



Toxicités graves des immunothérapies anti-cancéreuses prises en charge en réanimation

Marine Leprince

► To cite this version:

Marine Leprince. Toxicités graves des immunothérapies anti-cancéreuses prises en charge en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03234548

HAL Id: dumas-03234548

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03234548>

Submitted on 25 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Toxicités graves des immunothérapies anti-cancéreuses
prises en charge en réanimation.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 30 Avril 2021

Par Madame Marine LEPRINCE

Née le 3 janvier 1991 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert

Assesseur

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Docteur CARVELLI Julien

Directeur

Monsieur le Docteur MOSCHIETTO Sébastien

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Toxicités graves des immunothérapies anti-cancéreuses
prises en charge en réanimation.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 30 Avril 2021

Par Madame Marine LEPRINCE

Née le 3 janvier 1991 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert

Assesseur

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Docteur CARVELLI Julien

Directeur

Monsieur le Docteur MOSCHIETTO Sébastien

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUBE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOIR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
PANUEL Michel <i>Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	VIEHWEGER Heide <i>Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
RAOULT Didier <i>Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (PU-PH)

FLECHER Xavier (PU PH)

OLLIVIER Matthieu (PU-PH)

PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*

ROCHWERGER Richard (PU-PH)

TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)

CHINOT Olivier (PU-PH)

COWEN Didier (PU-PH)

DUFFAUD Florence (PU-PH)

GONCALVES Anthony (PU-PH)

HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)

LAMBAUDIE Eric (PU-PH)

PADOVANI Laetitia (PH-PH)

SALAS Sébastien (PU-PH)

VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

BIRNBAUM David (MCU-PH)

DUONSEIL Pauline (MCU-PH)

GUERIN Carole (MCU PH)

MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

JOUE Jean-Luc (PU-PH)

LAUNAY Franck (PU-PH)

MERROT Thierry (PU-PH)

VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

FAURE Alice (MCU PH)

PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)

GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/09/2020)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOIR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Pardonnez moi d'avance pour les longueurs, mais je suis quelqu'un qui aime beaucoup dire merci.

Je remercie le Professeur Kaplanski d'avoir accepté de prendre la présidence de mon jury de thèse.

Merci d'avoir toujours porté de l'intérêt à mon avis, d'avoir eu confiance en moi et en mon travail, et de m'avoir donné l'opportunité d'être seniorisée dans l'unité COVID du 6^{ème} Est où j'ai énormément appris.

Vous êtes un médecin rare, à l'écoute de ses patients, fin clinicien, immunologiste et interniste brillant, je suis fière d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés.

Je remercie le Professeur Gainnier qui malgré son absence ce soir est présent dans mes pensées.

Merci de m'avoir montré que le calme et la douceur ne sont pas incompatibles avec la réanimation.

Je remercie le Professeur Harlé de faire partie de mon jury de thèse, et de m'avoir initiée à la médecine interne, de m'avoir toujours porté de l'intérêt et de m'avoir donné la parole lors de certains cours de DES.

Je remercie le Professeur Barlesi de s'être déplacé de Paris pour faire partie de mon jury de thèse.

J'ai beaucoup de chance d'avoir dans mon jury une sommité du monde des innovations thérapeutiques en oncologie.

Je remercie le Dr Moschietto d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de bientôt m'accueillir dans son équipe à la réanimation d'Avignon.

Julien, il n'y pas assez de mots pour t'exprimer ma gratitude pour l'aide que tu m'as donnée pour ma thèse et au cours de mon internat de manière générale.

Cette thèse c'est aussi un peu la tienne. Merci...

Merci à tous les médecins seniors qui m'ont enseigné la médecine au cours de mon internat.

Merci à toutes et tous les IDE et personnels paramédicaux qui ont eu la patience et la gentillesse de me former aux aussi.

Merci à mon père de m'avoir aidée tout au long de mes études de médecine, en partant des cours d'anatomie tête et cou, jusqu'au conseil thérapeutique pour enfin arriver à la thèse.

Merci de m'avoir transmis la passion du « geste bien fait ».

Un docteur comme il en reste peu, un homme aussi à l'aise dans le montage complet d'un dressing Ikea, la pose d'une voie centrale sous Clavière quasiment les yeux fermés ou le diagnostic d'un syndrome de Fitz Hugh Curtis aux urgences.

Un modèle...

Merci à ma mère d'avoir toujours été là, d'avoir toujours été la douceur et la sagesse dans ma vie.

De m'avoir soutenue tout au long des épreuves, de m'avoir raisonnée et calmée bien des fois. De m'avoir appris le bonheur de vivre le moment présent.

Merci à Nico, Nicky, Slobo, ex loupiot beau, tu es le seul à réussir à me consoler si vite de mes plus grandes peines, le seul à qui je n'en veux pas trop quand la critique tombe comme un couperet. A tous les futurs week-ends au ski, couchers de soleil à Notre-Dame et indémodables balades à la plage !

Merci à Louise, ma loupiotte belle, pour les week-ends fou rire dressing Ikea (côté patte ou côté charnière ?), pour me faire connaître les Kinder card, les SMR, pour être toujours enjouée d'aller à la plage simplement faire un « tour ».

Merci à Georges et Anne-Marie de m'avoir hébergée et surtout bien nourrie pendant ma première année de médecine, je n'en serais pas là sans eux.

A ma grand-mère partie trop tôt et pour qui la pandémie nous a ôté le droit de dire au revoir comme il faut. J'aurais aimé que tu puisses voir ça, que tu puisses me conseiller encore.

A mon autre grand-mère que j'embrasse.

A tout ceux qui sont partis trop tôt, mes grands-pères, mamie Guite, mère-grand, Louis, Jackie, Brahim et Raymond.

Merci à toute ma famille d'avoir été présente toutes ces années, Tatie Anne, Pauline, Cécile et Alex, Erwan, Thomas, et bien d'autres.

Merci mon amour de m'avoir soutenue tout au long de cette « gestation de thèse », la délivrance arrive enfin ! On ne peut pas dire que c'était une préma !

Merci d'avoir préparé les repas tous les soirs où j'étais épuisée par l'hôpital, je n'aurais mangé que des chips et du saucisson sans toi...

Pardonne-moi pour tous les moments volés par le travail.

J'ai hâte de pouvoir profiter pleinement de la suite de notre vie à deux.

Je t'aime.

Merci à la team d'Avignon J&J, Zoé, Ariel et Aline, pour tous les bons moments !

Plus particulièrement merci à Aline d'avoir relu et corrigé mes innombrables présentations allant de l'Hydatidose rénale à la titration de la PEP, tu ne m'as jamais laissée tomber.

Merci à mes copains de fac que j'aimerais voir plus souvent, Adoris, Clément.

Merci à Raphael d'être toujours aussi protecteur et bienveillant envers moi.

Merci pour le Reiki ou comment réussir à ouvrir un petit peu mon esprit si cartésien.

A mes amies du lycée, Estelle et Allyson merci d'avoir trouvé du temps pour nos sorties et nos verres en terrasse pendant mes maigres tranches de disponibilités

Merci à Gigi pour ta folie et pour les photos que tu vas faire de ma thèse ;)

Merci à Chloé pour les soirées Vins, Fromages et révisions, et pour les débats sans fin en vue d'une meilleure compréhension du sexe opposé.

Merci à tous mes co-internes d'hier et d'aujourd'hui !

Clara, Quentin, JB, Marie, Robin, on a réussi à gérer la crise !

A la team RPPF sous la neige sans lesquels je n'aurais pu survivre à la terreur du CHU.

A Benoit, Cécile, Clémence, Victor, un semestre de médecine interne au top !

A Ana et aux cardiologues aixois qui m'ont accueillie malgré ma gaucherie initiale, et à qui j'ai pu apprendre l'antibiothérapie en échange de l'échographie cardiaque.

Merci à S d'avoir façonné une partie de moi comme l'ébauche d'une femme sur un croquis, il y a maintenant une éternité.

A la chance et aux ordinateurs qui dans les moments les plus importants de ma vie ont bien voulu faire une trêve dans la guerre qu'ils me mènent.

A Marseille belle, Marseille rebelle, ma ville.

Table des matières

Résumé	2
Introduction	3
Matériels et Méthodes	4
<i>Schéma de l'étude, sélection de la population</i>	4
<i>Analyses statistiques</i>	5
Résultats	5
<i>Sélection des patients</i>	5
<i>Caractéristiques générales des 27 patients</i>	6
<i>Facteurs pronostiques associés à la mortalité en réanimation</i>	8
Discussion	11
Conclusion	12
Références	13
Annexe 1	16

Toxicités graves des immunothérapies anti cancéreuses prises en charge en réanimation

Résumé

Introduction : L'immunothérapie et les CPI (check point inhibiteur) ont révolutionné la prise en charge des cancers solides à un stade avancé (1,2). Mais en restaurant l'immunité antitumorale, ils peuvent entraîner des complications auto-immunes graves conduisant le patient en réanimation (3).

Matériels et méthodes : Nous rapportons ici l'ensemble des toxicités graves prises en charge en réanimation à l'Assistance-Publique Hôpitaux de Marseille (APHM) entre 2010 et 2019 (#2019-259). En croisant les 1769 patients ayant reçu une immunothérapie aux 20902 patients atteints de cancers et admis en réanimation sur la même période, 27 patients (1,5%) ont été admis pour une toxicité grave de leur immunothérapie.

Résultats : Les toxicités comme motifs d'admission en réanimation étaient les suivantes : 7 syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (26%) liés à une pneumonie infiltrante diffuse, 5 toxicités neurologiques à type d'encéphalites (18%), 4 états de choc de type « sepsis-like » (15%), 2 atteintes endocrines (7%) (1 insuffisance surrénalienne aiguë, 1 acidocétose diabétique), 1 colite aiguë grave (4%), une hépatite aiguë grave (4%), une anaphylaxie (4%) et 6 cas d'atteintes multiples avec défaillance multiviscérale (22%). Seuls 14 patients (52%) des patients recevaient un traitement spécifique pour la prise en charge de la toxicité grave dont 13 (93% des patients traités) par une corticothérapie systémique à forte dose (2 mg/kg/j). 16 patients sur 27 (59%) décédaient au cours de leur séjour en réanimation. Les patients décédés en réanimation présentaient des atteintes d'organe plus sévères. En plus des défaillances d'organe, l'absence de mise en place d'un traitement spécifique notamment d'une corticothérapie était associée à la mortalité en réanimation.

Conclusion : Nos résultats confirment que les effets secondaires graves des CPI sont rares (1.5%) mais sévère (mortalité de 59%) lorsqu'ils conduisent à l'admission du patient en réanimation.

Par ailleurs, le pronostic était nettement amélioré par l'administration d'une thérapeutique spécifique (corticothérapie intraveineuse à fortes doses) en urgence (4,5), avant l'apparition des défaillances d'organe.

Mots-clés : Complication de l'immunothérapie / Check point inhibiteur / Réanimation

Introduction

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers solides à un stade avancé. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les *checkpoints* inhibiteurs (CPI) du système immunitaire ont notamment permis d'améliorer le pronostic des mélanomes métastatiques (1, 2) et des cancers bronchiques non à petites cellules (3, 4).

L'action physiologique du système immunitaire, notamment des lymphocytes, résulte d'une balance positive ou négative de signaux d'activation et d'inhibition (5, 6). Ces signaux sont transmis par des récepteurs ou *checkpoints*. Pour échapper aux lymphocytes antitumoraux (cellules NK ou lymphocytes TCD8⁺), les cellules cancéreuses peuvent exprimer des ligands aux CPI (7, 8). Les anticorps monoclonaux développés dans la prise en charge des cancers solides à un stade avancé vont bloquer ces CPI pour restaurer l'immunité antitumorale. L'Ipilimumab (Yervoy®) bloque *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4* (CTLA-4) et est indiqué dans le traitement du mélanome, du carcinome à cellules rénales et du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancés. Le Pembrolizumab (Keytruda®) et le Nivolumab (Opdivo®) bloquent le *Programmed cell Death-1* (PD-1) et font partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de plusieurs cancers solides à un stade avancé : mélanome, CBNPC, carcinomes urothéliaux (9), cancer rénal à cellules claires (10) et carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (11). L'Atezolizumab (Tecentriq®) et le Durvalumab (Imfinzi®) sont des inhibiteurs de *Programmed cell Death-Ligand 1* (PD-L1, le ligand de PD-1) indiqués dans la prise en charge des carcinomes bronchiques (12, 13) et urothéliaux avancés (14).

En restaurant l'immunité antitumorale, ces immunothérapies peuvent se compliquer d'atteintes auto-immunes (15, 16, 17), réactions plus fréquentes avec les combinaisons d'immunothérapie (18). Les atteintes les plus fréquentes correspondent à des colites (10-15%) (19, 20), des hépatites (5-10%) et des pancréatites (2-3%) (21, 22). Les atteintes plus rares correspondent à des atteintes neurologiques (3%) (encéphalites, neuropathies périphériques, atteintes de la jonction neuromusculaire, myosites) (23), cardiaques (0.3%) (myocardites) (24), rénales (néphrites, 1.5-2%) (25, 26), respiratoires (pneumopathie, 2-3%) (27) ou systémiques (syndromes de réponse inflammatoire systémique « sepsis-like ») (28). Les réactions auto-immunes de grade 4 mettent en jeu le pronostic vital et correspondent à l'apparition d'une ou de plusieurs défaillances d'organe pouvant conduire le patient en réanimation (28). L'immunothérapie doit alors définitivement être arrêtée et une corticothérapie systémique d'urgence devrait être débutée (29, 18).

Dans ce travail, nous proposons de décrire une cohorte rétrospective de complications auto-immunes sévères post-immunothérapie pour la prise en charge de cancers solides à un stade avancé. L'objectif était de définir les facteurs pronostiques associés à la survie en réanimation de ces patients.

Matériels et Méthodes

Schéma de l'étude, sélection de la population

Il s'agit d'une cohorte rétrospective de patients majeurs pris en charge en réanimation entre 2010 et 2019 (Assistance-publique des hôpitaux de Marseille – APMH - CHU de Marseille) (recherche MR003, validée par le délégué de la protection des données numériques de l'APMH #2019-259).

Le motif d'admission en réanimation devait être une complication d'une immunothérapie qu'avait reçue préalablement le patient pour la prise en charge d'un cancer solide à un stade avancé. Nous avons d'abord identifié grâce à la pharmacie centralisée (oncopharma APMH) délivrant tous les médicaments anticancéreux les patients ayant reçu une immunothérapie pour un cancer au CHU de Marseille entre 2010 et 2019. Nous avons ensuite identifié tous les patients atteints d'un cancer ayant été pris en charge sur une réanimation de l'APMH (6 réanimations au total : réanimation polyvalente et médicale du CHU Nord, réanimation polyvalente du CHU de la Conception, 3 réanimations polyvalentes du CHU Timone) grâce à leurs codages informatiques (détaillé dans l'annexe 1). Après croisement des deux cohortes, nous avons pu identifier les patients pris en charge en réanimation à l'APMH et ayant reçu une immunothérapie pour le traitement d'un cancer à l'APMH. Les dossiers ont ensuite été analysés pour définir les patients : 1) pris en charge en réanimation après avoir reçu l'immunothérapie 2) suivis et pris en charge pour un cancer solide (exclusion des hémopathies malignes) 3) dont le motif d'admission en réanimation était un effet secondaire probable ou possible de l'immunothérapie. En cas de doute, deux réanimateurs et deux oncologues experts devaient discuter de manière pluridisciplinaire de l'imputabilité de l'immunothérapie dans la survenue de la défaillance vitale ayant conduit le patient en réanimation. Si le doute subsistait, l'imputabilité de l'immunothérapie était définie comme possible.

L'imputabilité de l'immunothérapie dans l'admission en réanimation était définie comme probable ou possible si ^(30, 31, 17) :

- la chronologie entre l'administration du médicament et la survenue des manifestations était évocatrice (jours à semaines)
- il n'existait pas de diagnostic différentiel plus probable (absence de documentation microbiologique en faveur d'une infection, absence de documentation cytologique ou anatomopathologique en faveur d'une rechute ou d'une récurrence néoplasique)
- la symptomatologie clinique était déjà connue comme une complication possible de l'immunothérapie.

Les scores de sévérité en réanimation analysés dans cette étude correspondaient au score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) et IGS2 (Indice de Gravité Simplifié 2). Le score SOFA ⁽³²⁾ permet une estimation de la mortalité par addition des défaillances d'organe (état de choc avec posologie de catécholamines, insuffisance respiratoire avec degré d'hypoxémie et technique de suppléance respiratoire, coma avec score de Glasgow, insuffisance rénale avec créatininémie et recours à l'épuration extra-rénale, défaillance hépatique avec bilirubinémie, coagulopathie avec taux de plaquettes) avec un score entre 0 et 24.

Analyses statistiques

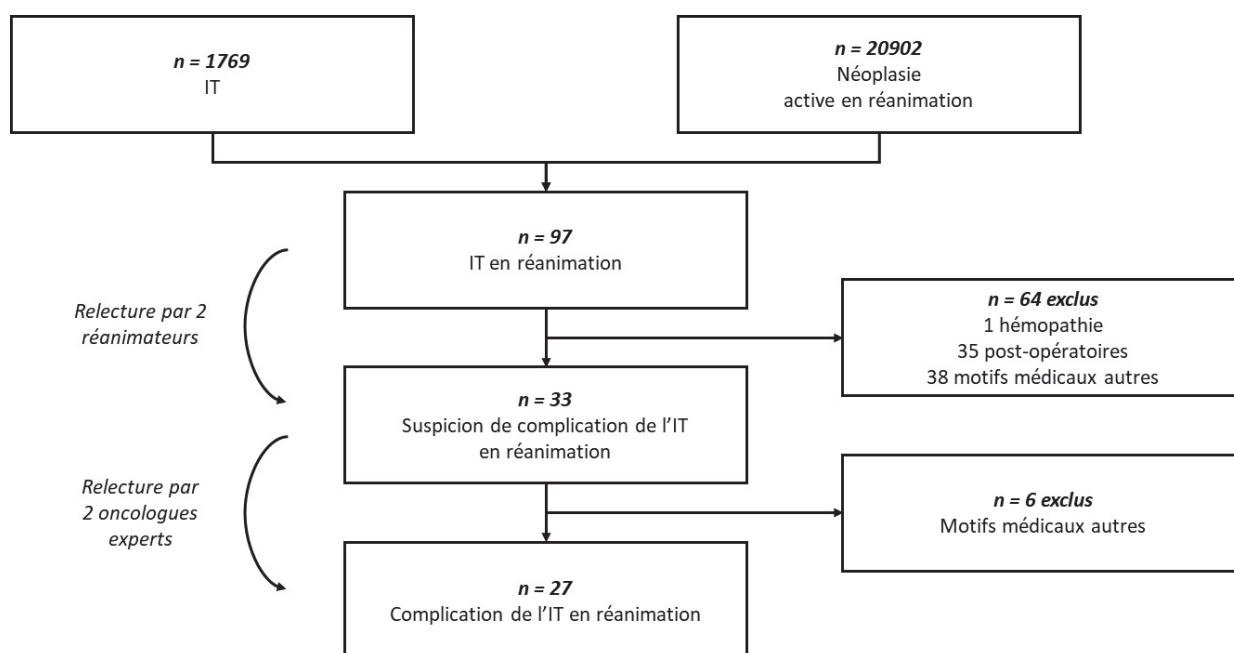
Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médianes [minimum-maximum]. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs (n(%)). Les variables qualitatives sont comparées au moyen du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (si effectif théorique inférieur à 5). Les variables quantitatives sont comparées à l'aide du t-test ou du test non paramétrique de Mann-Whitney (celles non normalement distribuées). Pour déterminer les facteurs de risques indépendants associés au décès en réanimation nous avons utilisé la méthode de régression logistique exacte (plus adaptée pour les petits échantillons) afin de calculer des Odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%. La règle empirique avec un minimum de 10 événements par variable prédictive est adoptée pour l'analyse multivariée. L'ensemble des tests a été réalisé au seuil de significativité alpha 5%. L'analyse statistique a été réalisée grâce aux programmes IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States of America) et StataCorp 2019 (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

Résultats

Sélection des patients

1769 patients ont reçu une immunothérapie à l'APHM entre 2010 et 2019. En parallèle, 20902 patients atteints de cancer évolutif ont été pris en charge dans les réanimations du CHU de Marseille sur la même période. En croisant les 2 effectifs, 97 patients ont été hospitalisés en réanimation après le début de l'introduction d'une immunothérapie. 64 patients ont été exclus : un patient était atteint d'une hémopathie maligne et non d'un cancer solide, 63 étaient admis en réanimation pour des motifs non en lien avec une complication de l'immunothérapie : 25 patients admis pour surveillance post-opératoire et 38 patients admis pour des motifs médicaux avec des diagnostics documentés non en lien avec une toxicité (2 arrêts cardiaques, 17 états de choc (9 sepsis/choc septiques, 4 chocs hémorragiques, 3 chocs anaphylactiques, 1 choc cardiogénique), 16 insuffisances respiratoires aiguës, 3 comas). 33 patients ont finalement été hospitalisés en réanimation pour une complication probable ou possible de l'immunothérapie. Après réévaluation par les oncologues experts, seulement 27 patients ont été inclus pour l'analyse finale. Parmi les 7 patients exclus après discussion pluridisciplinaire, 2 patients étaient pris en charge pour une tamponnade d'origine néoplasique (cellules néoplasiques dans le liquide de ponction péricardique), 2 patients présentaient un état de choc septique (une infection , 1 patient a présenté une candidémie documentée, 2 patients ont présenté des détresses respiratoires sur probable progression tumorale, 1 patient a présenté un état de mal épileptique sur progression de lésions secondaires cérébrales. (*Figure 1 : Flow Chart*). L'incidence des complications graves des immunothérapies anticancéreuses est donc évaluée à 1.5% dans notre étude.

Figure 1 : Flow Chart



Les patients étaient tous inclus sur la période de 2010 à 2019, au CHU de Marseille (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille). IT : immunothérapie anticancéreuse

Caractéristiques générales des 27 patients (Tableau 1)

L'âge médian des patients était de 67 ans [35-80]. 18 patients étaient des hommes (67%) et 25 (92%) étaient ambulatoires (statut OMS < 3). Seuls 2 patients présentaient un statut OMS à 3 avant leur prise en charge en réanimation et aucun n'était grabataire (statut OMS = 4). 17 patients (63%) étaient porteurs de facteurs de risque ou d'une maladie cardiovasculaire (athérosclérose), 4 (15%) souffraient d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et 14 (52%) étaient dénutris avant leur admission en réanimation.

Les 27 patients inclus étaient pris en charge pour les cancers solides à un stade avancé suivants : 8 mélanomes (30%), 11 carcinomes bronchiques non à petites cellules (41%) (6 carcinomes épidermoïdes et 5 adénocarcinomes bronchiques), 2 carcinomes bronchiques à petites cellules (7%), 2 carcinomes rénaux à cellules claires (7%), 3 carcinomes de la tête et du cou (11%), 1 tumeur neuro-endocrine du pancréas (4%). Un seul patient ne présentait pas de métastase mais une forme localement avancée (carcinome oropharyngé étendu à la base du crâne).

Pour 10 patients (37%), l'immunothérapie constituait la première ligne du traitement de leur néoplasie avancée. Dans deux tiers des cas, les patients recevaient un CPI en monothérapie: Nivolumab (30%, n = 8), Pembrolizumab (22%, n = 6), Ipilimumab (7%, n = 2), Atezolizumab (4%, n = 1), Durvalumab (4%, n = 1). Un tiers des patients (n = 9/27, 34%) recevait une bithérapie de CPI. Un tiers des patients (n = 9/27) recevait une autre thérapie anticancéreuse en plus de l'immunothérapie (3 associations avec des thérapies ciblées et 2 associations avec des chimiothérapies conventionnelles). A la relecture des dossiers médicaux, 13 patients (48%) avaient déjà présenté une complication non grave en lien avec leur immunothérapie.

Le délai médian entre la première perfusion d'immunothérapie et la survenue de la complication grave (justifiant de l'admission en réanimation) était de 58 jours (1-730). Le

délai médian entre la dernière injection d'immunothérapie et l'admission en réanimation était de 28 jours (1-196). Les toxicités comme motifs d'admission en réanimation étaient les suivantes : 7 syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (26%) liés à une pneumonie infiltrante diffuse, 5 toxicités neurologiques à type d'encéphalites (18%), 4 états de choc de type « sepsis-like » (15%), 2 atteintes endocrines (7%) (1 insuffisance surrénalienne aiguë, 1 acidocétose diabétique), 1 colite aiguë grave (4%), une hépatite aiguë grave (4%), une anaphylaxie (4%) et 6 cas d'atteintes multiples avec défaillance multiviscérale (22%). Le score SOFA médian à l'admission en réanimation était de 4 [0-14] et l'IGS2 de 45 [36-87]. 20 patients (74%) étaient placés sous assistance ventilatoire au cours de leur séjour (oxygénothérapie à haut débit et/ou ventilation non-invasive ou ventilation invasive), 15 (56%) recevaient de la noradrénaline et 2 (7%) avaient recours à l'épuration extra-rénale. La lactatémie médiane était de 3,65 mmol/L [0,6-11,6]. Au cours de leur prise en charge en réanimation, seuls 14 patients (52%) recevaient un traitement spécifique pour la prise en charge de la toxicité grave : 13 étaient alors traités par une corticothérapie systémique (93% des patients traités), 3 par échanges plasmatiques et 2 par un traitement immunosuppresseur associé à la corticothérapie. 16 patients (59%) décédaient au cours de leur séjour en réanimation. La mortalité à 6 mois était de 78% (n = 21).

Table 1 : caractéristiques générales des patients

	Patients
Données démographiques	
Age - années	67(35-80)
Sexe masculin - n(%)	18(67)
Comorbidités - n(%)	
Cardio-vasculaires	17(63)
BPCO	4(15)
Facteurs de fragilité - n(%)	
Dénutrition	14(52)
Statut OMS	
OMS 0	5(18)
OMS 1	15(56)
OMS 2	5(18)
OMS 3	2(7)
OMS 4	0(0)
Données concernant le cancer solide	
Type de cancer - n(%)	
Mélanome	8(30)
Carcinome bronchique non à petites cellules	11(41)
Carcinome bronchique à petites cellules	2(7)
Carcinome rénal à cellules claires	2(7)
Carcinome de la tête et du cou	3(11)
Tumeur neuro endocrine du pancréas	1(4)
Lignes de traitement avant immunothérapie - n(%)	
0	10(38)
1	13(48)
2	2(7)
≥ 3	2(7)
Présence de métastases - n(%)	26 (96)

Données concernant l'immunothérapie	
Type d'immunothérapie – n(%)	
Anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)	14(52)
Anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab)	2(7)
Anti-CTLA4 (Ipilimumab)	2(7)
Bithérapie	9(34)
Délai immunothérapie/admission en réanimation - jours	
1 ^{ère} perfusion d'immunothérapie	58 (1-730)
Dernière perfusion d'immunothérapie	28 (1-196)
Complication préalable non grave de l'immunothérapie – n(%)	13(48)
Types de toxicités graves – n(%)	
SDRA - Pneumonie infiltrante diffuse	7(26)
Encéphalite	5(18)
Etat de choc « sepsis-like »	4(15)
Colite aiguë grave	1(4)
Acidocétose diabétique	1(4)
Insuffisance surrénalienne aiguë	1(4)
Hépatite aiguë grave	1(4)
Anaphylaxie	1(4)
Atteintes multiples, défaillance multiviscérale	6(22)
Sévérité à l'admission en réanimation	
SOFA	4(0-14)
IGS2	45(36-87)
Traitements en réanimation – n(%)	
Suppléances d'organe en réanimation	
Support ventilatoire (OHD, VNI ou VMI)	20(74)
Noradrénaline	15(56)
Epuration extra-rénale	2(7)
Prise en charge spécifique en réanimation	
Pas de traitement de la toxicité	13(48)
Traitement spécifique de la toxicité	14(52)
Corticothérapie systémique	13(48)
Echanges plasmatiques	3(11)
Autres immunosuppresseurs	3(11)
Evolution	
Mortalité en réanimation	16(59)
Mortalité à 6 mois	21(78)

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (min-max)

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, statut OMS : organisation mondiale de la santé (0 = activité normale, 1 = activité diminuée, patient totalement autonome, 2 = activité réduite, patient autonome, 3 = patient en perte d'autonomie, sans activité > 50% du temps, 4 = patient grabataire), PD-1 : Programmed cell Death-1, PD-L1 : Programmed cell Death- Ligand 1, CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment, IGS2 : Indice de Gravité Simplifié, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, VMI : ventilation mécanique invasive.

Facteurs pronostiques associés à la mortalité en réanimation

La comparaison des patients survivants aux patients décédés en réanimation est disponible dans le *Tableau 2 (analyse univariée)*. Les patients décédés étaient plus âgés 69 ans (55-80) versus 65 ans (35-77) sans différence significative. Il n'existait pas non plus de différence statistique en termes de sexe, d'antécédent, de statut OMS ou de type de néoplasie solide. Néanmoins, on observait des scores OMS plus souvent au-dessus de 2 et des patients plus souvent dénutris dans le groupe des patients décédés. On observait

également une proportion d'hommes plus élevée dans le groupe des survivants mais toujours sans différence significative. Comme attendu, les patients décédés en réanimation présentaient des scores de défaillance d'organe plus élevés que les survivants : SOFA = 7 [2-18] versus 3 [0-7] ($p = 0.01$) et IGS2 = 55 [36-87] versus 40 [36-78] mais sans différence significative ($p=0.12$). Concernant les traitements de support symptomatiques, seul la présence d'un support ventilatoire était associé à la mortalité (15 patients sur 16 décédés 16(94%) versus 5 patients sur 11 survivants (45%), $p = 0.02$). L'usage de noradrénaline et l'épuration extra rénale ne l'étaient pas. Aucune des variables biologiques n'étaient significativement différentes entre les deux groupes (*Tableau supplémentaire 2*). Dans le groupe des patients décédés, on observait une lactatémie plus élevée à l'admission mais de manière non significative, (4,1 mmol/L (0,6-11) versus 2,7 (0,6-11,6), $p = 0,85$). Il n'y avait pas de différence notable entre les 2 groupes pour les autres variables biologiques à l'admission.

Concernant le CPI utilisé, les patients décédés présentaient plus souvent une toxicité en lien avec l'usage d'un anticorps anti-PD-1 (Nivolumab ou Pembrolizumab, $n=12/16$ (75%)) tandis que les survivants étaient hospitalisés pour une toxicité en lien avec l'usage d'anticorps anti-CTLA4 (Ipilimumab, $n=2/11$), anti-PD-L1 (Atezolizumab ou Durvalumab, $n=2/11$) ou d'une bithérapie ($n = 5$). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0.21$). L'absence de mise en place d'un traitement spécifique (11/16 (69%) versus 2/11 (18%), $p = 0.03$), essentiellement par corticothérapie systémique ($p = 0.01$), était associée à la mortalité en réanimation.

Table 2 : comparaison des patients survivants aux patients décédés en réanimation (analyse univariée)

	Survivants N = 11	Décédés N = 16	p
Données démographiques			
Age - années	65 (35-77)	69 (55-80)	0.29
Sexe masculin - n(%)	9(82)	9(56)	0.33
Comorbidités - n(%)			
Cardio-vasculaires	6(55)	11(69)	0.73
BPCO	1(9)	3(19)	0.63
Facteurs de fragilité - n(%)			
Dénutrition	4(36)	10(62)	0.35
Statut OMS 0-2 (patients ambulatoires)	11(100)	14(88)	0.68
Données concernant le cancer solide			
Type de cancer - n(%)			0.99
Mélanome	4(36)	4(25)	-
Carcinome bronchique non à petites cellules	4(36)	7(44)	-
Carcinome bronchique à petites cellules	1(9)	1(6)	-
Carcinome rénal à cellules claires	1(9)	1(6)	-
Carcinome de la tête et du cou	1(9)	2(13)	-
Tumeur neuro endocrine du pancréas	0(0)	1(6)	-
Lignes de traitement avant immunothérapie - n(%)			0.91
< 2	10(91)	13(81)	-
Présence de métastases - n(%)	11(100)	15(94)	0.99

Données concernant l'immunothérapie			
Type d'immunothérapie – n(%)			0.21
Anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)	2(18)	12(75)	-
Anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab)	2(18)	0(0)	-
Anti-CTLA4 (Ipilimumab)	2(18)	0(0)	-
Bithérapie	5(45)	4(25)	-
Délai immunothérapie/admission en réanimation - jours			
1 ^{ère} perfusion d'immunothérapie	64(1-560)	51(28-357)	0.20
Dernière perfusion d'immunothérapie	28(1-63)	24(2-196)	0.56
Complication préalable non grave de l'immunothérapie – n(%)	5(45)	8(50)	0.99
Type de toxicité – n(%)			0.65
SDRA - Pneumopathie infiltrante diffuse	1(9)	6(38)	-
Encéphalite	3(28)	2 (12)	-
Etat de choc « sepsis-like »	2(18)	2(12)	-
Colite aiguë grave	0(0)	1(6)	-
Acidocétose diabétique	1(9)	0(0)	-
Insuffisance surrénalienne aiguë	1(9)	0(0)	-
Hépatite aiguë grave	1(9)	0(0)	-
Anaphylaxie	1(9)	0(0)	-
Atteintes multiples – défaillance multiviscérale	1(9)	5(32)	-
Sévérité à l'admission en réanimation			
SOFA	3(0-7)	7(2-18)	0.01
IGS2	40(36-78)	55(36-87)	0.12
Traitements en réanimation – n(%)			
Suppléances d'organe en réanimation			
Support ventilatoire (OHD, VNI ou VMI)	5(45)	15(94)	0.02
Noradrénaline	5(45)	10 (62)	0.63
Epuration extra-rénale	0(0)	2(12)	0.68
Pas de prise en charge spécifique de la toxicité de l'immunothérapie en réanimation	2(18)	11(69)	0.03
Corticothérapie	9(82)	4(25)	0.01
Echanges plasmatiques	2(18)	1(6)	0.70
Immunosuppresseurs	2(18)	0(0)	0.31

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (min-max)

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, statut OMS : organisation mondiale de la santé (0 = activité normale, 1 = activité diminuée, patient totalement autonome, 2 = activité réduite, patient autonome, 3 = patient en perte d'autonomie, sans activité > 50% du temps, 4 = patient grabataire), PD-1 : Programmed cell Death-1, PD-L1 : Programmed cell Death-Ligand 1, CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment, IGS2 : Indice de Gravité Simplifié, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, VMI : ventilation mécanique invasive, ASAT : aspartate aminotransférase

L'analyse multivariée était rendue difficile par la petite taille de l'échantillon (16 patients décédés). En sélectionnant les 2 variables « SOFA » et « pas de prise en charge spécifique de la toxicité de l'immunothérapie en réanimation », l'augmentation du score SOFA semblait la plus associée au risque de mortalité en réanimation sans atteindre la significativité (SOFA : OR = 1.33 (0.99-2.04), p = 0.05 ; pas de prise en charge spécifique : OR = 6.15 (0.72-82.44), p = 0.11).

Discussion

Dans ce travail rétrospectif, nous évaluons le pronostic des malades pris en charge en réanimation suite à un effet secondaire d'une immunothérapie anticancéreuse (cancer solide à un stade avancé). Sur une période de 9 ans et sur 1769 patients traités, ces complications auraient concerné 27 patients soit une incidence de 1.5%. Leur mortalité en réanimation est élevée (59% des patients admis, mais seulement 0.9% de la population traitée par immunothérapie). Notre étude comporte d'emblée plusieurs limites. Notre échantillon (n = 27) est de petite taille et nous manquons de puissance pour évaluer les facteurs pronostiques indépendants associés à la mortalité en réanimation (16 événements). Par ailleurs, nous sous-estimons probablement l'incidence des effets secondaires graves de l'immunothérapie anti-cancéreuse: les patients pris en charge en soins intensifs néphrologique ou cardiologique n'ont pas été inclus, certains malades ont pu être récusés de la réanimation au titre d'une obstination déraisonnable et certains patients ont pu être pris en charge en réanimation dans des structures extérieures à l'APHM. Enfin, il s'agit d'une étude menée sur un seul centre hospitalo-universitaire. Nos résultats sont donc à confirmer par des travaux prospectifs de plus grande envergure.

Depuis quelques années en réanimation, on observe une augmentation des admissions de patients atteints de cancers. Ces patients représenteraient actuellement 10 à 20% de la totalité des admissions ⁽³³⁾. Les admissions pour une toxicité d'un traitement seront d'autant plus nombreuses que l'usage de nouveaux anti-cancéreux plus efficaces comme les CPI est en pleine expansion. Notre étude indique la faible incidence des complications graves des immunothérapies anticancéreuses (1.5% avec une mortalité de 0.9% sur l'ensemble de la population initiale) confirmant l'excellent rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques pour la prise en charge de cancers à un stade avancé. Nos données sont concordantes avec les travaux déjà publiés ^(34, 35) (incidence des effets secondaires fatals entre 0,4 et 1.3%). En dehors d'une complication iatrogène, l'existence d'une néoplasie active est déjà un facteur de mauvais pronostic en réanimation ³⁶. La mortalité en réanimation se situerait entre 40 et 80% lorsque le motif d'admission est une pathologie aigüe ^(37, 38, 39). L'existence de métastases est aussi un facteur pronostique reconnu ⁽³⁷⁾. La mortalité observée dans notre cohorte est donc certes élevée (59%) mais attendue. Elle est par ailleurs réduite à 36% pour les patients ayant reçu un traitement spécifique de la toxicité, notamment par une corticothérapie systémique.

L'analyse univariée associe plusieurs éléments à la mortalité en réanimation. Parmi les résultats attendus, l'addition des défaillances d'organe (évaluée par le score SOFA et la nécessité de recours à un support ventilatoire) est associée à un plus mauvais pronostic. En revanche, l'âge, le degré de fragilité (autres antécédents, autonomie) et le type de cancer ne semblent pas associés à la mortalité. Le faible nombre de patients ne permet cependant pas de tirer de conclusion. Malgré ce petit échantillon, une donnée remarquable ressort de ce travail : l'association de la mortalité en réanimation et de l'absence de mise en place d'une thérapeutique spécifique (corticothérapie systémique à fortes doses) pour freiner l'aggravation de la complication auto-immune. A noter que le délai de mise en place de la corticothérapie était toujours inférieur à 7 jours (délai exact difficile à recueillir en raison du recueil rétrospectif). L'analyse multivariée n'identifie pas la mise en place de ce traitement spécifique comme un facteur pronostique indépendant de mortalité en réanimation mais manque vraisemblablement de puissance. Si la prise en charge d'une toxicité grave de l'immunothérapie implique son arrêt, notre étude suggère la nécessité de mise en route urgente d'une

corticothérapie systémique (²⁹,⁴⁰) avant même la survenue d'une défaillance d'organe, notamment respiratoire. La corticothérapie par voie intraveineuse à fortes doses représente en effet le traitement de première ligne de ces toxicités (³⁴,³¹,⁴⁰).

Conclusion

Nos résultats confirment que les effets secondaires graves des CPI sont rares (1.5%) mais graves (mortalité de 59%) lorsqu'ils conduisent à l'admission du patient en réanimation. Ils ne remettent pas en cause l'excellent rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques dans la prise en charge des cancers solides à un stade avancé. Il suggère par ailleurs que le pronostic peut être franchement amélioré par l'administration précoce d'une thérapeutique spécifique par corticothérapie intraveineuse. Ces complications auto-immunes doivent donc être connues et reconnues précocement par l'oncologue et par le réanimateur.

Références

- 1 Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med* 2015; **372**: 320–30.
- 2 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1535–46.
- 3 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 2020–31.
- 4 Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1328–39.
- 5 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; **378**: 158–68.
- 6 Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020; **20**: 651–68.
- 7 Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, *et al.* Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* 2018; **175**: 998–1013.e20.
- 8 Speiser DE, Ho P-C, Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nat Rev Immunol* 2016; **16**: 599–611.
- 9 Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 1483–92.
- 10 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1803–13.
- 11 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1856–67.
- 12 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1919–29.
- 13 Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, *et al.* Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1468–79.
- 14 Powles T, Durán I, van der Heijden MS, *et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; **391**: 748–57.
- 15 Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ* 2020; : m736.
- 16 Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; **16**: 563–80.
- 17 Puzanov I, Abdallah K, Bingham CO, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; **5**. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z.

- 18 Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol* 2021; **95**: 107498.
- 19 Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, *et al*. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018; **3**: e000278.
- 20 Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, *et al*. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 836–42.
- 21 Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; **15**: 231–44.
- 22 George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, *et al*. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2019; **19**: 587–94.
- 23 Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol* 2019; **145**: 1–9.
- 24 Johnson DB, Balko JM, Compton ML, *et al*. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1749–55.
- 25 Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, *et al*. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; **90**: 638–47.
- 26 Mamlouk O, Selamet U, Machado S, *et al*. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019; **7**. DOI:10.1186/s40425-018-0478-8.
- 27 Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med* 2018; **6**: 472–8.
- 28 Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, *et al*. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017; **21**. DOI:10.1186/s13054-017-1678-1.
- 29 Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; **70**: 86–104.
- 30 Griewing LM, Schweizer C, Schubert P, *et al*. Questionnaire-based detection of immune-related adverse events in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer* 2021; **21**. DOI:10.1186/s12885-021-08006-0.
- 31 Durrechou Q, Domblides C, Sionneau B, *et al*. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities. *Cancer Manag Res* 2020; **Volume 12**: 9139–58.
- 32 Vincent J-L, Moreno R, Takala J, *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med* 1996; **22**: 707–10.
- 33 Wang Y, Zhou J, Wu K. High 28-day mortality in critically ill patients with sepsis and concomitant active cancer. *J Int Med Res* 2018; **46**: 5030–9.

- 34 Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 1721.
- 35 Joseph A, Simonaggio A, Stoclin A, *et al.* Immune-related adverse events: a retrospective look into the future of oncology in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2020; **10**. DOI:10.1186/s13613-020-00761-w.
- 36 Caruso P, Ferreira AC, Laurienzo CE, *et al.* Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; **19**: 260–6.
- 37 Vincent F, Soares M, Mokart D, *et al.* In-hospital and day-120 survival of critically ill solid cancer patients after discharge of the intensive care units: results of a retrospective multicenter study—A Groupe de recherche respiratoire en réanimation en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2018; **8**. DOI:10.1186/s13613-018-0386-6.
- 38 Soares M, Caruso P, Silva E, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study*. *Crit Care Med* 2010; **38**: 9–15.
- 39 Lemiale V, Pons S, Mirouse A, *et al.* Sepsis and Septic Shock in Patients With Malignancies: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study*. *Crit Care Med* 2020; **48**: 822–9.
- 40 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1714–68.

Annexe 1 :

CIM-10 / C00 – C14 : tumeurs malignes de la tête et du cou,
C15-C26 : tumeurs malignes digestives,
C30-C39 : tumeurs malignes respiratoires et intrathoraciques,
C40-C41 : tumeurs malignes ostéo-articulaires,
C43-C44 : tumeurs malignes de la peau,
C45-C49 : mésothéliomes et sarcomes,
C50-C58 : tumeurs malignes gynécologiques,
C60-C63 : tumeurs malignes des organes génitaux masculins,
C64-C68 : tumeurs malignes des voies urinaires,
C69-C72 : tumeurs malignes du système nerveux central,
C73-C75 : tumeurs malignes des glandes endocrines,
C76-C80 tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires et non précisés
C10.3 : hémopathies malignes myéloïdes
C10.7 : hémopathies malignes lymphoïdes

Tableau supplémentaire 1 :

	Survivants N = 11	Décédés N = 16	p
Paramètres biologiques			
Lymphocytes (G/L)	1.4 (0.6-4.7)	1 (0.3-2.9)	0.21
Plaquettes (G/L)	286 (132-411)	173 (56-705)	0.55
Bilirubine totale (μmol/L)	6 (3-29)	7 (3-69)	0.45
ASAT (UI/L)	24 (6-527)	49 (20-7848)	0.35
ALAT (UI/L)	22 (9-561)	46 (13-1215)	0.43
Créatininémie (μmol/L)	94 (24-199)	107 (46-923)	0.13
Lactates (mmol/L)	2,7 (0,6-11,6)	4,1 (0,6-11)	0.85

Les variables sont exprimées en médianes (min-max).

ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT alanine aminotransférase

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Toxicités graves des immunothérapies anti cancéreuses prises en charge en réanimation

INTRODUCTION : L'immunothérapie et les CPI (check point inhibiteur) ont révolutionné la prise en charge des cancers solides à un stade avancé (1,2). Mais en restaurant l'immunité antitumorale, ils peuvent entraîner des complications auto-immunes graves conduisant le patient en réanimation (3).

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Nous rapportons ici l'ensemble des toxicités graves prises en charge en réanimation à l'Assistance-Publique Hôpitaux de Marseille (APHM) entre 2010 et 2019 (#2019-259). En croisant les 1 769 patients ayant reçu une immunothérapie aux 20 902 patients atteints de cancers et admis en réanimation sur la même période, 27 patients (1,5%) ont été admis pour une toxicité grave de leur immunothérapie.

RÉSULTATS : Leurs caractéristiques générales et les facteurs pronostiques associés à la mortalité en réanimation sont à retrouver dans le *Tableau 1*. Parmi les cancers solides concernés par l'étude : 8 mélanomes (30%), 11 carcinomes bronchiques non à petites cellules (41%), 2 carcinomes bronchiques à petites cellules (7%), 2 carcinomes rénaux à cellules claires (7%), 3 carcinomes de la tête et du cou (11%), 1 tumeur neuro-endocrine du pancréas (4%). Dans deux tiers des cas (n = 18), les patients recevaient un CPI en monothérapie : Nivolumab (30%, n = 8), Pembrolizumab (22%, n = 6), Ipilimumab (7%, n = 2), Atezolizumab (4%, n = 1), Durvalumab (4%, n = 1). Un tiers des patients (n = 9) recevait une bithérapie de CPI. Les toxicités comme motifs d'admission en réanimation étaient les suivantes : 7 syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (26%) liés à une pneumonie infiltrante diffuse, 5 toxicités neurologiques à type d'encéphalites (18%), 4 états de choc de type « sepsis-like » (15%), 2 atteintes endocrines (7%) (1 insuffisance surrénalienne aiguë, 1 acidocétose diabétique), 1 colite aiguë grave (4%), une hépatite aiguë grave (4%), une anaphylaxie (4%) et 6 cas d'atteintes multiples avec défaillance multiviscérale (22%). Seuls 14 patients (52%) des patients recevaient un traitement spécifique pour la prise en charge de la toxicité grave dont 13 (93% des patients traités) par une corticothérapie systémique à forte dose (2 mg/kg/j). 16 patients sur 27 (59%) décédaient au cours de leur séjour en réanimation. Les patients décédés en réanimation présentaient des atteintes d'organe plus sévères (SOFA, support ventilatoire par oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive ou invasive). Le type histologique de cancer ou le type de CPI utilisé n'étaient pas associés à la mortalité. En plus des défaillances d'organe, l'absence de mise en place d'un traitement spécifique notamment d'une corticothérapie était associée à la mortalité en réanimation.

CONCLUSION : Nos résultats confirment que les effets secondaires graves des CPI sont rares (1.5%) mais sévère (mortalité de 59%) lorsqu'ils conduisent à l'admission du patient en réanimation. Ils ne remettent pas en cause l'excellent rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques dans la prise en charge des cancers solides à un stade avancé. Par ailleurs, le pronostic peut être nettement amélioré par l'administration d'une thérapeutique spécifique (corticothérapie IV à fortes doses) en urgence (4,5), avant l'apparition des défaillances d'organe.

MOTS-CLÉS : Complication de l'immunothérapie / Check point inhibiteur / Réanimation.