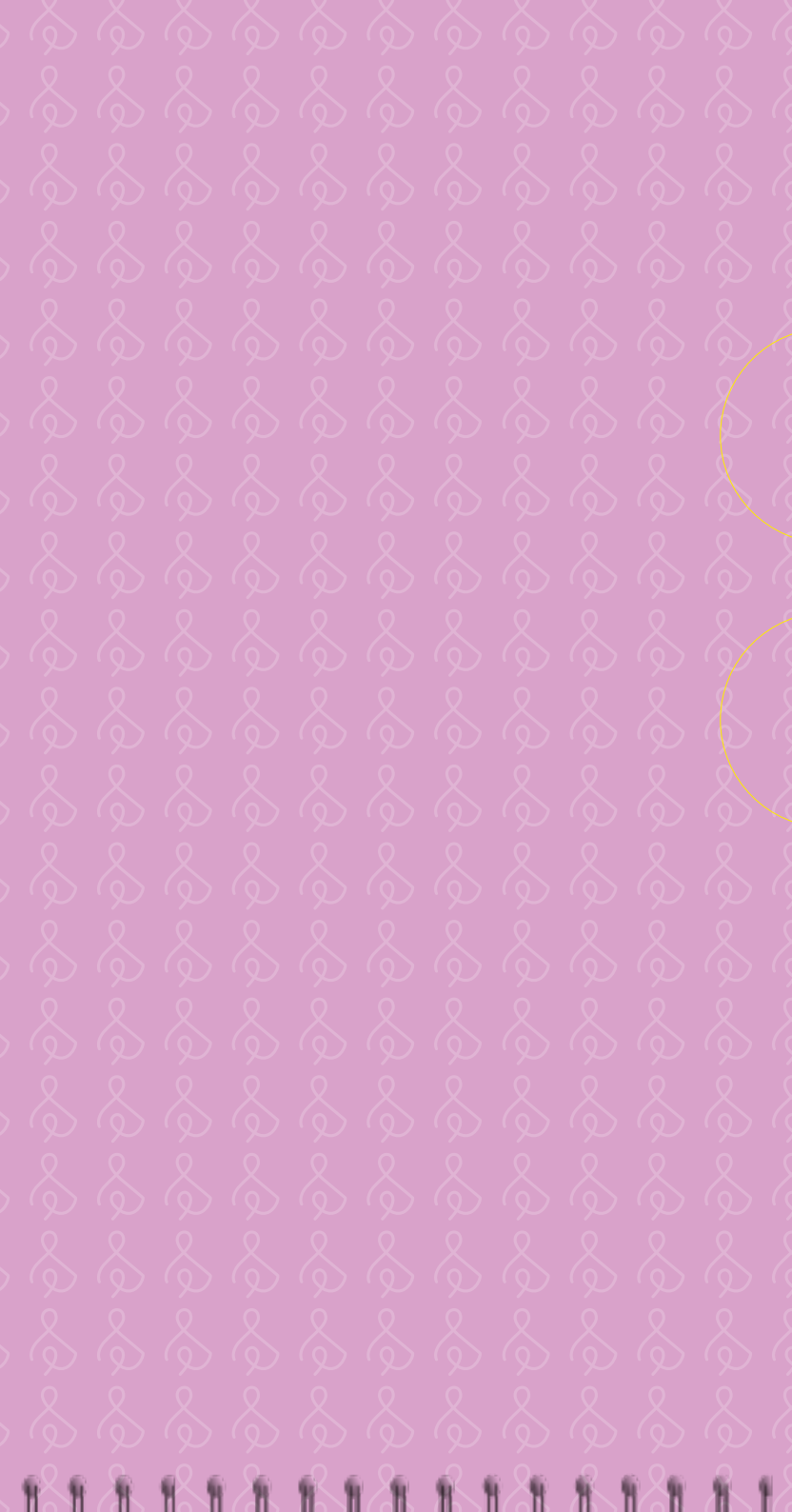
PRENDRE EN COMPTE

la cinétique d'apparition
des différents EI



Dans les immunothérapies du cancer du sein, la plupart des EI apparaissent durant les 6 premiers mois de traitement. Cependant, la cinétique et la sévérité de ces EI sont variables en fonction de l'organe ou du système concerné :⁽⁸⁾





DÉTECTER

RECONNAÎTRE

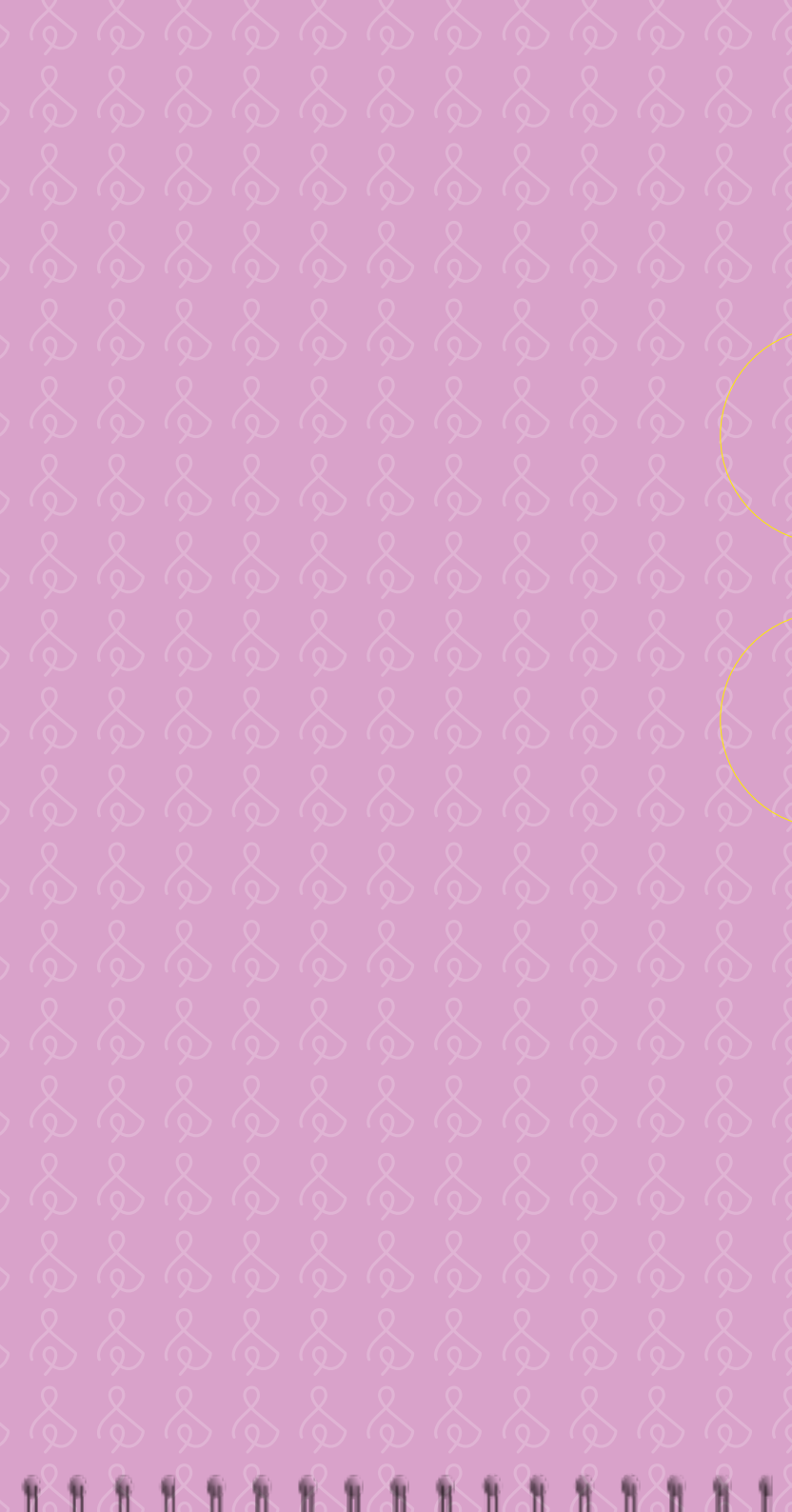


les symptômes pouvant être liés à une toxicité de l'immunothérapie ⁽⁹⁾

Une reconnaissance et une intervention **précoces** sont la clé du succès de la prise en charge des toxicités liées aux ICB.

Face à des symptômes parfois **peu spécifiques**, une vigilance particulière pourra être apportée aux tableaux cliniques suivants ⁽⁹⁾

SYMPTÔME PRINCIPAL	SYMPTÔMES ASSOCIÉS	TOXICITÉ POTENTIELLE
Modification du transit intestinal	• Diarrhée aqueuse • Selles hémorragiques • Selles muqueuses • Crampes abdominales • Douleurs abdominales sévères	<i>Colite</i>
Toux	• Toux sèche + souffle court	<i>Pneumopathie</i>
Céphalées	• Fatigue • Symptômes oculaires • Nausées	<i>Hypophysite</i>
	• Nuque raide • Photophobie • Nausées • Fièvre	<i>Méningite</i>
	• Fièvre • Fatigue • Confusion • Changement d'humeur • Troubles de la mémoire • Nuque raide	<i>Encéphalite</i>
Nausées	• Douleur abdominale • Ballonnement	<i>Pancréatite</i>
	• Survenue pendant la perfusion + fièvre, frissons, hypertension, hypotension, transpiration, myalgie, toux, souffle court	<i>Réaction liée à la perfusion</i>



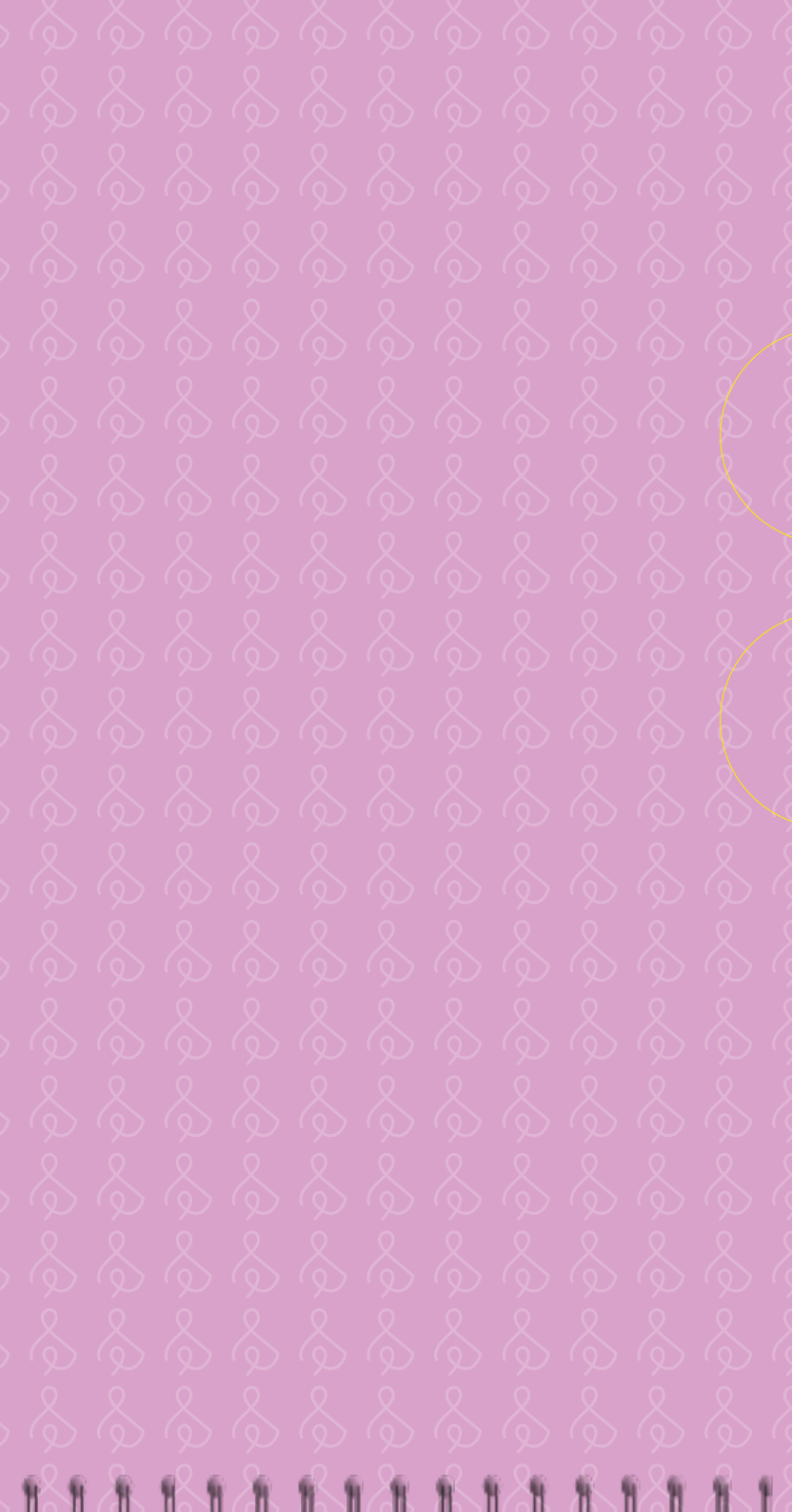
DÉTECTER

RECONNAÎTRE

les symptômes pouvant être liés à une toxicité de l'immunothérapie ⁽⁹⁾



SYMPTÔME PRINCIPAL	SYMPTÔMES ASSOCIÉS	TOXICITÉ POTENTIELLE
Eruption cutanée	• Démangeaisons	<i>Toxicité cutanée</i>
	• Œdème • Suintement • Papulation • Ecorchure superficielle • Lichénification	<i>Dermatose bulleuse</i>
Fatigue	+/- Variation de poids +/- Nausées	<i>Troubles thyroïdiens Hypophysite Insuffisance surrénale</i>
	• Tachycardie • Palpitation • Augmentation de la fréquence des selles	<i>Hyperthyroïdie</i>
	• Nausées • Douleur thoracique • Souffle court • Arythmies	<i>Myocardite</i>
Douleurs musculaires ou articulaires		<i>Toxicité musculo-squelettique</i>
	• Fatigue • Douleur thoracique • Souffle court	<i>Myocardite Myosite (peuvent être simultanées)</i>
Faiblesse musculaire		<i>Toxicité neurologique</i>
	Modifications de la vision	<i>Myasthénie acquise (peut être associée à myosite et myocardite)</i>
Perte de poids	Nausées	<i>Toxicité hépatique Toxicité endocrinienne</i>



DÉTECTER

RÉALISER

les bilans recommandés
pendant le traitement



*Pendant une chimiothérapie
(néo)adjuvante⁽⁵⁾*



Hématologique

- NFS
- Plaquettes



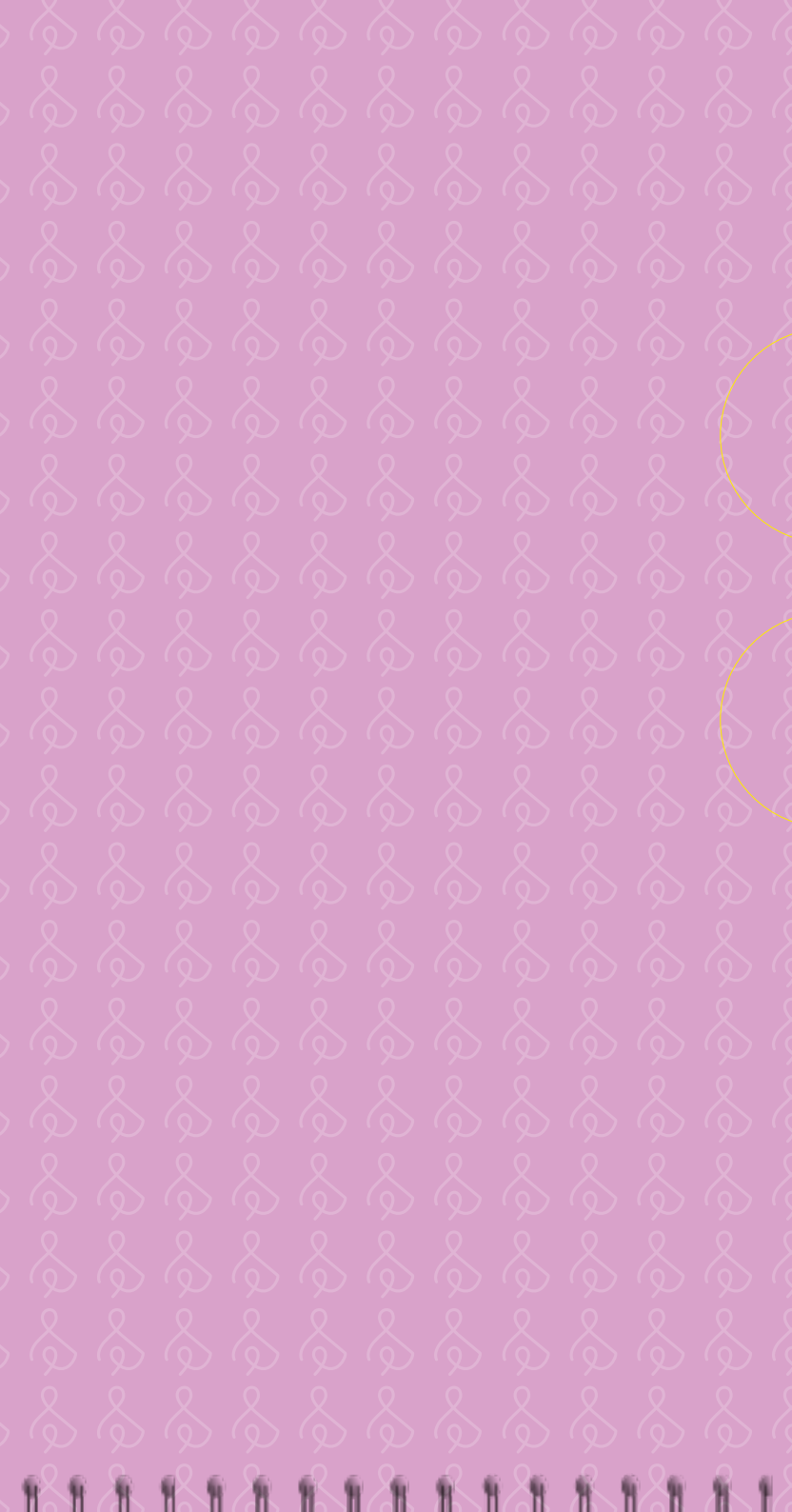
Hépatique

- Bilan fonctionnel hépatique
- Bilirubine



Rénal

- Créatininémie (DFG)



DÉTECTER

RÉALISER

les bilans recommandés
pendant le traitement



À chaque cycle d'immunothérapie : ^(6,7)



Cardiaque

• Troponine T et I • CPK • NT-proBNP • ECG



Rénal

• DFG • Sédimentation urinaire



Hépatique

• ASAT • ALAT • γ GT • PAL • Amylase • Lipase



Immunologique

• CRP sérique • VS • Ferritine



Hématologique

• NFS • Fibrinogène



Endocrinien

• Glycémie à jeun • TSH • T4L (toutes les 4-6 semaines)



TRAITER

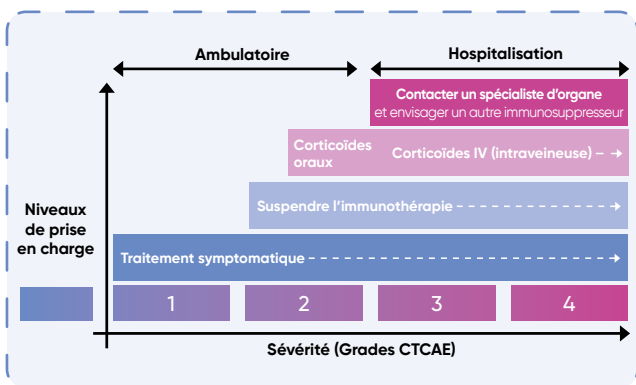


Principes généraux de prise en charge des EI liés à l'immunité

Lorsqu'un EI est diagnostiqué, plusieurs éléments doivent être discutés⁽¹⁾

- Information du patient sur les éléments de surveillance
- Traitement symptomatique
- Suspension ou arrêt des ICB
- Mise en place d'une corticothérapie
- Recours à un avis spécialisé

De façon générale, la prise en charge des EI liés aux ICB est dépendante de leur sévérité⁽¹⁾

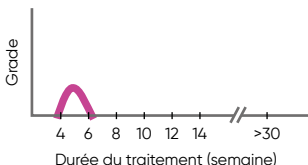


Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des EI cutanés⁽¹⁰⁾



Incidence : > 50 % des patients

(EI les plus fréquents)

Présentation clinique

- Rash maculo-papulaire non spécifique (le plus fréquent)
- Réactions lichénoïdes
- Psoriasis
- Dermatoses bulleuses

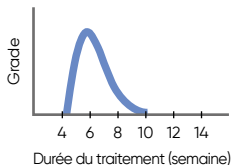
GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Lésions < 10% de surface corporelle avec ou sans symptômes	E xamen physique E xclure les autres causes (maladie virale, autres traitements)	C ontinuer les ICB D ermocorticoïdes (légers à modérés) A ntihistaminique oral si prurit E mollient topique E viter soleil et irritants cutanés
Grade 2 : Lésions 10–30% de surface corporelle +/- symptômes + limitation de la vie quotidienne, ou > 30% de surface corporelle +/- symptômes légers, sans impact sur la vie quotidienne	I dem grade 1 E nvisager l'avis d'un dermatologue + biopsie de peau	E nvisager suspension des ICB et initier dermocorticoïdes (modérés à forts) E mollient topique A ntihistaminique oral si prurit S i réfractaire : corticothérapie, arrêt progressif > 4 semaines R eprendre les ICB quand retour au grade 1 et corticothérapie légère
Grade 3 : Lésions > 30% de surface corporelle ou symptômes sévères, impactant la vie quotidienne	I dem grade 1 A vis dermatologue E nvisager une biopsie au trépan + photographies cliniques	S uspendre les ICB et initier dermocorticoïdes (forts) E mollient topique A ntihistaminique oral si prurit S i réfractaire : initier corticothérapie IV, arrêt progressif > 4 semaines R eprendre les ICB quand retour au grade 1 et corticothérapie légère
Grade 4 : Conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente nécessaire	I dem grade 1 A vis dermatologue B iopsie au trépan P hotoscannages cliniques	A rrêt définitif des ICB H ospitalisation E xclure autres complications systémiques I nitier corticothérapie IV, arrêt progressif > 4 semaines quand réaction contrôlée E nvisager traitement supplémentaire si réfractaire aux dermocorticoïdes

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El gastro-intestinaux⁽¹⁰⁾



Présentation clinique et incidence

- Diarrhées : **10 %**
- Colites : **1 %**

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Augmentation < 4 selles/jour	Surveillance clinique d'une aggravation	C ontinuer les ICB P rise en charge symptomatique : régime pauvre en fibres, antidiarrhéique, antispasmodique
Grade 2 : Augmentation de 4-6 selles/jour Ou 15 jours d'échec de prise en charge grade 1	A nalyse des selles : entéropathogènes, toxine <i>C. difficile</i> , calprotectine, lactoferrine P CR sur sang : CMV, NFS, CRP sérique et électrolytes I GRA, sérologie VHA, VHB, VHC, VHE, VIH E ndoscopie	S uspendre les ICB P rise en charge symptomatique C orticothérapie orale
Grade 3 : Augmentation ≥ 7 selles/jour Grade 4 : Conséquences menaçant la survie ou diarrhée de tout grade + hématochézies, douleur abdominale, selles muqueuses, déshydratation ou fièvre Ou 5-7 jours d'échec grade 2 + sévérité endoscopique*	I dem grade 2 E nvisager fortement une surveillance hospitalière R épéter surveillance endoscopique et/ou calprotectine fécale	S uspendre les ICB C orticothérapie IV E valuer la réponse à 3-5 jours S i réponse à la corticothérapie IV, passer à une corticothérapie orale
Grades 2-4 répondant à la corticothérapie • Décroissance corticothérapie sur 4-8 semaines • Dès rémission, discuter la reprise des ICB (rapport bénéfices oncologiques/risques de réapparition El gastro-intestinaux) • Si rechute, envisager immunosuppresseurs Grades 2-4 réfractaires à la corticothérapie • Immunosuppresseurs • Si pas de réponse, envisager escalade de la thérapie immunosuppressive, transplantation de microbiote fécal, photophérèse extracorporelle, colectomie et répéter recherche infections bactériennes et/ou virales		

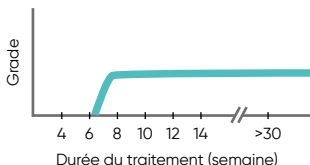
* En cas de colite extensive et d'ulcération, ou d'un niveau élevé de calprotectine fécale (> 400 µg/mg) si coloscopie non disponible.

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des EI thyroïdiens⁽¹⁰⁾



Présentation clinique et incidence

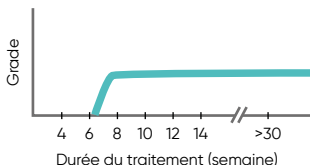
- Hypothyroïdie : **6-9 %**
- Hyperthyroïdie : **≤ 2-5 %**

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR		
Grade 1 : Asymptomatique	Bilan endocrinien initial : TSH, T4L, T3, TFT Des valeurs initiales anormales ne contre-indiquent pas les ICB Avis endocrinologue si nécessaire Surveillance pendant le traitement : - TFT à chaque cycle les 3 premiers mois et tous les seconds cycles après (si schéma à 2 fois /semaine) - Cortisol si indiqué par symptômes et/ou chute de la TSH	TSH élevée	T4L normale	Si asymptomatique, répéter au prochain cycle Si symptomatique, envisager la thyroxine si TSH>10 mUI/L
Grade 2 : Symptomatique, traitement requis			T4L faible	Si asymptomatique, répéter au prochain cycle Si symptomatique, initier la thyroxine
		TSH normale	T4L élevée	Répéter Si toujours anormal, avis endocrinologue
			T4L faible	Si asymptomatique, répéter au prochain cycle et vérifier le cortisol à 8h (recherche hypopituitarisme)
Grade 3 : Sévère		TSH faible	T4L élevée	Si asymptomatique, répéter au prochain cycle Si symptômes d'hyperthyroïdie : bêta-bloquant, dosage Ac anti-thyroïdiens et scintigraphie
Grade 4 : Pronostic vital engagé	T4L faible		Vérifier le cortisol à 8h (recherche hypopituitarisme)	





Prise en charge de l'hypophysite⁽¹⁰⁾



Incidence : 1%

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Symptômes vagues (légère fatigue, anorexie), sans céphalées Ou pas de symptôme	Évaluation axe HHS pour confirmer le diagnostic, prévenir le patient de consulter en urgence s'il ne se sent pas bien entre-temps Protocole d'IRM hypophysaire Avis endocrinologue	Continuer les ICB + hormonothérapie substitutive appropriée Remplacer cortisol et/ou thyroxine
Grade 2 : Symptômes modérés (céphalées sans troubles visuels)	Évaluation axe HHS Protocole d'IRM hypophysaire (exclusion métastases cérébrales), Évaluation du champ visuel Avis endocrinologue Surveiller TFT	Suspendre les ICB Corticothérapie orale après prélèvement pour évaluer l'axe HHS Si pas d'amélioration sous 48h, traiter comme une forme sévère avec corticothérapie IV Décroissance corticothérapie sur 1-2 semaines en fonction des symptômes Ne pas stopper la corticothérapie
Grades 1-2 : Fatigue ou trouble de l'humeur mais stabilité hémodynamique, pas de déséquilibre électrolytique	Évaluation axe HHS Protocole d'IRM hypophysaire si céphalées (exclusion métastases cérébrales), Évaluation du champ visuel Avis endocrinologue Surveiller TFT	Continuer les ICB + hormonothérapie substitutive appropriée Remplacer cortisol et/ou thyroxine
Grades 3-4 : Symptômes sévères liés à une augmentation du volume hypophysaire (céphalées sévères, troubles visuels ou insuffisance surrénale sévère, hypotension, déséquilibre électrolytique sévère)	Évaluation axe HHS Protocole d'IRM hypophysaire (exclusion métastases cérébrales), Envisager évaluation du champ visuel Avis endocrinologue Surveiller TFT	Suspendre les ICB Initier corticothérapie IV après prélèvement pour évaluer l'axe HHS Analgesie si céphalées Décroissance corticothérapie sur 2-4 semaines en fonction des symptômes Ne pas stopper la corticothérapie

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El hépatiques⁽¹⁰⁾



Incidence : 5-10 %

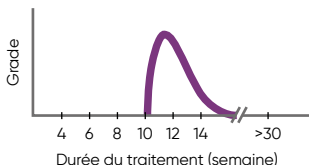
GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : ASAT ou ALAT > 1-3 x LSN	Surveiller enzymes hépatiques toutes les 1-2 semaines	Continuer les ICB
Grade 2 : ASAT ou ALAT 3-5 x LSN	Bilan hépatique, TP et albumine 2x/j Vérifier antécédents médicaux + alcool Sérologie VHB, VHC et VHE (voire VHA), PCR, ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI et bilan martial Envisager imagerie pour métastases et/ou thrombus	Suspendre les ICB Éviter substances hépatotoxiques Si élévation ALAT et/ou ASAT quand réévaluation, initier corticothérapie orale Dès amélioration, reprendre les ICB après décroissance corticothérapie Si pas d'amélioration, augmenter corticothérapie orale et stopper les ICB
Grade 3 : ASAT ou ALAT 5-20 x LSN	Bilans idem grade 2 Bilans hépatiques quotidiens, TP et albumine quotidiens Échographie, scanner ou IRM hépatique Envisager hospitalisation et consultation précoce avec hépatologue Envisager biopsie hépatique	Arrêter les ICB Si ALAT et/ou ASAT < 400 U/l avec bilirubine, TP et albumine normales : corticothérapie orale Si ALAT et/ou ASAT > 400 U/l ou élévation bilirubine/TP/faible albumine : corticothérapie IV
Grade 4 : ASAT ou ALAT > 20 x LSN	Idem grade 3	Arrêter les ICB Corticothérapie IV
Amélioration : décroissance corticothérapie et reprise des ICB Aggravation : - Si corticothérapie orale, passer en IV - Si corticothérapie IV, envisager immunosuppresseurs		

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El pulmonaires⁽¹⁰⁾



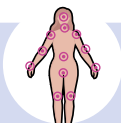
Présentation clinique et incidence

- Pneumopathies interstitielles (4 %)

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Asymptomatique, restreint à 1 lobe ou < 25% du parenchyme pulmonaire	Évaluation initiale : Scanner thoracique (envisager répétition si aggravation) Saturation pulsée Tests sanguins (NFS, urée, électrolytes, bilan hépatique, TFT, Ca, VS, CRP) Envisager ECBC, tests d'infections virales, opportunistes ou spécifiques (<i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i>), en fonction du contexte clinique	Envisager de suspendre les ICB en fonction du tableau clinique Surveiller symptômes tous les 2-3 jours Si aggravation des symptômes, traiter comme grade 2 ou 3-4
Grade 2 : Nouveaux symptômes ou aggravation Dyspnée, souffle court, toux, douleur thoracique, augmentation du besoin en oxygène	Surveillance quotidienne des symptômes à domicile Scanner thoracique avec produit de contraste Envisager recherche infectieuse : ECBC, sang et urine Bronchoscopie avec LBA pour exclure infection ou infiltration tumorale Évaluation idem grade 1 + radio du thorax hebdomadaire, bilans sanguin et hépatique et DLCO	Suspendre les ICB Initier antibiothérapie si suspicion d'infection (fièvre, CRP, numération neutrophiles) Sans signe d'infection ou sans amélioration sous 48h d'antibiothérapie, ajouter corticothérapie orale Envisager prophylaxie pneumocystose selon tableau clinique Sans amélioration sous 48h de corticothérapie, traiter comme grade 3
Grades 3 ou 4 : Nouveaux symptômes sévères Apparition ou aggravation d'une hypoxie Pronostic vital engagé Difficultés à respirer, SDRA	Hospitalisation Évaluation idem grade 1 TDM et EFR +/- bronchoscopie et LBA en fonction des symptômes	Arrêter les ICB Corticothérapie IV Antibiothérapie probabiliste Discuter escalade thérapeutique et ventilation Sans amélioration sous 48h : immunosuppresseurs +/- IVIg, continuer corticothérapie Après résolution : décroissance corticothérapie

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El rhumatologiques⁽¹⁰⁾

Incidence : 10 %

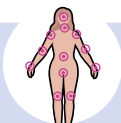
Présentation clinique

- Arthralgie
- Myalgie
- Arthrite
- Polymyalgie rhumatismale (PMR)

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Douleur légère, raideur ou faiblesse articulaire	D ocumenter inflammation articulaire ou musculaire : gonflement articulaire, VS, CRP, taux de CK, radio et échographie articulaire, analyse du liquide synovial si possible E nvisager tests sanguins d'auto-immunité dont ANA, FR, anti-CCP E nvisager test HLA-B27 si rachis touché	C ontinuer les ICB D émarrer analgésiques et/ou AINS A vis rhumatologue si pas d'amélioration de l'arthralgie
Grade 2 : Douleur modérée, raideur et/ou faiblesse articulaire limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	A vis rhumatologue I dem grade 1 S i pas de réponse au traitement, envisager imagerie (écho, IRM, scanner) de l'arthrite réfractaire et suspicion de lésions métastatiques ou arthrite septique E nvisager ANCA et PET scan pour PMR	Arthralgie - Idem grade 1 Arthrite inflammatoire – PMR - Continuer les ICB - Démarrer corticothérapie et envisager une augmentation de dosage si pas d'amélioration - Envisager une corticothérapie intra-articulaire si mono ou oligo-arthrite - Réponse : décroissance progressive corticothérapie - Pas de réponse : envisager ARMM (envisager immunosuppresseur si pas d'amélioration clinique) Myosite - Suspendre les ICB - Démarrer corticothérapie - Réponse : décroissance progressive corticothérapie - Pas de réponse : envisager antimétabolites, immunosuppresseurs

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El rhumatologiques (suite) ⁽¹⁰⁾

Incidence : 10 %

Présentation clinique

- Arthralgie
- Myalgie
- Arthrite
- Polymyalgie rhumatismale (PMR)

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 3 : Douleur sévère, raideur et/ou faiblesse articulaire limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	Avis rhumatologue Idem grades 1 et 2	Arthrite inflammatoire – PMR - Idem grade 2 + suspendre les ICB Myosite - Suspendre les ICB - Envisager hospitalisation et démarrer corticothérapie orale + pulse IV +/- IVIg +/- plasmaphérèse si pronostic vital engagé - Traitement réponse ou non réponse idem grade 2
Grade 4 : Conséquences menaçant la survie	Avis rhumatologue Idem grades 1 et 2	Arthrite inflammatoire – PMR - Suspendre les ICB + envisager immunosuppresseurs Myosite - Idem grade 3

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Apparition après
6 à 13 semaines
de traitement

Prise en charge des
El neuro (musculaires)⁽¹⁰⁾

Incidence : 1-5 %

Présentation clinique

- SNC : encéphalite et méningite aseptique
- SNP : polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, neuropathies des nerfs crâniens, syndrome myasthénique, myosite

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Symptômes légers	Surveillance clinique incluant : - Évaluations régulières de la déglutition et de la respiration - Taux de CK	Veille attentive Continuer les ICB (si grade 1 confirmé)
Grade 2 : Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Idem grade 1 Évaluation pluridisciplinaire	Suspendre les ICB Initier corticothérapie orale
Grades 3-4 : Symptômes sévères limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	Hospitalisation Bilan neurologique quotidien Évaluation pluridisciplinaire	Suspendre les ICB Initier corticothérapie IV ou orale Symptômes résiduels déterminent les suites de la prise en charge
IVIg et/ou plasmaphérèse si : - Progression rapide avec symptômes bulbares et/ou respiratoires et/ou myocardite - Symptômes bulbares persistants - Pas de réponse à la corticothérapie dans les 7-14 j Pronostic vital engagé : ↑ corticothérapie. Si pas de réponse, envisager immunosuppression (stratégie d'escalade)		Amélioration Pas de bénéfice Après stabilisation Reprise corticothérapie Décroissance corticothérapie Aggravation/rechute
Reprise des ICB uniquement si : - Disparition ou stabilisation des symptômes, corticothérapie arrêtée ou de faible niveau depuis 4-8 semaines - Conviction d'une réponse initiale aux ICB avant apparition d'un El de grade 1-2 <i>Plus l'El initial est sévère plus le suivi du patient doit être étroit</i>		↑ corticothérapie IV ou orale Si symptôme bulbaire ou respiratoire sévère traiter avec IVIg et/ou plasmaphérèse et envisager : - Décroissance longue de la corticothérapie (≤ 6 mois) - Immunosuppresseurs

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Apparition lors des
4 premiers cycles
de traitement

Prise en charge des
El cardiovasculaires ^(7,10)

Incidence : $\leq 5\%$

Présentation clinique

- Myocardite ● Péricardite ● Vascularite
- Troubles de la conduction cardiaque

SYMPTÔMES ET TABLEAU CLINIQUE	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Suspicion de myocardite : D ouleur thoracique récente, palpitations, dyspnée, syncope ou présyncope ou œdème des membres inférieurs E xclure syndrome coronarien aigu si douleur thoracique, troponine cardiaque élevée et antécédents de maladie coronaire ou facteurs de risque CV → angiographie ou angioscanner coronaire	T roponine cardiaque E CG E chographie I RM cardiaque avec cartographie T1 et T2, T2 STIR et produit de contraste en phase tardive ou biopsie endomyocardique S urveillance ECG continue pour détecter l'apparition d'un bloc cardiaque ou d'une tachyarythmie S i instabilité clinique (insuffisance cardiaque, bloc cardiaque complet, arythmie ventriculaire) envisager angiographie coronaire en urgence et biopsie endomyocardique	P rendre en charge les complications cardiovasculaires selon les recommandations de cardiologie S uspension des ICB recommandée jusqu'à la confirmation du diagnostic C orticothérapie IV

Myocardite simple R éduction du pic de troponine $> 50\%$ dans les 24-72h P as d'insuffisance cardiaque, de bloc cardiaque complet ou d'arythmie ventriculaire à la fin du 3 ^e jour	Myocardite complexe R ésistant à la corticothérapie : augmentation de la troponine ou réduction du pic $< 50\%$ dans les 24-72h I nstabilité hémodynamique : insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, bloc cardiaque complet ou tachyarythmie ventriculaire
---	---

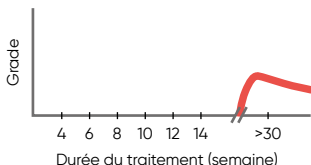
A rrêt des ICB P assage à une corticothérapie orale avec décroissance si patient stable E CG hebdomadaire et surveillance troponine pendant la décroissance A vis pluridisciplinaire avec oncologue et cardio-oncologue avant reprise des ICB	A rrêt des ICB C ontinuer corticothérapie IV A jouter immunosuppresseur de seconde ligne T raitement continu des complications cardiaques E nvisager dispositif d'assistance circulatoire mécanique si choc cardiogénique conduisant vers bloc cardiaque complet B êta-bloquants pour tachyarythmie
--	--

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El rénaux⁽¹⁰⁾



Incidence : 2-7 %

Présentation clinique

- Néphrite interstitielle aiguë
- Glomérulonéphrite
- Nécrose tubulaire aiguë

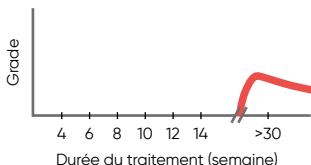
GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 1 : Créatinine > 1-1,5 x LNS KDIGO stade 1 : Augmentation SCr > 0,3 mg/dl en 48h ou 1,5-1,9 x valeur initiale	Éviter substances néphrotoxiques V érifier statut hydrique, traitements, test urinaire et culture si symptômes d'infection B andelette urinaire et envoi pour analyse protéique U PCR S i suspicion d'obstruction : échographie rénale +/- doppler pour exclure une obstruction ou un caillot	C ontinuer les ICB T ester créatinine toutes les semaines S uspendre traitements néphrotoxiques S i aggravation, traiter comme grade 2
Grade 2 : Créatinine > 1,5-3 x valeur initiale ou > 1,5-3 x LNS KDIGO stade 2 : Augmentation SCr à 2-2,9 x valeur initiale	I dem grade 1 É chographie rénale +/- doppler pour exclure une obstruction ou un caillot S i protéinurie : recueil des urines de 24h ou UPCR S i sang : microscope à contraste de phase et recherche de glomérulonéphrite sur avis néphrologue A lertier patient de rapporter une éventuelle oligurie	S uspendre les ICB H ydration + retester créatinine dans les 48-72h S i pas d'amélioration, avis néphrologue et envisager biopsie rénale, et si attribué à un El des ICB, initier corticothérapie orale T ester créatinine et K ⁺ toutes les 48h S i retour grade 1 ou valeur initiale, reprendre les ICB (après décroissance corticothérapie si concerné) S i non attribué à un El, possibilité de reprendre les ICB

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.





Prise en charge des El rénaux (suite)⁽¹⁰⁾



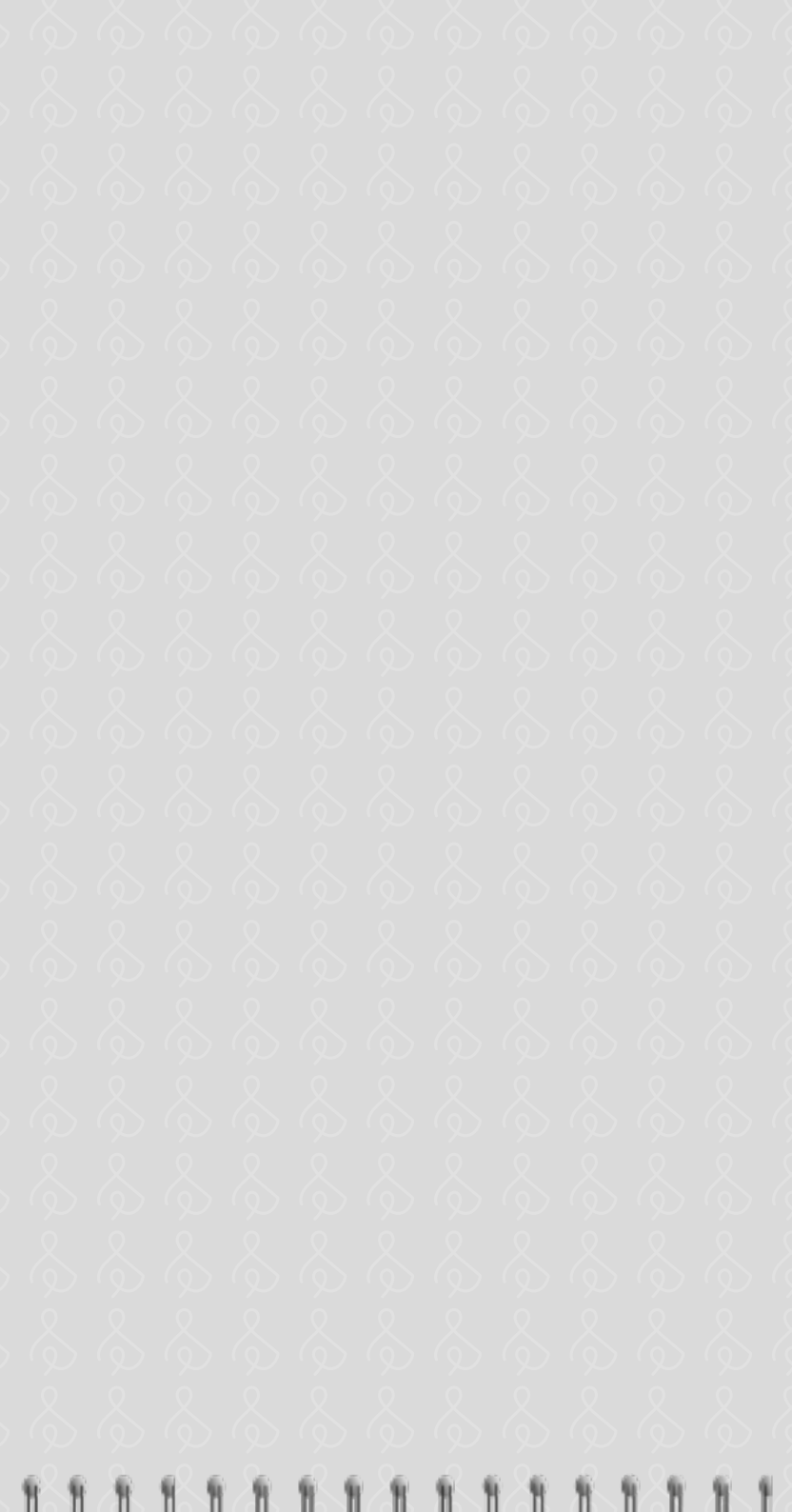
Incidence : 2-7 %

Présentation clinique

- Néphrite interstitielle aiguë
- Glomérulonéphrite
- Nécrose tubulaire aiguë

GRADE DES SYMPTÔMES (CTCAE v5)	ÉVALUATION ET EXAMENS	CONDUITE À TENIR
Grade 3 : Créatinine > 3 x valeur initiale ou > 3-6 x LNS KDIGO stade 2 : Augmentation SCr à 3 x valeur initiale ou > 4 mg/dl ou dialyse initiée	Idem grade 2	S uspendre les ICB H ospitalisation pour surveillance et équilibre hydrique T ester créatinine toutes les 24h A vis néphrologue rapide et envisager biopsie rénale S i aggravation, initier corticothérapie IV
Grade 3 : Créatinine > 6 x LNS	Idem grade 2	I dem grade 3, prise en charge du patient dans un hôpital qui pratique la thérapie de remplacement rénal

Mesures associées à la corticothérapie à considérer pour tout traitement prolongé : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie contre la pneumocystose, protection gastrique, glycémie post-prandiale pour la surveillance d'une hyperglycémie.



Liste des acronymes

β -HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope bêta

γ GT : gamma-GlutamylTransférase

Ac : Anticorps

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : ALanine AminoTransférase

ANA : Anticorps Anti-Nucléaire

ANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles

ARMM : Anti-Rhumatismaux Modificateurs de la Maladie

ASAT : ASpartate AminoTransférase

Ca : Calcium

CCP : Peptide Cyclique Citrulliné

CK : Créatine Kinase

CMV : CytoMégaloVirus

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : Protéine C Réactive

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CV : CardioVasculaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

ECBC : Examen CytoBactériologique des Crachats

ECG : ÉlectroCardioGramme

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

EI : Effet Indésirable

ETT : Echocardiographie TransThoracique

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

FR : Facteur Rhumatoïde

GN : GloméruloNéphrite

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HHS : axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

HLA : *Human Leucocyte Antigen*

IV : intraveineux-euse

IGRA : *Interferon Gamma Released Assay*

ICB : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (*Immune Checkpoint Blockers*)

IPA : Infirmier.ère de Pratique Avancée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IVIg : Immunoglobuline Intra Veineuse

KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LCI : *anti-Liver Cytosol type I*

LDH : Lactates DésHydrogénases

LKM : *anti-Liver and Kidney Microsome*

LNS : Limite Normale Supérieure

LP : *anti-Liver-Pancreas*

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NT-proBNP : *N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide*

PA : Pression Artérielle

PAL : Phosphatases Alcalines

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PET : Tomographie par Émission de Positons

PMR : PolyMyalgie Rhumatismale

SCr : Créatinine Sérique

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SLA : *Soluble Liver Antigen*

SMA : *Smooth Muscle Antibody*

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

STIR : *Short Tau Inversion Recovery*

T3 : Tri-iodothyronine

T4(L) : Thyroxine (Libre)

TDM : TomoDensitoMétrie

TFT : Test de la Fonction Thyroïdienne

TP : taux de ProThrombine

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

UPCR : Rapport protéinurie/créatininurie

VHA, B, C ou E : Virus de l'Hépatite A, B, C ou E

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

1. La revue du praticien Tome 71 – Numéro 4. Avril 2021.
2. INCa [En ligne] Cancer du sein : Chimiothérapie – Effets secondaires. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>. [Consulté le 20/03/2023].
3. Kennedy LB, *et al.* A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020 Mar;70(2):86-104.
4. Cardoso F, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220.
5. SÉNORIF. Cancers et pathologies du sein – Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022.
6. Haanen J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238. Supplementary material.
7. Lyon AR, *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
8. Martins F, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Sep;16(9):563-580.
9. Thompson JA, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Mar;18(3):230-241.
10. Haanen J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238.



Pour toute demande d'information médicale,
toute déclaration d'événement indésirable, autre
signalement sur nos médicaments MSD ou
sur la qualité de l'information promotionnelle :
contactez-nous sur notre site d'information
médicale www.infomed.msd-france.fr
ou écrivez à information.medicale@msd.com
ou appelez le 01 80 46 40 40.

Réalisé par un imprimeur
labélisé Imprim'Vert,
sur du papier issu de
forêts gérées durablement

