

Prise en charge aux urgences d'une toxicité à l'immunothérapie

Principal effet secondaire
sous immunothérapie

→ Parmi les motifs de passage aux urgences des patients sous immunothérapie : **25 à 32,7% seront des toxicités immuno induites (1-2)**

Tableau clinique
variable et trompeur

→ Elles peuvent toucher **n'importe quel organe**
→ Certaines présentations sont **atypiques et faussement rassurantes** (fatigue, céphalées, constipation)
→ **Plusieurs toxicités peuvent être associées**

Mise en jeu du pronostic
vital

→ Les effets secondaires des immune-checkpoint inhibiteurs sont d'**évolution rapide et potentiellement mortels**

Importance d'un diagnostic
et traitement précoce

→ La **prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce** est un enjeu majeur afin de diminuer la morbi-mortalité liée au traitement
→ La **corticothérapie** générale doit être discutée en cas de signes de gravité (hormis pour les endocrinopathies)
→ La présence d'une toxicité de l'immunothérapie peut être corrélée à une **bonne réponse anti-cancéreuse**.

Principales immunothérapies :

Classe	Anti CTLA4	Anti PD-1	Anti PD-L1	Anti-LAG-3
DCI et nom commercial	ipilimumab YERVOY®	nivolumab OPDIVO® pembrolizumab KEYTRUDA® cemiplimab LIBTAYO® dostarlimab JEMPERLI®	avelumab BAVENCIO® atezolizumab TECENTRIQ® durvalumab IMFINZI®	Relatlimab (+ Nivolumab) OPDUALAG®

D'autres molécules sont utilisées dans le cadre d'essais thérapeutiques : vérifier la classe thérapeutique et en cas de doute, contacter l'oncologue référent

⚠ En cas d'association de plusieurs molécules (par ex : ipilimumab + nivolumab) : toxicités plus sévères, plus précoce (parfois après la 1^{ère} administration) et souvent multiples.

Importance du rôle de l'urgentiste pour identifier les toxicités des immunothérapies

Aux urgences, devant tout nouveau symptôme ou dégradation de symptômes préexistants chez un patient avec cancer sous immunothérapie, une toxicité de l'immunothérapie doit être évoquée.

Les recommandations suivantes sont issues d'une synthèse des recommandations (références ci-dessous) et des propositions des différents spécialistes d'organe, urgentistes et réanimateurs.

1. *Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux - Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire – INCa novembre 2024*
2. *Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol; 39:4073-4126*
3. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. of Oncology; 33 :P1217-1238*

Critères cliniques nécessitant un avis réa au moins sur dossier :

Critères	Diagnostic possible
Diarrhées avec signes de déshydratation et/ou troubles métaboliques biologiques	<i>Colite immuno-induite, duodénite Insuffisance surrénalienne</i>
Nausées, vomissements, douleur abdominale (+/- signes de déshydratation et/ou troubles métaboliques)	<i>Gastrite, duodénite, colite immuno-induite, diabète avec sans acidocétose, insuffisance rénale aigue, insuffisance surrénalienne, syndrome de lyse tumorale, pancréatite, hépatite, neuropathie, méningo-encéphalite</i>
Dyspnée, douleur thoracique	<i>Pneumopathie interstitielle, myocardite, polyradiculonévrite, myasthénie, myosite</i>
Signes neurologiques	<i>Polyradiculonévrite, méningo-encéphalite, myasthénie, diabète avec sans acidocétose</i>
Troubles de la déglutition	<i>Polyradiculonévrite, myasthénie, myosite</i>
Fièvre	<i>Insuffisance surrénale, syndrome d'activation macrophagique, syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage cytokinique</i>
Asthénie majeure	<i>Insuffisance surrénalienne, hypo/hyperthyroïdie, hypophysite, diabète ± acidocétose, insuffisance rénale aigue, cytopénies auto-immunes, myosite, neuropathie</i>
Signes musculaires (myalgies diffuses)	<i>Myosite, myasthénie, insuffisance surrénalienne, hyperthyroïdie</i>
Eruption cutanée > 30% surface corporelle avec zone de décollement	<i>Toxidermie sévère</i>

Bilan paraclinique de première intention aux urgences :

- Bilan sanguin :
 - o NFS- plaquettes
 - o Urée, créatininémie, albumine, protéines, ionogramme sanguin avec calcémie, phosphate, réserve alcaline (CO2 total), bilan hépatique avec TP, lipase, LDH, uricémie
 - o TSH, T3, T4
 - o Glycémie capillaire
 - o cortisol et ACTH avant supplémentation si suspicion d'insuffisance surrénalienne
 - o CRP
 - o CPK, troponine, BNP
 - o Gazométrie artérielle
- Bandelette urinaire
- ECG
- Radiographie pulmonaire

+ Si fièvre : bilan infectieux (hémoculture, RP, ECBU) + triglycéride, ferritine

Critères paracliniques nécessitant un avis réa au moins sur dossier :

Critères	Diagnostic possible
Troubles ioniques sévères, acidose métabolique	<i>Colite immuno-induite, diabète avec /sans acidocétose, insuffisance rénale aigue, syndrome de lyse tumorale</i>
Hyperglycémie avec cétonémie ou cétonurie	<i>Diabète avec acidocétose</i>
Insuffisance rénale aigue sévère	<i>Néphrite interstitielle, glomérulopathie</i>
Elévation de la troponine / Modification de l'ECG comparativement à l'ECG pré-thérapeutique qui doit être scanné dans le dossier informatisé du patient	<i>Myocardite</i>
Cytolyse avec TP inférieur à 50 %	<i>Hépatite fulminante</i>
Elévation des CPK	<i>Myosite / Myocardite</i>
Hypoxémie sévère (paO2/FiO2<250)	<i>Pneumopathie interstitielle</i>
Hypercapnie	<i>insuffisance ventilatoire restrictive par déficit diaphragmatique (polyradiculonévrite, myasthénie, myosite)</i>