



HAL
open science

Prise en charge des effets indésirables des patients traités par immunothérapies anticancéreuses à l'officine : état des lieux et mise en place d'un outil de formation

Laura Billon

► To cite this version:

Laura Billon. Prise en charge des effets indésirables des patients traités par immunothérapies anticancéreuses à l'officine : état des lieux et mise en place d'un outil de formation. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04102519

HAL Id: dumas-04102519

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04102519v1>

Submitted on 22 May 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 10 MAI 2023

Par M^{elle} BILLON Laura Rémonde Myriam

Née le 15 mars 1996 à Versailles (78)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Prise en charge des effets indésirables des patients traités
par immunothérapies anticancéreuses à l'officine : état
des lieux et mise en place d'un outil de formation

JURY :

<u>Présidente du jury :</u>	Madame le Docteur FANCIULLINO Raphaëlle
<u>Directeur de thèse :</u>	Monsieur le Docteur POURROY Bertrand
<u>Membres du jury :</u>	Monsieur le Docteur CORREARD Florian Madame le Docteur PALMERO-PASTOR Audrey

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	------------------------------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury, le Docteur Raphaëlle Fanciullino, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au directeur de thèse, le Docteur Pourroy Bertrand, je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre temps, pour les heures de relecture et de correction et votre soutien tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir toujours répondu présent. Votre approbation m'a donné confiance. Je vous témoigne ici de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury de thèse,

Le Docteur Correard Florian, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Le Docteur Palmero Audrey, merci de juger mon ultime travail. Merci pour toutes ces années, merci pour ta confiance, ta bienveillance. Merci pour ces heures au travail, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tes conseils et ton réconfort tout au long de ces années d'études.

A mes parents, merci pour tout ce que vous avez enduré, fait et sacrifié pour que j'arrive à accomplir ma vie aujourd'hui. Merci pour votre éducation, votre soutien sans faille durant ces années d'études. Merci d'avoir toujours tout fait pour nous. Cette thèse vous est dédiée.

A Johan, merci à toi d'avoir passé ces neuf dernières années à me faire réviser des choses que tu ne comprenais pas, merci d'avoir passé autant d'heures à me soutenir et à me supporter à chaque concours et chaque examen. Merci d'être venu à Rungis pour m'accompagner et d'avoir répondu présent à chaque étape de ces études. Merci d'avoir relu encore et encore cette thèse. Je t'en serai toujours reconnaissante.

A Edith, Merci d'avoir toujours été là et merci pour les nombreux allers-retours afin de finir cette thèse.

A ma sœur, Camilia, merci d'avoir été là pour corriger mes rapports à chaque fois, merci de t'être engagé dans de longues études pour que je me sentes moins seule.

Au Docteur Louvier Carine, merci d'avoir su me donner ma chance, d'avoir toujours répondu présente, de m'avoir transmis tout ce savoir.

A l'équipe de la pharmacie de Fontsaïnte, merci de m'avoir accueillie jusqu'au bout, pour m'avoir enseigné notre art d'une si jolie manière, d'avoir toujours fait votre métier avec passion et amour. Merci de faire de votre officine une seconde maison. Une pensée particulière à Mary pour ta bienveillance, les heures passées ensemble, je suis chanceuse d'avoir pu travailler autant de temps à tes côtés. A Carine et Audrey, merci d'avoir su vous compléter si bien pour assurer ma formation avec autant de disponibilité, de sérieux et de bons moments. Vous aurez toujours une place particulière dans ma vie.

A l'équipe de la pharmacie de Ceyreste, merci d'avoir été les premiers à m'entraîner dans le monde de l'officine. Merci à Hugo d'avoir été mon premier maître de stage et merci à Julien de m'avoir transmis cette soif de savoir. Vous avez été d'un soutien très important durant ces études.

A Carine, Audrey, Hugo et Julien de m'avoir aidé à devenir le pharmacien que je suis.

Au Docteur Nabet Caroline, merci de m'avoir laissé tant de disponibilités durant ces derniers mois afin de mener à bien cette thèse.

A Joy, Lara, Leïa et Kaïdo.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

PARTIE I : GENERALITES 14

1. Introduction	14
2. Généralités.....	15
2.1 Définition.....	15
2.2 Le cancer en chiffre	16
2.2.1 Incidence, mortalité et diagnostic.....	16
2.2.2 Les principaux cancers	17
2.2.3 Les principaux facteurs de risque	18
3. Immunothérapie anticancéreuse	20
3.2 Les points de contrôles immunologiques	21
3.2.1 CTLA-4	23
3.2.2 PD-1.....	23
3.2.3 PD-L1	23
3.3 Les anti-CTLA-4	24
3.3.1 Ipilimumab (Yervoy ®).....	24
3.3.1.1 Indications de l'ipilimumab.....	24
3.3.1.2 Mécanisme d'action de l'ipilimumab.....	25
3.3.2 Tremelimumab (Imjudo®)	25
3.3.2.1 Indications du tremelimumab	25
3.4 Les anti-PD-1	25
3.4.1 Nivolumab (Opdivo®)	25
3.4.1.1 Indications du nivolumab	25
3.4.1.2 Mécanisme d'action du nivolumab.....	26
3.4.2 Pembrolizumab (Keytruda®)	26
3.4.2.1 Indications du pembrolizumab	26
3.4.2.2 Mécanisme d'action du pembrolizumab.....	27
3.4.3 Cemiplimab (Libtayo®)	27
3.4.3.1 Indication du cemiplimab	27
3.4.3.2 Mécanisme d'action du cemiplimab.....	27
3.4.4 Dostarlimab (Jemperli ®).....	28
3.4.4.1 Indication du dostarlimab	28
3.4.4.2 Mécanisme d'action du dostarlimab.....	28
3.5 Les anti-PD-L1	28
3.5.1 Atézolizumab (Tecentriq ®).....	28
3.5.1.1 Indication de l'atezolizumab	28
3.5.1.2 Mécanisme d'action de l'atezolizumab	29
3.5.2 Durvalumab (Imfinzi ®).....	29
3.5.2.1 Indication du durvalumab.....	29
3.5.2.2 Mécanisme d'action du durvalumab.....	29

3.5.3	Avelumab (Bavencio®).....	29
3.5.3.1	Indications de l'avelumab.....	29
3.5.3.2	Mécanisme d'action de l'avelumab.....	30
3.6	Interactions médicamenteuses.....	30
3.7	Effets indésirables de l'immunothérapie et mécanisme de la toxicité.....	31
3.7.1	Troubles cutanés.....	34
3.7.1.1	Rash cutané.....	35
3.7.1.2	Syndrome de Lyell et de Stevens Johnson.....	36
3.7.1.3	Dermatite bulleuse.....	37
3.7.1.4	Psoriasis.....	38
3.7.2	Troubles digestifs.....	38
3.7.2.1	Les diarrhées immuno-induites.....	39
3.7.2.2	Les colites immuno-induites.....	40
3.7.2.3	Les entérocolites.....	41
3.7.3	Troubles pulmonaires.....	41
3.7.3.1	Pneumopathie interstitielle diffuse (PID).....	42
3.7.4	Troubles hépatiques.....	43
3.7.5	Troubles rénaux.....	43
3.7.6	Troubles endocriniens.....	45
3.7.6.1	Hypothyroïdie.....	45
3.7.6.2	Hyperthyroïdie.....	46
3.7.6.3	Hypophyse.....	46
3.7.7	Toxicité rhumatologique.....	47
3.7.7.1	Arthrites.....	47
3.7.7.2	Myosites.....	48
3.7.7.3	Myalgies.....	48
3.7.8	Troubles cardiaques.....	48
3.7.9	Troubles hématologiques.....	49
3.7.10	Troubles oculaires.....	49
4	Conclusion.....	50

PARTIE II : 51

ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES DES OFFICINAUX SUR LES IMMUNOTHERAPIES ANTICANCEREUSES 51

1.	But de l'enquête.....	51
2.	Matériels et méthodes.....	52
2.1.	Groupe de participants.....	52
2.1.1	Population concernée.....	52
2.1.2	Données récoltées.....	52
2.1.3	Période d'étude.....	53
2.1.4	Organisation de l'étude.....	53

2.1.5	Protection des données	53
2.1.6	Déroulement	53
2.1.7	Contact avec les officines	54
2.2	Recueil des données patients-officines, chimiothérapies et toxicités survenue.....	54
2.3	Questionnaire.....	54
3.	Résultats	56
3.1.	Identification des officines et des patients.....	56
3.2.	Dossiers patients et toxicités	56
3.3	Questionnaire reflétant l'état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine.....	61
4.	Discussion	64
5.	Conclusion.....	66
<u>PARTIE III :</u>		68
<u>CREATION D'UN MODULE DE FORMATION A DESTINATION DES OFFICINAUX</u> <u>PAR LA METHODE DE DELPHI</u>		68
1.	Matériels et méthodes.....	68
1.1	La méthode de Delphi	68
1.2	Méthode de Delphi dite adaptée	69
1.3	Critères d'inclusion du panel d'experts	69
1.4	Consultation auprès d'experts	69
1.5	Echanges avec les pharmaciens d'officines concernant le souhait de la formation	70
1.6	Premier tour de Delphi	70
1.7	Second tour de Delphi	72
2.	Résultats	73
2.1	Premier tour du Delphi	73
2.2	Second tour de Delphi	82
3.	Discussion	87
4.	Outil de formation	89
4.1	Module de formation	90
4.2	Premier quizz « testez-vous maintenant »	107
4.3	Second quizz « testez vous maintenant »	109
<u>PARTIE IV : DISCUSSION</u>		113
<u>TABLES DES FIGURES</u>		114
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		115

PARTIE I : GENERALITES

1. Introduction

Les immunothérapies sont de nouvelles thérapeutiques utilisées dans la prise en charge du cancer.

Depuis une décennie, l'utilisation de ces thérapies est en constante augmentation.

Un des problèmes posés par ces nouvelles thérapeutiques est la prise en charge des patients par un personnel soignant mal formé.

En effet, il existe une différence majeure de mécanisme d'action des effets indésirables de ces immunothérapies par rapport aux chimiothérapies conventionnelles.

Dans le cadre de chimiothérapies classiques, sont utilisés principalement des cytotoxiques qui agissent de manière directe.

Pour les immunothérapies anticancéreuses, aussi appelées inhibiteurs des checkpoints, l'action et la toxicité suivent un mécanisme indirect, par stimulation des réactions immunitaires.

Ces mécanismes d'actions se traduisent par des effets secondaires spécifiques.

Les cures se déroulent en ambulatoire, mais les patients sollicitent souvent les professionnels de santé de ville en cas de survenue de toxicité.

La nécessité de former les professionnels de ville s'inscrit donc dans une prise en charge pluridisciplinaire dans l'intérêt du patient.

Cette formation pourrait permettre aux professionnels de santé non seulement de détecter les patients présentant ces effets indésirables, de leur assurer une prise en charge évitant des complications ou une interruption de traitement, mais également de pouvoir prodiguer le meilleur conseil possible au patient.

2. Généralités

2.1 Définition

Le cancer correspond à la prolifération anarchique de cellules qui ne répondent plus aux signaux de croissance et d'inhibition dans un tissu ou un organe. (1)

A l'origine, il existe des milliers de mutations au quotidien. Dans le cadre d'un cancer, on retrouve un échappement de ces mutations aux contrôles normalement mis en place.

Les cellules acquièrent de ce fait de nouvelles propriétés :

- Multiplication anarchique
- Perte de réponse aux contrôles inhibiteurs
- Perte de l'adhésion aux cellules contacts
- Absence de réponse aux signaux environnants et notamment aux signaux apoptotiques
- Diminution de l'adhésion aux matrices, facilitant la dissémination de ces cellules
- Création d'un nouveau réseau vasculaire permettant d'assurer en autonomie sa croissance

En résulte plusieurs étapes dans la formation du cancer :

- Lésion précancéreuse : Celle-ci est détectable au microscope par des techniques d'histopathologies, première étape possible du diagnostic. Ces lésions sont susceptibles d'évoluer en tumeur.

Une fois devenue cancéreuse, la cellule est donc capable de se développer et de se multiplier en totale indépendance.

- Cancer primaire : La cellule cancéreuse devient un cancer, capable de croître et d'envahir les tissus environnants. Elle devient autonome et se sert des signaux de croissance, sans répondre aux signaux inhibiteurs. Ainsi, elle peut grossir et croître de manière anarchique et autonome.
- Cancer secondaire : Le cancer primaire devient capable de se détacher de son environnement et de laisser des cellules tumorales s'échapper via les ganglions et la circulation sanguine pour envahir d'autres organes et d'autres tissus ; en résulte des métastases.

Désormais, on définit plutôt un cancer selon son histologie et son invasion, et moins selon l'organe touché. En effet, les cancers sont désormais définis par leur capacité de mutation et leur caractéristiques (signaux, échappement, forme et marqueurs de la cellule tumorale).

En se basant, sur ces différences et ressemblances entre les cellules tumorales au sein d'un même organe, les thérapeutiques ont pu évoluer pour cibler notamment certains marqueurs identifiés, afin d'augmenter la sensibilité des chimiothérapies et de réduire les effets indésirables dus au manque de spécificité des anciennes chimiothérapies.

Celles-ci étaient notamment basées sur la multiplication rapide des cellules cancéreuses, elles engendrent de nombreux effets indésirables sur les cellules saines à multiplication rapide (cheveux, peau, phanères et muqueuses).

2.2 Le cancer en chiffre

2.2.1 Incidence, mortalité et diagnostic

En 2018, selon l'Institut national du cancer (INCa), le nombre de nouveaux cas émergent chaque année en France est de 382 000 en France (avec 204 600 dans la population masculine et 177 400 chez la population féminine). (2)

On estime à 1000 nouveaux cas de cancer détectés par jour en France et le risque de développer un second cancer après un premier est de 36%. (2)

Le cancer est à ce jour la première cause de mortalité prématurée en France. (3)

Ces chiffres sont en augmentation chaque année, ce qui peut s'expliquer notamment par le vieillissement global de la population, le perfectionnement des techniques de dépistage, une meilleure connaissance des cancers et l'accès facilité et gratuit aux soins.

2.2.2 Les principaux cancers

D'après l'Institut National du Cancer (3) :

Chez la femme, les principaux cancers sont, en termes d'incidence :

1. Cancer du sein
2. Cancer colorectal
3. Cancer du poumon

Chez l'homme, les principaux cancers sont, en termes d'incidence :

1. Cancer de la prostate
2. Cancer colorectal
3. Cancer du poumon

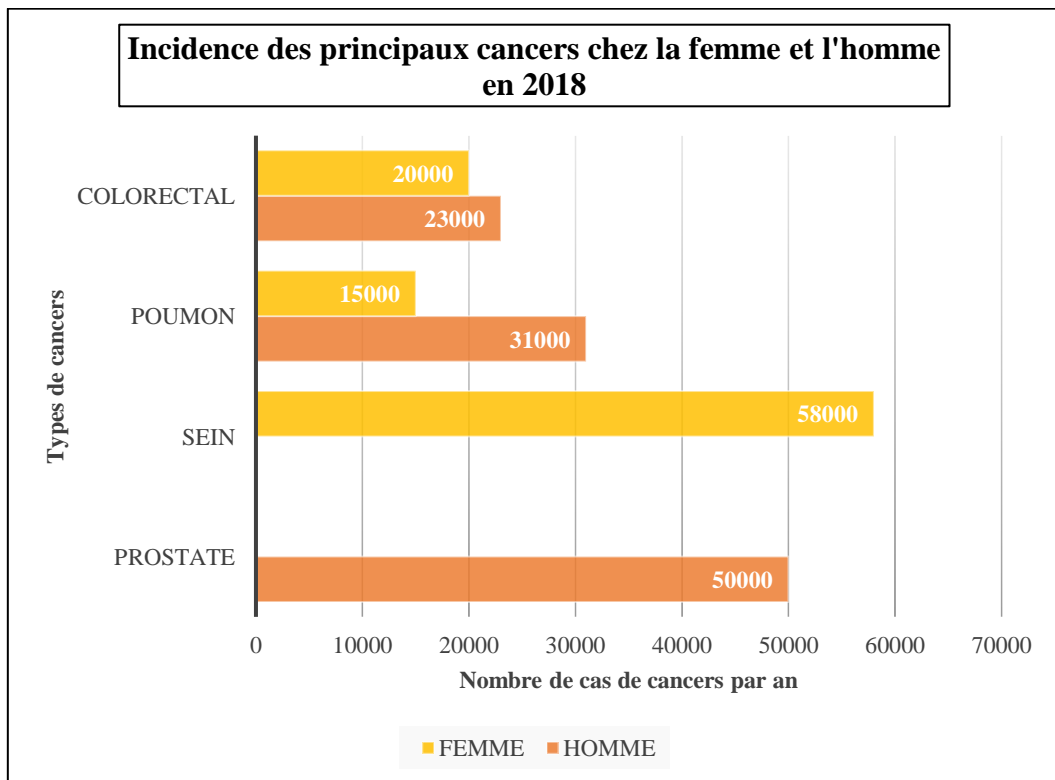


Figure 1 : Incidence des principaux cancers en 2018 en fonction du sexe (4)

2.2.3 Les principaux facteurs de risque

Les facteurs de risque des cancers vont être de deux types (5),(6) :

- Les facteurs intrinsèques, causant 10% des cancers
- Les facteurs extrinsèques, causant 90% des cancers

- Les facteurs intrinsèques (10% des cancers)

La génétique et l'histoire familiale sont retrouvées dans de nombreux processus cancéreux.

En effet, certaines mutations génétiques et acquises à la naissance favorisent la survenue de cancers et prédisposent l'être humain à certains cancers.

Certaines mutations entraînent un défaut de réparation de l'ADN, responsable d'un processus tumoral.

- Les facteurs extrinsèques (90% des cancers)

D'après l'Institut National de Cancer (7) :

Le tabac est la première cause de cancer évitable. Il est responsable de 19,8% des cancers.

Les molécules contenues dans une cigarette (notamment le goudron et les perturbateurs endocriniens) augmentent le risque de survenue de mutations cellulaires.

Elles favorisent également les irritations et les lésions des cellules saines, notamment au niveau des voies aérodigestives et des poumons, ainsi qu'un retard de cicatrisation de ces lésions et une légère immunodépression.

Les cellules deviennent ainsi plus vulnérables aux mutations et le risque de développer un cancer augmente.

L'alcool intervient également au niveau des cancers des voies aérodigestives. Il facilite les lésions et l'hypervascularisation de certains organes (foie, colon, rectum). Il est responsable de 8,6% des cancers.

Il est considéré comme un cancérigène certain (niveau I du CIRC) (7).

L'alimentation, de même que le surpoids et l'obésité, sont responsables de 5,4% des cancers. On implique notamment la surconsommation de viande rouge, des charcuteries et de fast food ainsi que la consommation de compléments alimentaires.

Le manque d'activité physique (moins de 30 minutes par jour) est responsable de 1% des cancers.

Enfin, certains agents infectieux, virus, bactéries (4% des cancers), les expositions professionnelles aux substances cancéreuses comme l'amiante (3,6% des cancers), les radiations ionisantes (1,8% des cancers), les traitements hormonaux (0,6% des cancers) et la pollution de l'air extérieur notamment à cause des particules fines (0,4%) sont également considérés comme des facteurs de risques de développer un cancer.

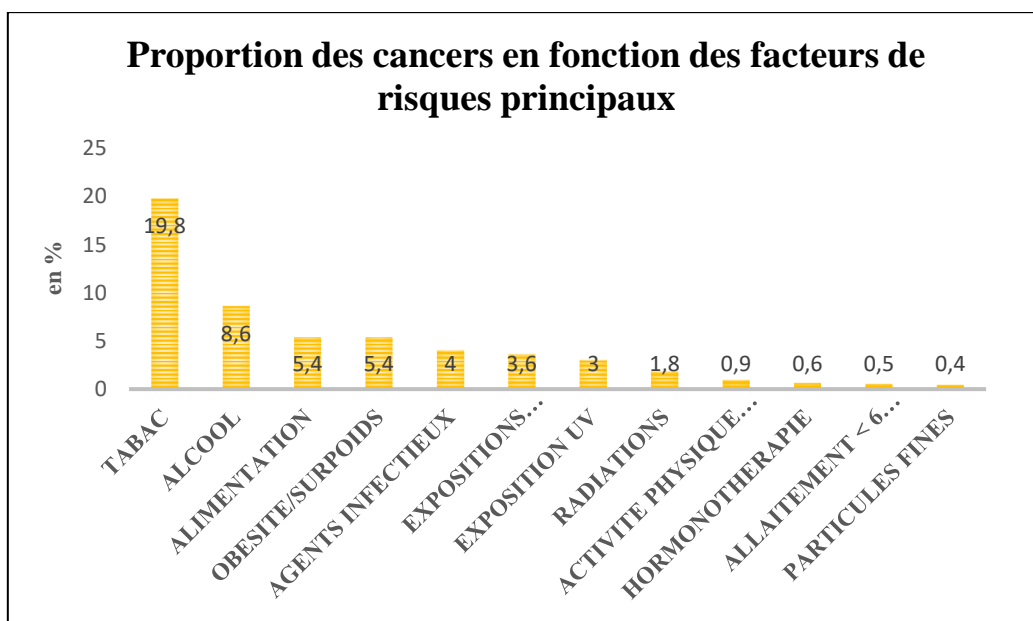


Figure 2 : Proportion des cancers en fonctions des facteurs de risques principaux (3)

3. Immunothérapie anticancéreuse

Avant la découverte de l'immunothérapie, les traitements du cancer se basaient uniquement sur la lyse cellulaire. Il existe différentes méthodes (8):

- *La chirurgie* : qui consiste à enlever la masse tumorale. Cependant, c'est une technique invasive, pas toujours réalisable selon l'organe touché et la taille de la tumeur et ne ciblant pas les possibles métastases, parfois indétectables lors du premier diagnostic ;
- *La chimiothérapie* : dite cytotoxique, qui consiste à détruire les cellules tumorales. Cependant, elle est très toxique et responsable de cancers secondaires ainsi que d'effets indésirables très lourds pour les patients, et peu spécifiques (notamment au niveau des phanères) ;
- *La radiothérapie* : qui consiste à cibler et à détruire, par les rayons, le cancer. Néanmoins, elle n'est réalisable que pour certains cancers et est responsable de cancers secondaires ainsi que d'effets indésirables handicapants (asthénie, atteintes des lignées sanguines). De plus, il existe une dose limitante ;
- *Les thérapies ciblées* : qui se basent sur la détection et la reconnaissance de certains marqueurs sur les cellules tumorales. Cependant, elle n'est pas toujours applicable car les marqueurs ne sont pas tous connus et peuvent muter, entraînant des résistances au traitement.

L'immunothérapie a émergé depuis une dizaine d'années et se base sur un principe différent des chimiothérapies dites classiques. Actuellement, il existe plus de 3000 essais cliniques d'immunothérapie anticancéreuse dans le monde.

Elle ne permet pas de détruire les cellules cancéreuses, mais de stimuler le système immunitaire de l'individu.

Elle consiste à potentialiser et à aider le système immunitaire à éliminer lui-même les cellules tumorales.

Communément, le système immunitaire et ses acteurs agissent en ciblant et éliminant les agents étrangers (infectieux ou anormaux) qu'ils rencontrent dans notre organisme. Il repère et détruit les cellules anormales, comme les cellules cancéreuses.

Il a été remarqué que même si le système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses, son action est trop souvent insuffisante ou lente face à la rapidité et l'évolution des cancers. De plus, les cellules tumorales parviennent souvent à détourner cette machinerie à son avantage (notamment en surexprimant certaines cibles pour créer des résistances).

En 1970, les chercheurs ont tenté de stimuler le système immunitaire pour le rendre plus efficace contre les cellules cancéreuses, mais les résultats n'étaient pas ceux attendus.

Il manquait notamment une spécificité de ces techniques pour potentialiser suffisamment le système immunitaire. De ce fait, le système immunitaire était peu efficace et ne permettait pas de lyser la cellule spécifiquement. (9)

L'avancée majeure de l'immunothérapie connaît son point de départ par une découverte, de James Allison et Tasuku Honjo, dans les années 1990.

En effet, l'activation des lymphocytes T entraînent une cascade de réactions. Une fois stimulés, ils permettent de détruire les « ennemis » repérés dans l'organisme, permettant l'éradication de maladies infectieuses ou la destruction de corps étrangers avant qu'ils ne créent des dommages. En s'intéressant aux lymphocytes T, ils ont découvert des « checkpoints ».

Ils identifient notamment deux checkpoints :

- La protéine LA-4
- La liaison PD-1/PD-L1

3.2 Les points de contrôles immunologiques

Les points de contrôle immunitaires, aussi appelés checkpoints immunitaires, sont des récepteurs impliqués dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires. Leur but est de réguler la durée et l'intensité de la réaction immunitaire afin de créer une balance entre la destruction des cellules du non soi et les phénomènes d'auto-immunités. (10)

Ces récepteurs peuvent être de deux types :

- Co-activateurs : glucocorticoïdes-induced TNF receptor, CD134, TNFRSF4
- Co-inhibiteurs : CTLA-4, PD-1, LAG3

Lors de phénomènes physiologiques, il existe un équilibre entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs. Cet équilibre permet l'activation ou l'inactivation de la cellule immunitaire.

On retrouve lors de ce phénomène deux phases principales :

- La phase activatrice, où l'on retrouve une liaison entre une cellule présentatrice d'antigènes ou une cellule dendritique (qui possède à sa surface 2 récepteurs : CD80/86 et le complexe majeur d'histocompatibilité), et un lymphocyte T (qui possède à sa surface 3 récepteurs : CTLA-4, TCR, CD28).

Les différentes liaisons entre ces deux cellules vont engendrer des activations ou des inhibitions du lymphocyte T :

- La liaison CD80/86-CTLA-4 entraîne un contrôle négatif du lymphocyte T
 - La liaison CMH-TCR entraîne une activation du lymphocyte T
 - La liaison CD80/86 entraîne une activation du lymphocyte T
-
- La phase effectrice correspond à la liaison entre un lymphocyte T et une cellule tumorale (qui exprime le PD-L1 et le CMH).

Lorsqu'il y a une liaison entre PD-1 et PD-L1, il y a une inhibition de l'activation des lymphocytes T.

En inhibant les liaisons entre le CTLA-4 et le CD80/86 ou entre PD-1 et PD-L1, on lève ainsi le rétrocontrôle négatif empêchant les cellules immunitaires d'agir. Ainsi au lieu d'aller vers une inhibition immunologique permettant à la cellule de croître, on arrive à une activation immunologique permettant la lyse cellulaire.

Lors d'un processus cancéreux, la cellule cancéreuse va libérer des protéines tumorales appelées antigènes tumoraux. Les lymphocytes T vont ensuite reconnaître ces antigènes et s'activer, puis migrer par la circulation sanguine vers la tumeur. Une fois infiltrés dans la tumeur, les lymphocytes T vont se lier aux cellules cancéreuses et enfin, les lyser.

Il existe un échappement des cellules tumorales qui vont surexprimer le ligand PD-L1 afin de maintenir la stimulation inhibitrice.

3.2.1 CTLA-4

Il s'agit d'une super immunoglobuline ; c'est la protéine T-lymphocyte-associée cytotoxique 4 ou CD152.

C'est un récepteur de protéine et un checkpoint inhibiteur.

Le gène codant pour cette protéine se trouve sur le chromosome 2 chez l'homme.

Elle s'exprime quasi-exclusivement sur des cellules CD4+ et CD8+ T.

Elle bloque la costimulation entre les cellules de VBTT et de T en se liant à CD80/86 sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ce blocage entraîne une inhibition de l'activité des CD28 responsables de la réponse immunitaire antitumorale. (11)

3.2.2 PD-1

C'est une molécule exprimée par les lymphocytes T mémoires et effecteurs.

Elle semblerait intervenir dans la régulation des cellules activées de manière quasi-permanente dans les processus inflammatoires comme ceux retrouvés lors de cancer.

Le récepteur PD-1 interagit avec deux ligands : PD-L1 et PD-L2. Ces ligands s'expriment sur les cellules tumorales et sur les cellules dendritiques. (11)

Le lymphocyte agit via PD-1 avec une cellule tumorale exprimant les ligands de PD-1 (PD-L1 et PD-L2).

Cette liaison entre PD-1 et PD-L1/PD-L2 permet d'inhiber la prolifération des lymphocytes T actifs et la production consécutive de cytokines. En résulte une inactivation des mécanismes de défense du système immunitaire, notamment contre les cellules tumorales.

3.2.3 PD-L1

C'est une protéine (Programmed death-ligand-1 ou CD274), codée par un gène (CD274) situé sur le chromosome 9 humain.

Le PD-L1 agit par liaison à des récepteurs, PD-1 et B7.1. La liaison de PD-L1 avec un de ces deux récepteurs entraîne l'inactivation des lymphocytes T.

Il est exprimé par les cellules tumorales et les cellules dendritiques.

Son expression est augmentée par l'interféron gamma. (11)

3.3 Les anti-CTLA-4

Il existe deux anti-CTLA-4 :

- L'ipilimumab, commercialisé sous le nom de Yervoy® par le laboratoire Bristol Myers Squibb Pharma. (12)

C'est un anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

- Le tremelimumab qui n'est pas encore commercialisé à ce jour, mais qui le sera sous le nom de IMJUDO® par le laboratoire Astra Zeneca. (13)

3.3.1 Ipilimumab (Yervoy ®)

3.3.1.1 Indications de l'ipilimumab

D'après les RCP (14) :

L'administration se fait en une perfusion toutes les trois semaines, avec quatre cycles au total.

Il possède quatre indications :

- Mélanome avancé (métastatique ou non résecable) en monothérapie ou en association avec le nivolumab.
- Première ligne du cancer du rein avancé, avec un pronostic défavorable/intermédiaire, en association avec le nivolumab
- Cancer du poumon, en association avec le nivolumab, chez des adultes n'ayant jamais été traités
- Cancer du poumon bronchique non à petites cellules, métastatiques en association avec le platine et le nivolumab

3.3.1.2 Mécanisme d'action de l'ipilimumab

C'est un anticorps monoclonal qui interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4).

L'ipilimumab potentialise l'action des lymphocytes T en inhibant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4.

En se liant au CTLA-4, il n'y a plus de blocage de la costimulation entre les cellules VBTT et T, il y a une liaison entre le CD80/86 et le CD28.

Ceci entraîne une activation des cellules T, leur prolifération puis l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes.

Cette infiltration entraîne une réponse antitumorale. (11)

3.3.2 Tremelimumab (Imjudo®)

3.3.2.1 Indications du tremelimumab

D'après la Haute Autorité de Santé, il n'existe qu'une seule indication. (15)

- Carcinome hépatocellulaire avancé ou non résecable en association avec le durvalumab

3.4 Les anti-PD-1

3.4.1 Nivolumab (Opdivo®)

3.4.1.1 Indications du nivolumab

L'administration se fait en une perfusion toutes les deux semaines.

Il possède huit indications (16) :

- Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) : monothérapie ou en association à l'ipilimumab
- Mélanome avec atteinte lymphatique ou métastases, ayant subi une résection complète
- Deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules localement en monothérapie

- Cancer du rein (en première ligne en cas de cancer avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable en association à l'ipilimumab ou en monothérapie lors d'un stade avancé, après un traitement antérieur)
- Lymphome Hodgkinien en rechute ou réfractaire, après une greffe de cellule souche autologue et un traitement par bentuximab
- Cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression
- Carcinome urothélial localement avancé, non résécable ou métastatique
- Cancer épidermoïde de l'œsophage

3.4.1.2 Mécanisme d'action du nivolumab

C'est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobulines G4 (IgG4). (17)

Il agit en bloquant le récepteur PD-1 et en empêchant la liaison entre PD-1 et ses deux ligands PD-L1 et PD-L2, permettant d'activer les lymphocytes T mémoires et effecteurs, responsables de l'activation de réactions immunitaires entraînant une invasion de la cellule tumorale par les lymphocytes T. (18)

3.4.2 Pembrolizumab (Keytruda®)

3.4.2.1 Indications du pembrolizumab

L'administration se fait par perfusion toutes les 3 semaines (19) :

- Mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
- Cancer bronchique non à petites cellules
- Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec de greffe de cellules souches autologues et d'un traitement par bentuximab
- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sel de platine
- Carcinome hépatocellulaire en monothérapie après échec d'un traitement par le sorafénib

3.4.2.2 Mécanisme d'action du pembrolizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé.

On retrouve le même mécanisme d'action que le nivolumab. Il empêche l'interaction de PD-1 avec ses deux ligands (PD-L1 et PD-L2), permettant de potentialiser l'action des lymphocytes T. (18)

Cependant, le pembrolizumab possède une fraction Fc différente, dépourvue de capacité cytotoxique (ADCC et CDCC) pour empêcher la déplétion de cellules exprimant PD-1 (cellules NK, lymphocytes B et monocytes). (19)

3.4.3 Cemiplimab (Libtayo®)

3.4.3.1 Indication du cemiplimab

Il existe une seule indication (20) :

Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé, chez des patients non-candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative.

3.4.3.2 Mécanisme d'action du cemiplimab

C'est un anticorps humanisé de type IgG4.

On retrouve le même mécanisme d'action que pour les autres anti PD-1, à savoir le blocage de la liaison entre PD-1 et ses deux ligands, entraînant la reprise et la potentialisation de la réaction immunitaire antitumorale. (18)

3.4.4 Dostarlimab (Jemperli ®)

3.4.4.1 Indication du dostarlimab

Il existe une seule indication (21) :

- Cancer de l'endomètre de la patiente adulte, récidivant ou avancé, présentant une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

3.4.4.2 Mécanisme d'action du dostarlimab

C'est un anticorps humanisé de type IgG4.

On retrouve le même mécanisme d'action que pour les autres anti PD-1, à savoir le blocage de la liaison entre PD-1 et ses deux ligands, entraînant la reprise et la potentialisation de la réaction immunitaire antitumorale. (21)

3.5 Les anti-PD-L1

3.5.1 Atézolizumab (Tecentriq ®)

3.5.1.1 Indication de l'atezolizumab

L'administration se fait par perfusion toutes les trois semaines. (22)

- Cancer du sein avancé
- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considéré comme inéligible au cisplatine et dont les cellules présentent une expression de PD-L1 supérieure à 5%
- Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ou de stage étendu en première ligne chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1, en association au carboplatine et à l'étoposide.

3.5.1.2 Mécanisme d'action de l'atézolizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 à fraction Fc modifiée, dirigé contre le PD-L1. Il permet d'activer la migration, la prolifération et la production de cytokines induites par les lymphocytes T.

Il se lie de manière directe avec le ligand PD-L1 et assure ainsi le double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1.

Ceci entraîne une inhibition de la réponse immunitaire médiée par la liaison PD-L1/PD-1 et réactive la réponse immunitaire antitumorale. Il n'y a pas de cytotoxicité anticorps-dépendante.

A noter qu'il n'impacte pas la liaison PD-L2/PD-1. (22)

3.5.2 Durvalumab (Imfinzi ®)

3.5.2.1 Indication du durvalumab

L'administration se fait par perfusion toutes les deux semaines. (23)

- Cancer du poumon non à petites cellules, stade 3 non opérable ou ECOG 0 ou 1, dont la maladie à progresser après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine et positif pour PD-L1.

3.5.2.2 Mécanisme d'action du durvalumab

C'est un anticorps monoclonal humain de type IgG1, dirigé contre le PD-L1. Son mécanisme d'action est le même que l'atézolizumab. (23)

3.5.3 Avelumab (Bavencio®)

3.5.3.1 Indications de l'avelumab

L'administration se fait par perfusion toutes les deux semaines. (24)

- Carcinome de Merkel métastatique dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure
- Cancer de la vessie

3.5.3.2 Mécanisme d'action de l'avelumab

C'est un anticorps monoclonal humain de type IgG1, dirigé contre le PD-L1. Son mécanisme d'action est le même que l'atezolizumab, à la différence qu'il induit également une lyse directe des cellules tumorales par les cellules NK via la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

3.6 Interactions médicamenteuses

D'après le Vidal (25) ;

Les interactions résultent principalement du mécanisme d'action immunologique des immunothérapies et de leurs effets indésirables.

Ainsi, il est préférable d'éviter les corticothérapies systémiques avant l'instauration d'un traitement pour ne pas interférer avec la pharmacodynamie des immunothérapies anticancéreuses. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration d'un traitement peut être envisagée afin de prendre en charge les effets indésirables rencontrés lors du traitement et ne semble pas altérer l'efficacité des traitements anti-cancéreux.

Les études d'interactions pharmacocinétiques n'ont pas été réalisées. Cependant, les anticorps monoclonaux ne sont pas des substrats du cytochrome P450 ni des transporteurs de médicaments et l'élimination se fait principalement par des voies du catabolisme.

Les traitements anticoagulants sont quant à eux déconseillés lors d'un traitement par ipilimumab du fait de l'augmentation du risque hémorragique, notamment gastro-intestinale. Les hémorragies gastro-intestinales faisant parties de ces effets indésirables, il faut les éviter ou renforcer la surveillance des patients.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été trouvée entre ipilimumab et paclitaxel/carboplatine, dacarazabine ou son métabolite (5 aminoimidazole 4 carboxamide). (12)

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue entre le dostarlimab et les petites molécules de substances actives. (21)

Les études réalisées entre le durvalumab et l'étoposide, le carboplatine ou le cisplatine ont montrés que leur pharmacocinétique n'était pas impactée. (23)

3.7 Effets indésirables de l'immunothérapie et mécanisme de la toxicité

Les effets indésirables d'une immunothérapie sont de deux types :

- Liés à la perfusion : douleur au point d'injection, hypotension, rougeurs, frissons
- Liés à l'immunothérapie

Le principal mécanisme de toxicité résulte dans l'activation des lymphocytes T, à la suite de l'absence du rétrocontrôle négatif des lymphocytes T effecteurs par l'inhibition de CTLA-4 et de la liaison PD-1/PD-L1.(26)

De cette prolifération des cytokines, résulte une libération massive de cytokines (interleukines 17 et 22, interféron gamma et TNF).

Les principaux effets indésirables de l'immunothérapie sont :

- Endocrinologiques : asthénie, variation du poids, céphalées, troubles visuels, diabète, polydipsie
- Cutanés : démangeaisons, ulcérations buccales, éruption cutanée, desquamation
- Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées avec ou sans douleurs, colites
- Respiratoires : dyspnée ou toux
- Rénaux : anomalies des paramètres de la fonction rénale (notamment créatinine et ionogramme) ou diminution du volume urinaire quotidien
- Hépatiques : ictère, troubles des paramètres hépatiques biologiques
- Sanguins : anémie, neutropénie, lymphopénie, hyperlymphocytose, cytopénie, thrombocytose, thrombocytopénie
- Oculaires : troubles de la vision, modification de l'acuité visuelle, douleur ou rougeur oculaire
- Système nerveux : myasthénie, engourdissements, neuropathies périphériques
- Généraux : Hyperthermie, asthénie, vertiges, baisse de la libido, irritabilité, troubles de la mémoire

Ces effets indésirables peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'administration de la dernière dose.

En règle générale, les anti-CTLA-4 entraînent le plus souvent des troubles gastro-intestinaux.
(27)

Les anti-PD-1 entraîne le plus souvent des symptômes thyroïdiens ou pulmonaires.

Seize pourcents des patients atteints d'un cancer développent des effets indésirables graves (grade 3 ou 4) sous inhibiteurs de checkpoints alors que 41% des patients traités par chimiothérapie usuelle développeront des effets indésirables graves.

Moins de 1% des patients traités par les inhibiteurs de checkpoints décèdent des suites d'un effet indésirable (principalement pneumopathies et colites) lié à ce traitement. (28)

Afin de prévenir et de prendre en charge ces effets indésirables, les patients sous immunothérapies se voient remettre lors de l'instauration de leur traitement une « Carte Alerte Patient » (ou carte « patient sous immunothérapie »). Cette carte doit être présentée à chaque professionnel de santé qu'ils rencontrent lors de leur parcours de soins.

Il existe une gradation des effets indésirables (Grade 1 à 5, du plus léger au plus grave).

Selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), la gradation générale des effets indésirables se définit comme ceci (29) :

« *Grades : Les grades font référence à la sévérité de l'EI.*

- *Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement*
- *Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
- *Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*
- *Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence*
- *Grade 5 : Décès lié à l'EI*

Tous les grades ne sont pas appropriés pour tous les EI. Ainsi, certains EI sont listés avec un choix de grade inférieur à 5. »

Étant donné le mécanisme d'action des immunothérapies, leurs effets indésirables sont pris en charge de manière différente des chimiothérapies classiques.

En effet, les immunothérapies entraînent des effets secondaires d'origine auto-immune.

La suractivation de la réponse immunitaire peut également s'exprimer au niveau des tissus sains, entraînant des troubles de symptomatologies semblables à ceux des chimiothérapies classiques mais via un mécanisme différent ; tous les organes peuvent être touchés.

Il s'agira d'effets et de complications immunomédiées, entraînant une inflammation des tissus et des organes.

La prise en charge dépend toujours du grade de l'effet indésirable.

En règle générale, le traitement est le suivant :

- Pour les grades 1 et 2, il suffit souvent d'un traitement symptomatique adapté, avec ou sans corticothérapie orale.
 - Pour le grade 1, le traitement est maintenu.
 - Pour le grade 2, on suspend le traitement
- Pour le grade 3 ou 4, le traitement sera interrompu. Le traitement consistera en plus d'un traitement symptomatique, en une hospitalisation ainsi qu'une corticothérapie par voie systémique, avec association possible d'immunosuppresseurs.

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE 1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement	Traitement symptomatique ➤ Traitement maintenu
GRADE 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Traitement symptomatique avec corticothérapie orale ou locale ➤ Suspension du traitement
GRADE 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Traitement symptomatique avec hospitalisation, corticothérapie par voie systémique avec ou sans association d'immunosuppresseurs ➤ Arrêt du traitement
GRADE 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Traitement symptomatique avec hospitalisation, corticothérapie par voie systémique avec d'immunosuppresseurs ➤ Arrêt définitif du traitement
GRADE 5	Décès lié à l'EI	

Figure 3 : Gradation des effets indésirables selon le CTCAE et prise en charge générale

3.7.1 Troubles cutanés

Les troubles cutanés sont les effets secondaires les plus fréquents des immunothérapies anti-cancéreuses. (29)

Ils surviennent chez 44% des patients traités par ipilimumab (30) et 34% des patients traités par PD-1 (31). Ces effets secondaires arrivent souvent en début de traitement.

Le prurit est l'un des effets indésirables le plus fréquemment observé sous immunothérapie.

Il survient chez 30% des patients traités par ipilimumab, 13% sous nivolumab, 20% sous pembrolizumab et 40% des patients traités par combinaison. (32)

La prise en charge fait intervenir les antihistaminiques à visée antiprurigineuse, les dermocorticoïdes de classe élevée (bétaméthasone, propionate de clobétasol) ainsi que des émoullients. (32,33)

La gradation et la prise en charge générale des toxicités cutanées sont définies par le CTCAE (29) comme suit :

- « **Grade 1** : Les rougeurs recouvrent moins de 10% de la surface corporelle (SC) avec ou sans symptômes
- **Grade 2** : Les rougeurs recouvrent 10 à 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes avec altération de la qualité de vie du patient
- **Grade 3** : Les rougeurs recouvrent plus de 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes et empêche le patient d'être autonome
- **Grade 4** : Les rougeurs recouvrent plus de 30% de la surface corporelle avec des complications (ex : infection) nécessitant l'hospitalisation au sein d'une unité de soins intensifs »

La prise en charge dépend du grade de l'effet indésirable :

- **Grade 1 et 2 :** Usage d'antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons ainsi que de crème à base de corticoïdes à usage topique. Il faut éviter le contact avec des irritants cutanés et l'exposition au soleil.
 - ➔ Le traitement peut être poursuivi
- **Grade 3 :** Usage d'antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons ainsi que de crèmes à base de corticoïdes à usage topique. On peut également ajouter des corticoïdes par voie intraveineuse.
 - ➔ Suspension temporaire du traitement avec reprise en cas de rétrogradation au grade 1 ou 2

Grade 4 : Corticoïdes par voie intraveineuse avec consultation en urgence chez un spécialiste.

- ➔ Suspension définitive du traitement

3.7.1.1 Rash cutané

L'exanthème maculo-papuleux est la principale toxicité apparaissant sous immunothérapies : 25 % avec les anti-CTLA-4, 15 % avec les anti-PD-1 et 40 % avec la combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-L1.

Les rashes de grade 3 et 4 surviennent dans moins de 2 % des cas avec chacune des 2 monothérapies et dans 5 % des cas avec la combinaison. (31)

Le plus souvent, l'exanthème débute sur le tronc et épargne le visage, s'étendant de manière centripète. (34)

Ce rash cutané pourra indiquer le début d'une autre complication des immunothérapies comme la dermatite bulleuse, les éruptions psoriasiformes, les éruptions lichénoïdes ou encore le vitiligo.

D'après le CTCAE (29), on classe cette pathologie en 3 grades :

« **Grade 1** : Macules/papules couvrant moins de 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur)

Grade 2 : Macules/papules couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Macules/papules couvrant plus de 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités élémentaires du quotidien ».

3.7.1.2 Syndrome de Lyell et de Stevens Johnson

Lorsque l'un de ces syndromes survient, il s'agit toujours d'une forme grave, engageant le pronostic vital.

Ces deux syndromes apparaissent le plus souvent une à trois semaines après le début du traitement.

Les premiers symptômes sont semblables à un syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées, toux, douleurs diffuses), associé à une kératoconjonctivite.

Après l'apparition des premiers symptômes, on voit le plus souvent apparaître au niveau de la face une éruption plane, rouge, puis elle s'étend sur le cou, le tronc et au reste du corps, de manière irrégulière.

Il apparaît dans le centre de chaque plaque une cloque, qui se détache très facilement sous un à trois jours.

Des ulcères peuvent également être présents au niveau des muqueuses (bouche, anus, région génitale, yeux). (35)

D'après le CTCAE (29), le syndrome de Lyell est supposé être « une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses. Elle est qualifiée en 2 grades :

Grade 4 : Desquamation cutanée couvrant plus de 30% de la surface corporelle avec signes associés tels qu'un érythème, purpura ou décollement épidermique

Grade 5 : Décès »

La survenue de ce syndrome impose un arrêt de traitement ainsi qu'une prise en charge en urgence.

Le syndrome de Stevens-Johnson est un « trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée. Il est classé en trois grades :

Grade 3 : Desquamation cutanée couvrant moins de 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)

Grade 4 : Desquamation cutanée couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)

Grade 5 : Décès » (29)

Le traitement de ces deux pathologies consiste en un arrêt du traitement. Les patients sont hospitalisés, si possible dans un service de grands brûlés ou en unité de soins intensifs, car le plus souvent, le risque majeur de cette pathologie est l'infection. On peut utiliser des immunosuppresseurs (comme la ciclosporine) ou des corticoïdes à fortes doses par voie systémique et une plasmaphérèse peut être réalisée.

La mortalité est de 25% dans le syndrome de Lyell et de 5% pour le syndrome de Stevens-Johnson.

3.7.1.3 Dermatite bulleuse

L'une des principales dermatites bulleuses auto-immunes est la pemphigoïde bulleuse. Il s'agit d'une dermatite de la jonction dermo-épidermique (36). Elles sont plus fréquentes sous anti-PD-1 que sous anti CLA4 ; elles surviennent souvent après plusieurs mois de traitement, en commençant par un prurit. Le plus souvent, l'immunothérapie est interrompue.

Le traitement se fait par corticothérapie locale pour les grades 1 et 2 et par corticothérapie systémique à partir du grade 3. Le rituximab a montré une efficacité dans cette indication mais les effets secondaires du rituximab ne permettent pas la généralisation de ce traitement. (37)

D'après le CTCAE (29), on grade cette dermatite selon ces 5 grades :

« **Grade 1** : Dermatite bulleuse asymptomatique ; bulles couvrant moins de 10 % de la surface corporelle

Grade 2 : Bulles couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle ; bulles douloureuses ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Bulles couvrant plus de 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Bulles couvrant plus de 30 % de la surface corporelle ; associées à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques ; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés

Grade 5 : Décès »

3.7.1.4 Psoriasis

Le plus souvent, la survenue d'une éruption psoriasiforme est rapportée sous anti-PD-1. (38)

Cette éruption touche les quatre membres et est de type érythémato-squameuse en plaques. (39)

3.7.2 Troubles digestifs

Les toxicités dues aux anti-CTLA-4 pourraient être causées par des mutations germinales du CTLA-4, qui a un rôle primordial dans l'homéostasie intestinale, médiée par les lymphocytes T régulateurs FOXP3+.

Ils seraient générés localement par des précurseurs exprimant des récepteurs T spécifiques des antigènes du microbiote intestinal. (40)

Ainsi, les inhibiteurs de checkpoints pourraient entraîner une modification du microbiote intestinal ainsi qu'une inflammation intestinale chronique. (41)

Dix-sept à 54% des patients traités par anti-CLA-4 rapportent des cas de diarrhées et 8 à 22% des patients rapportent une entérocologie.

Le risque majeur en cas d'abstention thérapeutique ou de mauvaise prise en charge est la perforation colique pouvant conduire au décès. (42)

Il existe deux principales manifestations des effets indésirables dus aux immunothérapies : les diarrhées et les colites.

3.7.2.1 Les diarrhées immunoinduites

Les diarrhées immunoinduites surviennent majoritairement chez les patients traités par anti-CTLA-4. Elles sont définies en 5 grades, selon le CTCAE (29) :

« **Grade 1** : Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 2 : Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 3 : Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès »

Le traitement dépendra du grade de l'effet indésirable survenu :

Grade 1 : Poursuite du traitement avec mise en place d'un traitement symptomatique par médicaments anti-diarrhéique (racécadotril), supplémentation en électrolytes par voie orale en cas de déshydratation et il faut boire beaucoup de liquides et éviter les fibres et le lactose

Grade 2 : Suspension du traitement par immunothérapie avec mise en place d'une corticothérapie par voie orale. On fera également des examens complémentaires (sigmoïdoscopie, coloscopie...)

Grade 3 : Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse

Grade 4 : Examens complémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie)

Si les corticoïdes n'entraînent pas de réponse suffisante, on switchera sur des immunosuppresseurs (infliximab) et il y aura une interruption définitive du traitement.

3.7.2.2 Les colites immuno-induites

Il s'agit d'un trouble caractérisé par une inflammation du colon.

La gradation selon le CTCAE est la suivante (29) :

« **Grade 1** : Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement

Grade 2 : Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles

Grade 3 : Douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; nécessitant un traitement médical ; signes péritonéaux

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès »

Concernant le traitement, il dépendra du grade (42) :

- **Grade 1** : Poursuite de l'immunothérapie, avec mise en place d'un traitement symptomatique (lopéramide, racécadotril, régime sans fibre et sans lactose). S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 14 jours, on passe à une corticothérapie per os.
- **Grade 2** : Suspension du traitement par immunothérapie, avec mise en place d'un traitement symptomatique (lopéramide, racécadotril, régime sans fibre et sans lactose). S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 3 jours, on passe à une corticothérapie per os.
- **Grade 3 ou 4** : Arrêt de l'immunothérapie et hospitalisation (réalisation d'une endoscopie et d'un scanner abdominal), avec administration d'une corticothérapie intraveineuse forte dose.

3.7.2.3 Les entérocolites

Selon le CTCAE (29), les entérocolites sont des troubles caractérisés par une inflammation du petit et du gros intestin. Elles sont définies comme suit :

« **Grade 1** : Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement

Grade 2 : Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles

Grade 3 : Douleurs abdominales sévères ou persistantes ; fièvre ; ileus ; signes péritonéaux

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès »

Le traitement sera le même que le traitement d'une colite immuno-induite.

3.7.3 Troubles pulmonaires

Le trouble pulmonaire le plus fréquent est l'œdème pulmonaire, dont la gradation est définie par le CTCAE (29) comme suit :

- « **Grade 1** : Dyspnée légère à l'effort avec signes radiologiques
- **Grade 2** : Dyspnée modérée à l'effort nécessitant un traitement médical, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Dyspnée sévère ou dyspnée au repos nécessitant une oxygénothérapie, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4** : Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence ou une intubation avec assistance ventilatoire.
- **Grade 5** : Décès »

Le traitement dépend du grade :

- **Grade 1** : Surveillance régulière, exploration nécessaire au diagnostic différentiel. L'immunothérapie pourra être reportée
- **Grade 2** : Mise en place d'une antibiothérapie, avec corticoïdes par voie orale en l'absence d'amélioration à la suite de l'antibiothérapie. Examens supplémentaires (scanner, bronchoscopie).
Le traitement est suspendu.
- **Grade 3 et 4** : Hospitalisation en urgence, corticoïdes par voie intraveineuse. En l'absence d'amélioration, ajout d'immunosuppresseurs.
Le traitement est arrêté définitivement. (43)

3.7.3.1 Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

L'incidence des pneumopathies interstitielle est estimée à 5 % tous grades de toxicité confondus et à 0,8 % pour les grades 3 et supérieurs (43). Les pneumopathies interstitielles diffuses surviennent le plus souvent au cours des 2 ou 3 premiers mois.

D'après le CTCAE (29), il s'agit d'un « trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire. Il se distingue en 5 grades :

Grade 1 : Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement

Grade 2 : Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise

Grade 4 : Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)

Grade 5 : Décès »

Le traitement repose principalement sur de la corticothérapie dès le grade 1.

Il s'agit de corticothérapie faible dose pour les grades 1 et 2 puis de corticothérapie forte dose (voir en bolus) à partir du grade 3.

3.7.4 Troubles hépatiques

Les toxicités hépatiques surviennent chez 5 à 10% des patients traités par anti-CLTA-4 et moins de 5% des patients traités par anti PD-1.

Le délai de survenue est de 6 à 12 semaines après l'initiation du traitement, avec des hépatites pouvant survenir jusqu'à un an après. (29)

- **Grade 1** : Asymptomatique, avis selon les résultats d'analyses biologiques
- **Grade 2** : Asymptomatique, avis selon les résultats d'analyses biologiques
- **Grade 3 et 4** : Epuisement, sensation de malaise, myalgies, arthralgies, perte d'appétit, perte de poids, nausées, rougeurs, ballonnements.

La prise en charge va dépendre du grade :

- **Grade 1** : Pas de traitement, surveillance par analyses biologiques sanguines hebdomadaires.
- **Grade 2** : Analyses sanguines biologiques toutes les 72 heures.
Nécessité d'examens supplémentaires de la fonction hépatiques. Si le taux d'enzymes hépatiques augmente, mise en place d'un traitement corticoïde par voie orale.
 - ➔ Suspension du traitement puis reprise si les résultats d'analyses s'améliorent, avec réduction des doses de corticoïdes
- **Grade 3** : Corticoïdes par voie orale ou intraveineuse selon le taux d'enzymes hépatiques.
 - ➔ Suspension du traitement
- **Grade 4** : Hospitalisation.
Corticoïdes par voie intraveineuse avec consultation d'un spécialiste
 - ➔ Arrêt définitif du traitement

3.7.5 Troubles rénaux

L'insuffisance rénale aigue est plus fréquente lors d'un traitement par bithérapie par ipilimumab + nivolumab (4,9%) qu'avec l'ipilimumab (2,0 %), le nivolumab (1,9 %) ou le pembrolizumab (1,4 %) en monothérapie (44).

Elle est définie par le CTCAE (29) comme « un trouble caractérisé par une perte aiguë de la fonction rénale, traditionnellement classé comme étant d'origine pré-rénale (flux sanguin arrivant aux reins faible), rénale et post-rénale (obstruction de l'écoulement dans l'uretère ou la vessie).

Elle se distingue en 5 grades :

- « **Grade 1** : Augmentation du taux de créatinine $> 0,3$ mg/dL ; créatinine supérieure à 1,5 à x 2,0 fois la valeur de base
- **Grade 2** : Créatinine supérieure à 2 à 3 fois la valeur de base
- **Grade 3** : Créatinine supérieure à 3 fois la valeur de base ou $> 4,0$ mg/dL ; hospitalisation requise
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une dialyse
- **Grade 5** : Décès »

La néphrite interstitielle est la lésion la plus fréquente, quelle que soit la classe pharmacologique utilisée (45). Le délai de survenue est d'une semaine à douze mois.

Le traitement va dépendre du grade de l'insuffisance rénale (46) :

Grade 1 : arrêt du traitement, quantification de la protéinurie et de la créatininémie tous les 3 à 7 jours;

Grade 2 : arrêt du traitement, avis néphrologique avec quantification de la protéinurie et de la créatininémie tous les 3 à 7 jours, corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j, majoré à 1-2 mg/kg/j et/ou bolus de méthylprednisolone en l'absence d'amélioration après 1 semaine, et réduction progressive pour arrêt en 4 à 6 semaines)

Grade 3 : arrêt définitif du traitement, avis néphrologique impératif, pouvant conduire à la réalisation d'une biopsie, corticothérapie (1-2 mg/kg/j et/ou bolus de méthylprednisolone; si grade > 2 après 1 semaine de stéroïdes : un traitement immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, acide mycophénolique, infliximab) peut être indiqué en association avec la corticothérapie.

Le traitement des néphrotoxicités consiste en l'arrêt transitoire du traitement, avec la mise en place d'une corticothérapie jusqu'à obtenir une récupération complète de la fonction rénale.

Néanmoins, il existe quelques cas où la dialyse à long terme est nécessaire.

En cas de toxicité de grade 3 ou 4, le traitement est arrêté définitivement.

3.7.6 Troubles endocriniens

Les troubles endocriniens apparaissent chez 5 à 10% des patients traités par immunothérapie. Ils sont plus fréquents avec les anti-PD1 et lors d'association anti-PD-1/anti-CLA-4. (47)

3.7.6.1 Hypothyroïdie

Elle est définie par le CTCAE (29) comme un « trouble caractérisé par une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.

- **Grade 1** : Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement
- **Grade 2** : Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5** : Décès »

Elle est le plus souvent de grade I ou de grade 2.

Il y a une possible absence de symptômes avec des troubles biologiques.

Les autres symptômes sont : épuisement, sensibilité accrue au froid, prise de poids, constipation, ralentissement global des pensées et des mouvements, dépression, myasthénie, myalgies, sécheresse de la peau, ongles et cheveux cassants.

Le traitement consistera en l'administration d'un traitement hormonal de substitution à long terme (avec des hormones thyroïdiennes en fonction de la gravité) et des corticoïdes par voie orale en cas d'inflammation de la thyroïde ;

Le traitement sera interrompu jusqu'à la disparition des symptômes.

3.7.6.2 *Hyperthyroïdie*

Elle est définie par le CTCAE(29) comme un « trouble caractérisé par un taux trop important d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme. Les causes les plus fréquentes sont une hyperactivité de la glande thyroïde ou un surdosage en hormone thyroïdiennes.

- **Grade 1** : Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement
- **Grade 2** : Symptomatique ; indication de traitement hypothyroïdien ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5** : Décès

Il existe une possible absence de symptômes accompagnée par des troubles biologiques.

Les autres symptômes fréquemment rencontrés sont une suractivité globale : nervosité, anxiété, irritabilité, sautes d'humeur, troubles du sommeil, asthénie profonde et constante, thermophobie, troubles cardiaques (arythmie, palpitations), convulsions, tremblements, perte de poids.

Le traitement consiste à l'administration de bêtabloquants en cas de symptômes ; le traitement sera interrompu jusqu'à la disparition des symptômes.

Des analyses de sang devront être régulièrement effectuées dans les deux cas pour contrôler les taux des hormones thyroïdiennes.

3.7.6.3 *Hypophyse*

Les hypophysites surviennent essentiellement avec l'ipilimumab (4-20 % vs < 1% avec les autres molécules), après un délai moyen de 2-3 mois.(47)

On retrouve en général des maux de tête, une vision double, une polydipsie, une augmentation du volume urinaire, un déséquilibre hormonal (avec leurs symptômes associés).

Le traitement consistera en l'administration de corticoïdes par voie orale ou intraveineuse et un traitement hormonal de substitution approprié (en fonction de la gravité et de la nature des hormones touchées) ;

Le traitement sera interrompu jusqu'à la disparition des symptômes et suspendu si les symptômes sont trop importants.

3.7.7 Toxicité rhumatologique

L'incidence des toxicités rhumatologiques est de 5 à 10%. (32)

Il s'agit principalement d'arthrites et de myosites.

3.7.7.1 Arthrites

Elle est définie par le CTCAE (29) comme « une inflammation d'une articulation et se définit en 3 grades :

- **Grade 1** : Douleur légère avec inflammation, érythème, ou gonflement articulaire
- **Grade 2** : Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; dommages articulaires irréversibles ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne »

Le traitement repose sur la prise de corticoïdes.

3.7.7.2 Myosites

Elle est définie par le CTCAE comme « une inflammation des muscles squelettiques et se définit en 3 grades :

- **Grade 1** : Douleur légère
- **Grade 2** : Douleur modérée associée à une faiblesse ; douleur interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Douleur associée à une faiblesse sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne »

Le traitement repose sur la corticothérapie et l'interruption du traitement.

La survenue d'une myosite impose la recherche d'une myocardite associée. (47)

3.7.7.3 Myalgies

Elle est définie par le CTCAE (29) comme « une sensation de gêne marquée trouvant son origine au niveau d'un muscle ou de plusieurs muscles ; Elle est définie en 3 grades :

- **Grade 1** : Douleur légère
- **Grade 2** : Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne »

3.7.8 Troubles cardiaques

La principale toxicité cardiaque est la myocardite. Son incidence est rare (<1%) mais peut être mortelle.

Le délai de survenue est inférieur à un mois après le début de l'immunothérapie et le taux de décès est de 50%.

Elle est définie par le CTCAE (29) comme « une inflammation du tissu musculaire cardiaque.

Elle est définie en 5 grades :

- « **Grade 1** : Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP [peptide natriurique B]) ou à l'imagerie
- **Grade 2** : Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré
- **Grade 3** : Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)
- **Grade 5** : Décès »

Le traitement consiste en un arrêt de l'immunothérapie, quel que soit le grade de toxicité de la myocardite. La corticothérapie systémique est envisagée en cas de symptômes, de signes ECG ou de la présence d'une sémiologie aiguë d'inflammation à l'IRM. (47)

3.7.9 Troubles hématologiques

Les toxicités hématologiques représentent moins de 0,5% des toxicités immunoinduites, mais lorsqu'elles surviennent, elles sont majoritairement de grade 3 ou 4 (>80%). Il s'agit principalement de neutropénies, d'anémies hémolytiques auto-immunes et de thrombopénies immunoinduites. (48) La prise en charge est celle des cytopénies auto-immunes classiques et est basée sur la corticothérapie. (47)

3.7.10 Troubles oculaires

La toxicité oculaire a une prévalence de 1%. Elle survient principalement sous forme d'uvéïtes, de conjonctivites, de sclérites et d'épisclérites. Elles peuvent nécessiter un arrêt de l'immunothérapie pouvant être définitif. (49)

Le traitement est basé sur la corticothérapie.

4. Conclusion

En conclusion, si les immunothérapies anticancéreuses permettent d'entrevoir un nouvel espoir dans la prise en charge des cancers, et notamment des cancers en échec thérapeutique, ces nouvelles thérapeutiques ne sont pas encore totalement maîtrisées.

Leurs toxicités relèvent d'un mécanisme différent des chimiothérapies « classiques ».

Les chimiothérapies étant dispensées à l'hôpital, les soignants de ville n'ont pas forcément connaissance des traitements pris par les patients. Les patients ne sont pas toujours au courant que le terme « chimiothérapies » désigne vulgairement les chimiothérapies classiques, ce qui peut créer des situations dramatiques allant jusqu'au décès à cause d'un mauvais diagnostic et d'une mauvaise prise en charge par manque d'informations et de formations.

La carte « Alerte Patient » permet ainsi au patient et au professionnel de santé de la molécule d'immunothérapie utilisée. Elle permet aussi au professionnel de santé d'identifier les patients traités par immunothérapie et de prodiguer un conseil adapté.

Les immunothérapies sont vouées à se développer davantage dans les années à venir et à intervenir dans la prise en charge de nombreux cancers. Les toxicités étant nombreuses et fréquentes, il est primordial que les professionnels de santé de ville soient formés et éduqués sur ces dernières, afin d'éviter des erreurs d'orientation ou de diagnostic.

PARTIE II :

ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES DES OFFICINAUX SUR LES IMMUNOTHERAPIES ANTICANCEREUSES

1. But de l'enquête

Cette enquête a pour but de faire l'état des lieux sur les connaissances actuelles des pharmaciens d'officine concernant les immunothérapies anticancéreuses.

En effet, les pharmaciens d'officine sont des interlocuteurs privilégiés des patients en ville. Ils font partie des seuls professionnels de santé disponibles, accessibles à tous sans distinction pécuniaire, et au quotidien en ville.

Cependant, ils n'ont pas toujours connaissance des thérapeutiques prises par leur patient, notamment quand celles-ci sont administrées à l'hôpital.

Ici, nous avons cherché à savoir ce qu'ils connaissent sur différents points :

- Les immunothérapies anticancéreuses
- La détection des patients suivis par des immunothérapies anticancéreuses
- Les toxicités induites par les immunothérapies anticancéreuses
- La gradation des effets indésirables

Nous savons que les pharmaciens d'officines sont soumis à un développement professionnel continu (DPC).

Ils doivent en effet maintenir et actualiser leurs connaissances et leurs compétences ainsi que l'amélioration de leur pratique, dans un but de prise en charge optimale des patients.

2. Matériels et méthodes

2.1. Groupe de participants

Afin de garder une pertinence de l'enquête, nous avons décidé de nous focaliser sur des officines ayant déjà été en contact avec des patients traités par immunothérapies anticancéreuses.

En effet, afin de savoir si les pharmaciens d'officine possèdent des connaissances sur ce sujet, il nous semble évident de se concentrer sur des pharmaciens ayant déjà pu intervenir auprès de ces patients et d'évaluer leurs conseils.

Ils nous paraissent plus à même d'avoir pu se documenter et se former sur ces nouvelles thérapies.

Nous avons donc, après accord demandé et obtenu sur le portail d'accès aux données de santé (PADS) de l'APHM le 03 mars 2021, commencé à créer nos groupes.

2.1.1 Population concernée

Patients ayant été traités par thérapies ciblées ou chimiothérapie et ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique ou d'un bilan de médication pour cela (et durant lesquels, dans le cadre du soin courant, les coordonnées de leur officine de ville ont été enregistrées dans le dossier patient) et ayant reçu, avant ou après ces traitements, une immunothérapie.

La population a principalement été choisie dans le service de dermatologie.

2.1.2 Données récoltées

Données cliniques : Noms des immunothérapies utilisées, doses administrées, durées de traitement, toxicités (nature et grade selon la description dans les dossiers médicaux) sous immunothérapie présentées durant la période d'étude

Données non cliniques : coordonnées des pharmaciens d'officine

2.1.3 Période d'étude

Un à cinq ans, rétrospectif, nécessité d'obtenir un échantillon représentatif d'au moins 30 officines.

2.1.4 Organisation de l'étude

La constitution de la base de données initiale (identification des officines concernées) a été réalisée par le Dr B Pourroy, PH, pharmacien responsable de l'unité Oncopharma Timone, en relation avec le Dr F Correard, MCU-PH, en charge des consultations pharmaceutiques en oncologie.

Les questions posées aux pharmaciens d'officine l'ont été par moi-même.

2.1.5 Protection des données

La base de données contient des données anonymisées.

L'anonymisation permet de ne pas connaître les noms des patients concernés lorsqu'on interrogera les pharmaciens d'officine.

- numéro d'ordre du patient (la table de correspondance est hébergée sur le serveur ONCOPHARMA de l'APHM).
- immunothérapie utilisée (parmi nivolumab, ipilimumab et pembrolizumab)
- dose
- toxicités présentées pendant le traitement (nature, grade selon la description dans le dossier médical)

2.1.6 Déroulement

Nous avons voulu utiliser un questionnaire succinct, simple et à choix courts afin d'évaluer les points pertinents.

Le but étant de créer un module de formation via la méthode de Delphi, nous avons un objectif de 30 pharmacies répondantes.

2.1.7 Contact avec les officines

Les officines ont toutes été contactés par téléphone, afin de les informer du projet, de leur demander leur accord pour participer à cette enquête, et de récolter les adresses mails afin de leur transmettre notre enquête.

2.2 Recueil des données patients-officines, chimiothérapies et toxicités survenue

Nous avons pour chaque patient, son officine référente ainsi que les traitements pris, la durée de chaque cure, les molécules utilisées et son dossier patient contenant les toxicités survenues.

2.3 Questionnaire

Question 1 : Suivez-vous des patients traités par immunothérapies anticancéreuses* dans votre officine ? *Immunothérapies anticancéreuses: ipilimumab (Yervoy®), nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®), durvalumab (Imfizi®), atézolizumab (Tecentriq®), avélumab (Bavencio®)

Réponses possibles :

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Question 2 : Si oui, vos patients sous immunothérapies vous présentent-ils leur carte d'«Alerte Patient» lorsqu'ils viennent à l'officine ?

Réponses possibles :

- Oui
- Non
- Non applicable

Question 3 : Connaissez-vous les principaux effets indésirables imputables aux immunothérapies anticancéreuses dont peuvent vous faire part les patients ?

Réponses possibles :

- Oui
- Non

Question 4 : Si oui, sauriez-vous grader le niveau des effets indésirables chez ces patients ?

Réponses possibles :

- Oui, gradation de 1 à 4 selon plusieurs critères
- Oui mais je ne connais pas de critères précis
- Non
- Non applicable

Question 5 : Si oui, adaptez-vous votre conseil à la spécificité de ces effets indésirables (origine immunologique) ?

Réponses possibles :

- Oui
- Non
- Non applicable

Question 6 :

Souhaiteriez-vous participer à l'élaboration d'un outil de formation à destination des pharmaciens d'officine concernant la prise en charge des toxicités des patients sous immunothérapies anticancéreuses ?

Réponses possibles :

- Oui
- Non

3. Résultats

3.1. Identification des officines et des patients

Nous avons contacté 67 officines au total, dès avril 2021.

Nous avons pu récupérer une dizaine de mail via les dossiers hospitaliers, et nous avons donc tenté de les joindre afin leur demander leur autorisation de leur envoyer notre questionnaire, en expliquant le projet de cette thèse.

Pour les officines restantes, nous les avons contacté par téléphone.

Nous avons eu 30 refus par téléphone. Le plus souvent, nous demandions à parler à un pharmacien ou au titulaire, nous n'avons pas réussi à leur parler dans 36 officines.

Dans 31 officines, nous avons réussi à récupérer l'adresse mail et l'accord des pharmaciens d'officine pour répondre à mon questionnaire.

Cependant, nous n'avons eu que 12 réponses entre mai 2021 et décembre 2021.

3.2. Dossiers patients et toxicités

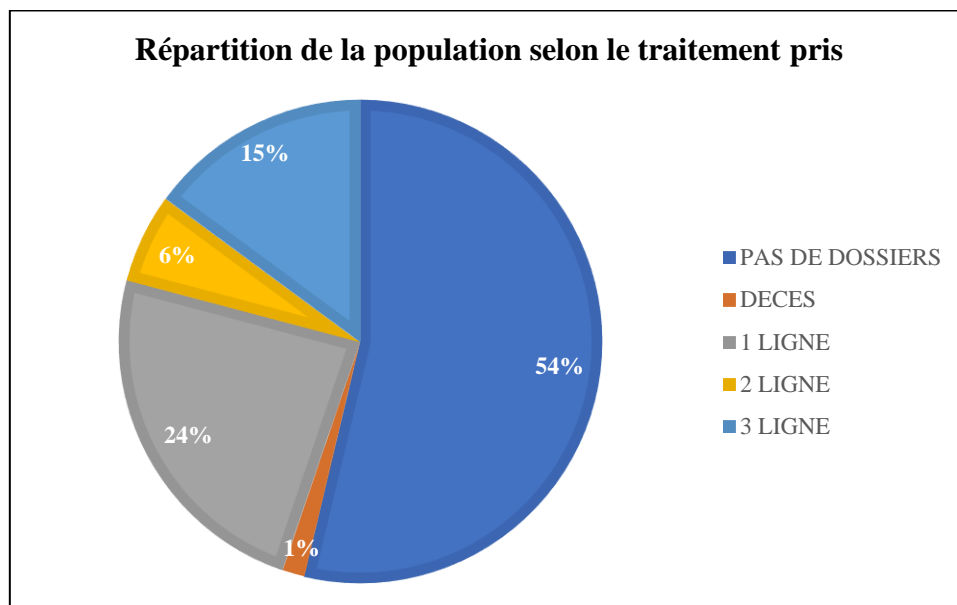


Figure 4 : Répartition de la population selon leur traitement

D'après les données recueillies, nous pouvons noter que sur les 67 patients retenus pour l'étude :

- Quarante-trois patients ont reçu une ligne de traitement
- Douze patients ont reçu deux lignes de traitement
- Douze patients ont reçu trois lignes de traitement
- Pour 36 patients, le dossier était trop ancien et nous n'avons pas pu accéder à ce dernier
- Un décès est survenu avant l'administration de la première cure, il sera donc exclu de notre étude.
- Nous allons donc principalement analyser les résultats pour les 30 patients pour lesquels nous avons un dossier.

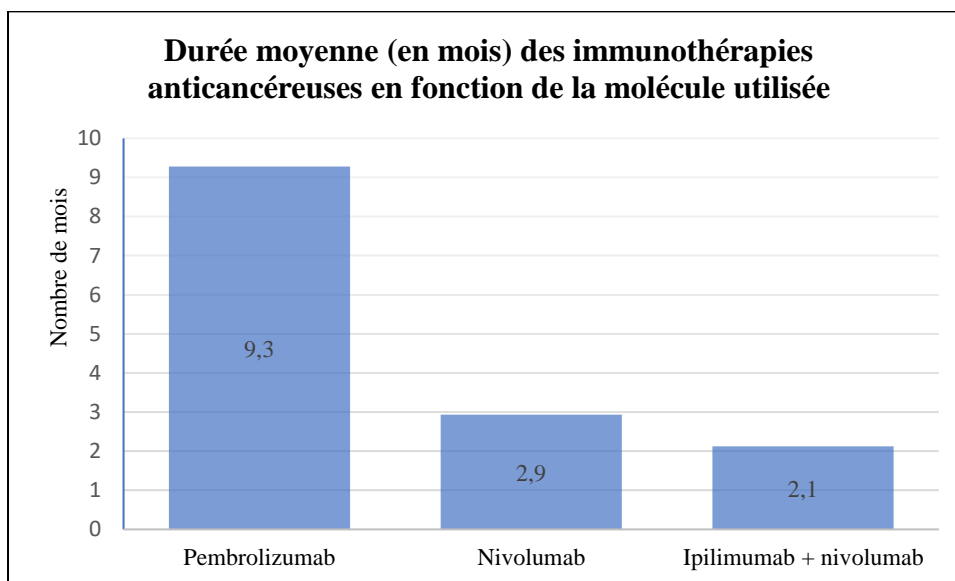


Figure 5 : Durée moyenne (en mois) des immunothérapies anticancéreuses

La durée moyenne d'un traitement par immunothérapie en unité dermatologique est de six mois.

Les traitements par pembrolizumab sont réalisés en moyenne pendant neuf mois ($\pm 11,20$).

Les traitements par nivolumab sont réalisés en moyenne pendant trois mois ($\pm 9,06$).

Les traitements par une association ipilimumab/nivolumab sont réalisés en moyenne pendant deux mois. ($\pm 0,64$).

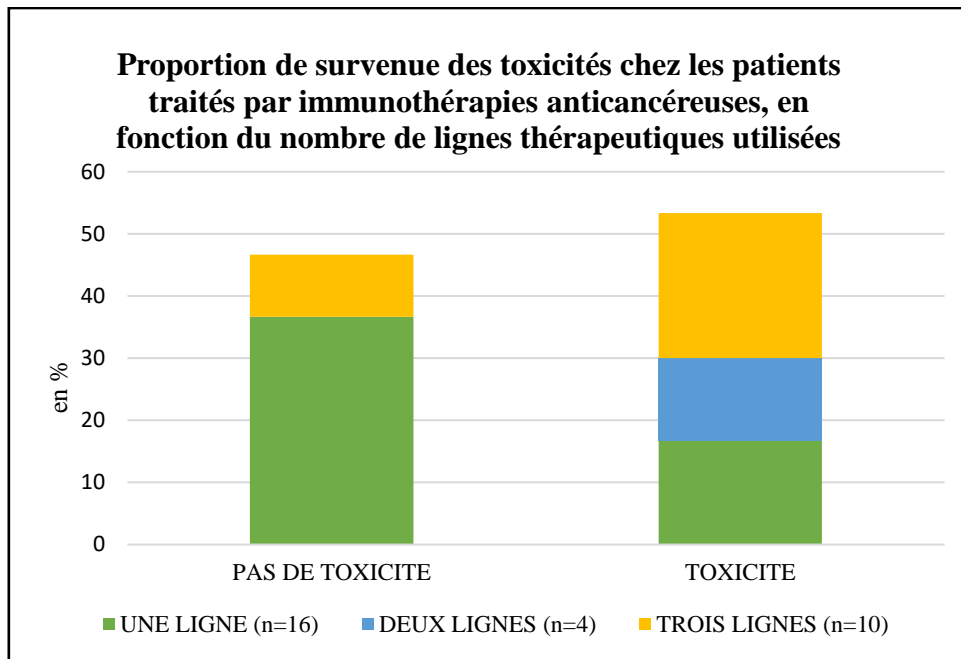


Figure 5 : Proportion de survenue des toxicités chez les patients traités par immunothérapies anticancéreuses, en fonction du nombre de ligne thérapeutiques utilisées

Parmi les patients inclus dans notre étude, plus de la moitié des patients ont déclaré au moins une toxicité, et parmi eux :

- Un tiers des patients ayant reçu une seule ligne de traitement ont déclaré au moins une toxicité
- Tous les patients ayant reçu deux lignes de traitement ont déclaré au moins une toxicité
- Plus de la moitié des patients ayant reçu trois lignes de traitement ont déclaré au moins une toxicité
- Au moins une toxicité pour 16 d’entre eux, et donc 16 officines qui auraient pu être confrontées à une consultation du patient.

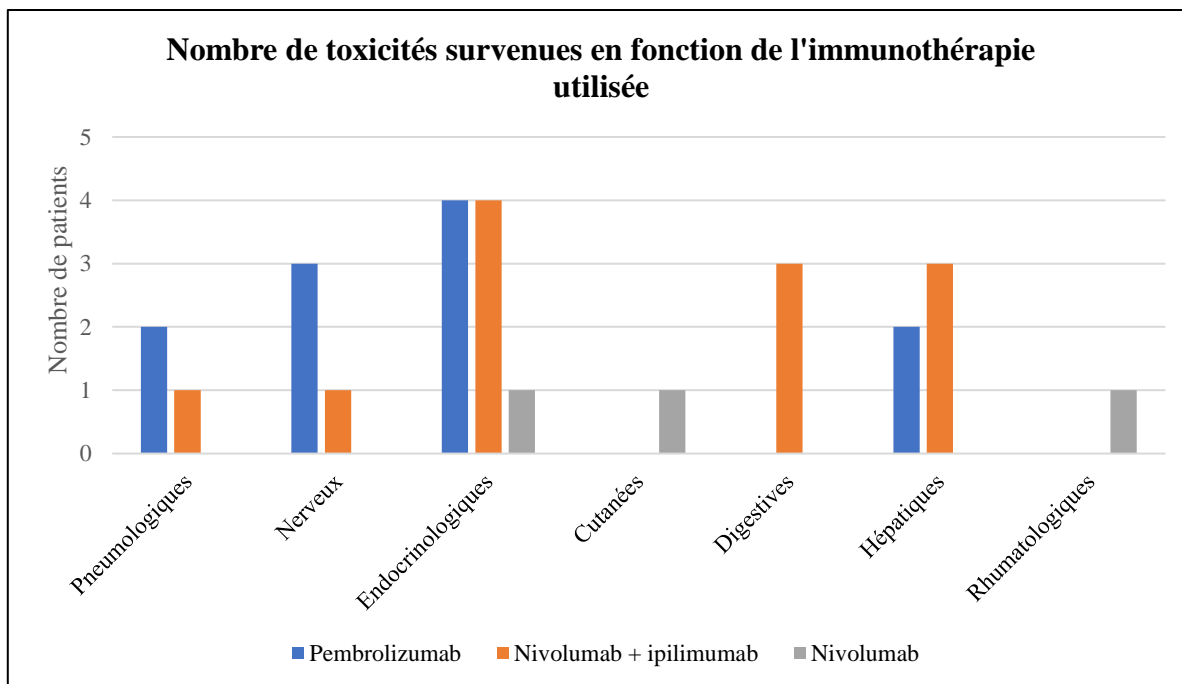


Figure 6: Proportion des toxicités apparues en fonction de l'immunothérapie utilisée

Selon l'immunothérapie utilisée nous remarquons que :

- 66% des patients ayant reçu au moins une ligne de pembrolizumab déclarent des toxicités
- Tous les patients ayant déclaré une dysthyroïdie ont reçu un traitement par anti -PD-1
- Tous les patients ayant déclaré une colite ont reçu une bithérapie nivolumab+ipilimumab
- Tous les patients ayant déclaré une myasthénie ayant entraîné un arrêt de traitement ont été traité par pembrolizumab

Parmi les patients ayant reçu une ligne de traitement, 60% (n=16) n'ont pas déclaré de toxicités. 10% ont déclaré une toxicité de grade 1, 25% ont déclaré une toxicité de grade 2 et 25% ont déclaré une toxicité de grade 3.

Parmi les patients ayant reçu deux lignes de traitement (n=4), 18% ont déclaré une toxicité de grade 1 et 82% des patients ont déclaré une toxicité de grade 2

Parmi les patients ayant reçu trois lignes de traitement (n=10), 18% n'ont pas déclaré de toxicité, 24% ont déclaré une toxicité de grade 1, 40% ont déclaré une toxicité de grade 2 et 18% ont déclaré une toxicité de grade 3.

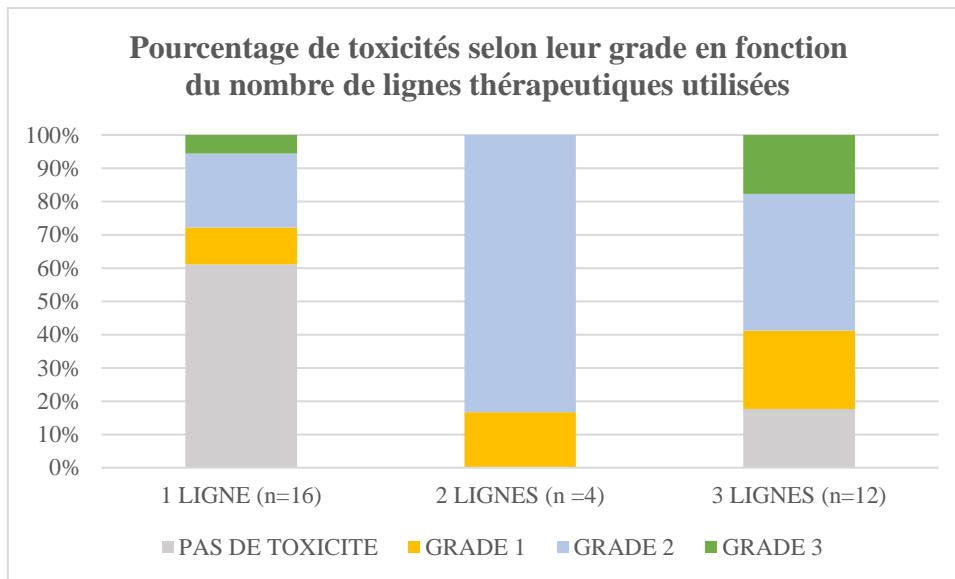


Figure 7: Proportion de toxicités selon leur grade en fonction du nombre de lignes thérapeutiques utilisées

Parmi les toxicités retrouvées, nous avons distingués trois catégories :

- Potentiellement détectables en officine sur symptômes cliniques (toxicités digestives, cutanées, endocrinologiques) : on en retrouve 14
- Potentiellement détectables en officine sur bilan biologique (toxicités rénales, toxicités neurologiques, toxicités hépatiques) : on en retrouve 8
- Non détectables à l'officine (Pneumopathies, meningo-radicalites) : on en retrouve 3.

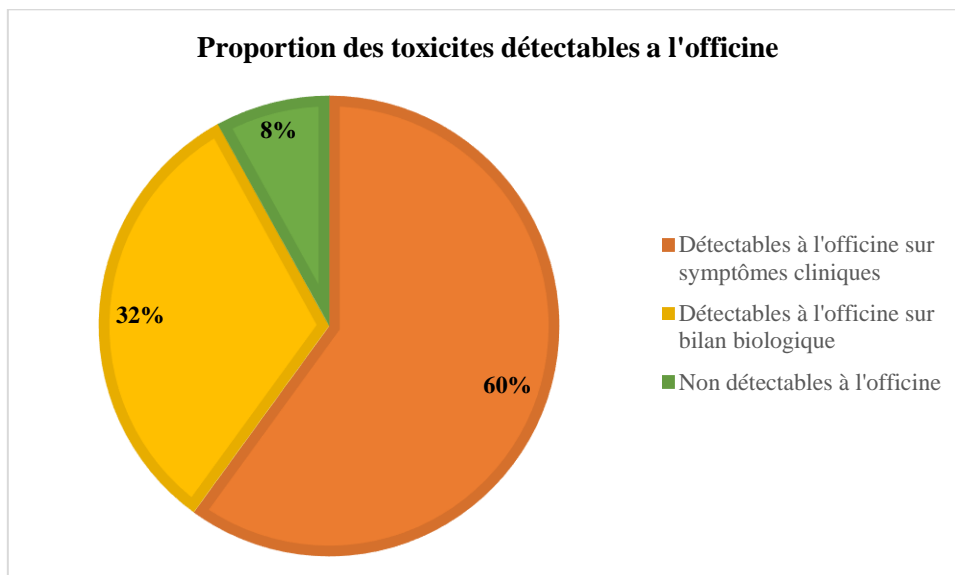


Figure 8 : Proportion des toxicités pouvant être détectées à l'officine

Nous pouvons donc voir que les effets indésirables sont fréquents, puisque dans le cas où le dossier patient était disponible, dans 53% des cas nous avons eu au moins une toxicité.

Parmi ces toxicités, 92% d'entre elles auraient pu être détectées en officine.

3.3 Questionnaire reflétant l'état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine

Pour rappel, seuls 12 pharmaciens ont répondu au questionnaire.

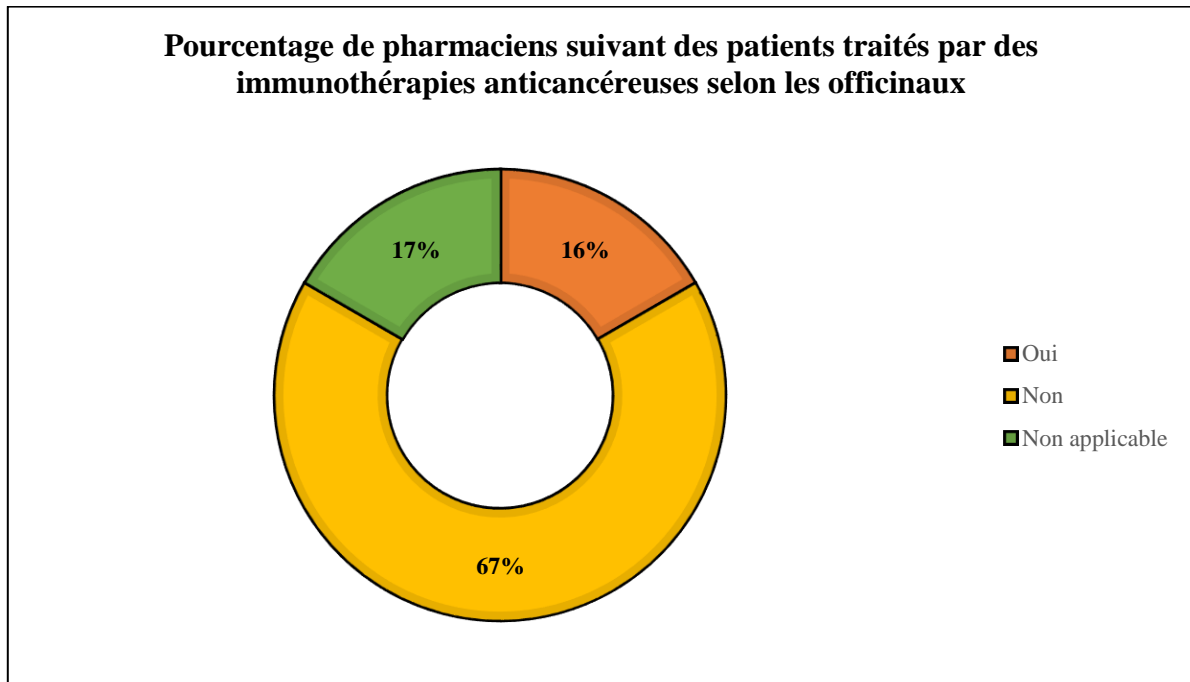


Figure 9 : Pourcentage de pharmacies suivant des patients traités par des immunothérapies anticancéreuses selon les officinaux

Pour cette première question, l'objectif était de savoir si les pharmaciens étaient au courant qu'ils suivaient des patients sous immunothérapies.

On peut voir que seuls 16 % des participants savaient qu'ils suivaient des patients traités par immunothérapie.

67% affirment que non. Cependant, toutes ses officines accueillent ou ont accueillis des patients traités par immunothérapies dans leurs officines.

Enfin, 17% des participants admettent ne pas savoir si leurs patients peuvent être traités par ces thérapies.

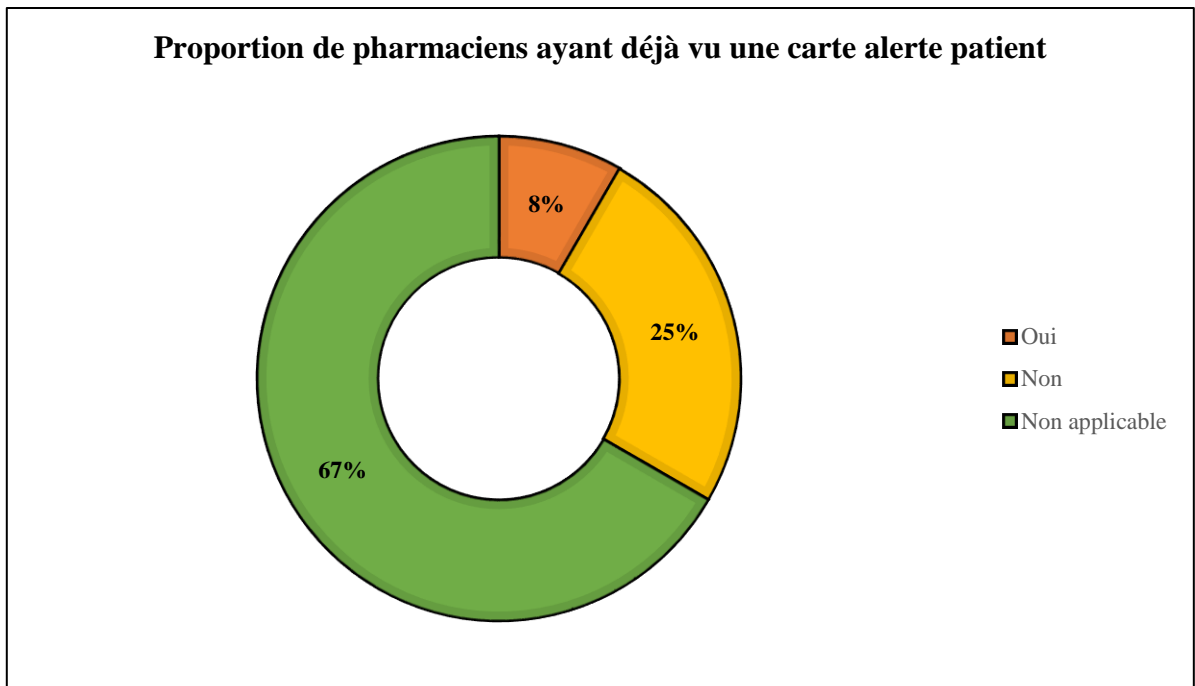


Figure 10 : Proportion de pharmaciens officinaux à qui les patients ont présenté la carte "Alerte Patient"

On remarque ici qu'une seule officine a eu connaissance du traitement du patient via la carte « Alerte Patient ».

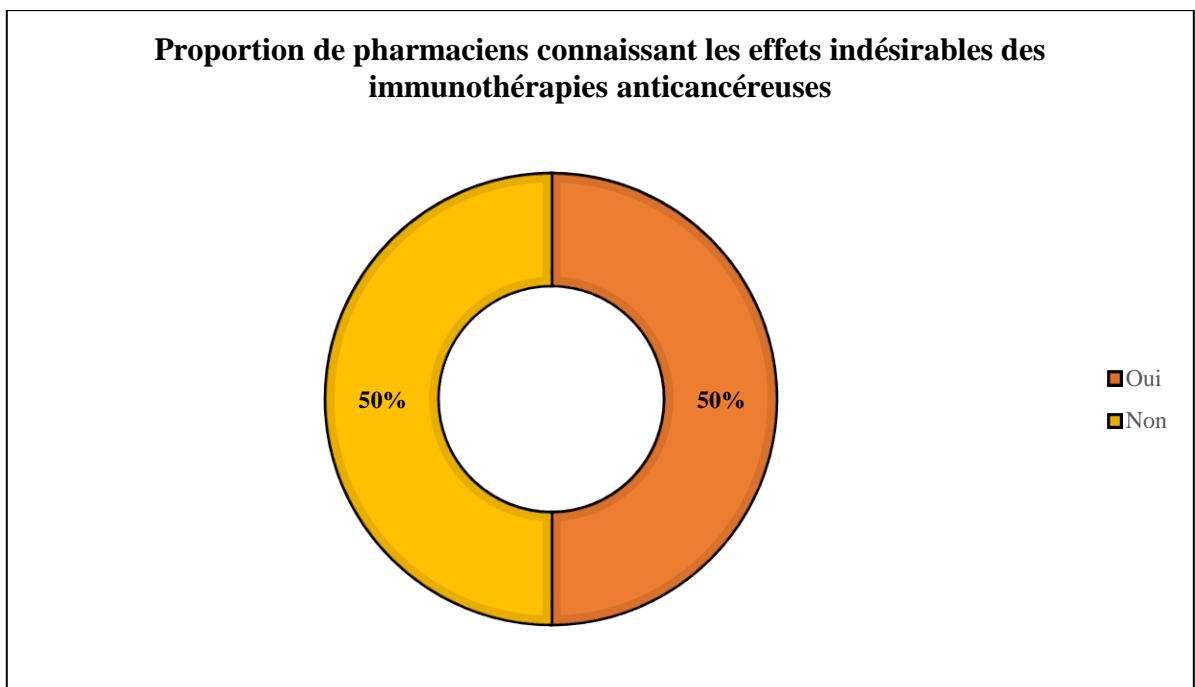


Figure 11 : Pourcentage de pharmaciens officinaux capables de connaître les principaux effets indésirables imputables aux immunothérapies anticancéreuses

Les principaux effets indésirables sont connus de seulement 50% des officinaux.

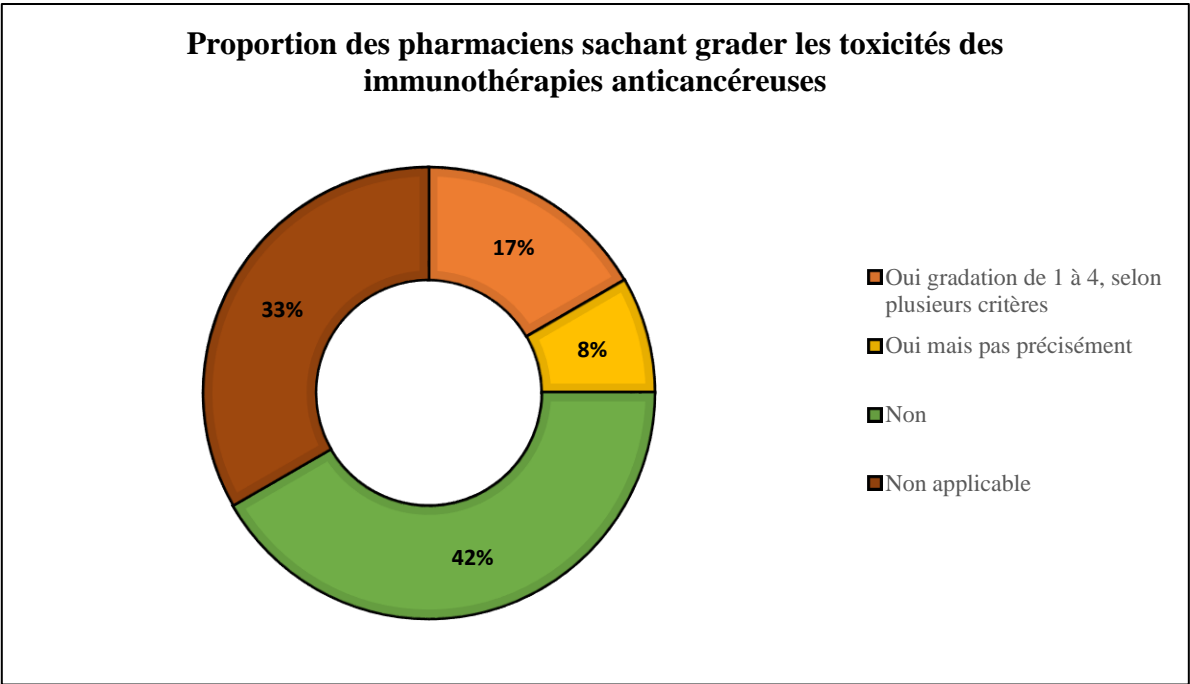


Figure 12 : Proportion de pharmaciens officinaux sachant grader les effets indésirables

75% des officinaux ne sont pas capables de grader et donc d'identifier et d'adapter un conseil aux patients selon des critères précis.

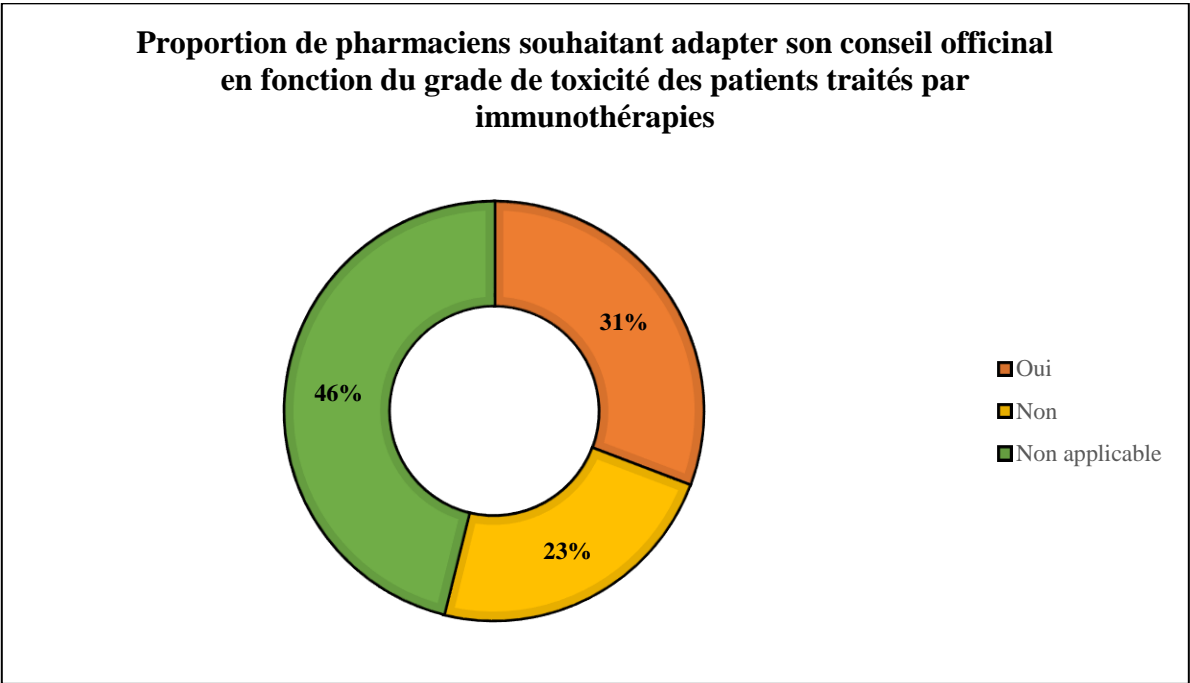


Figure 13 : Proportion de pharmaciens officinaux capable d'adapter leur conseil

On observe que plus de 30% des pharmaciens pourraient adapter leur conseil officinal. Cependant, 25% des pharmaciens ne sont pas en mesure d'adapter leur conseil.

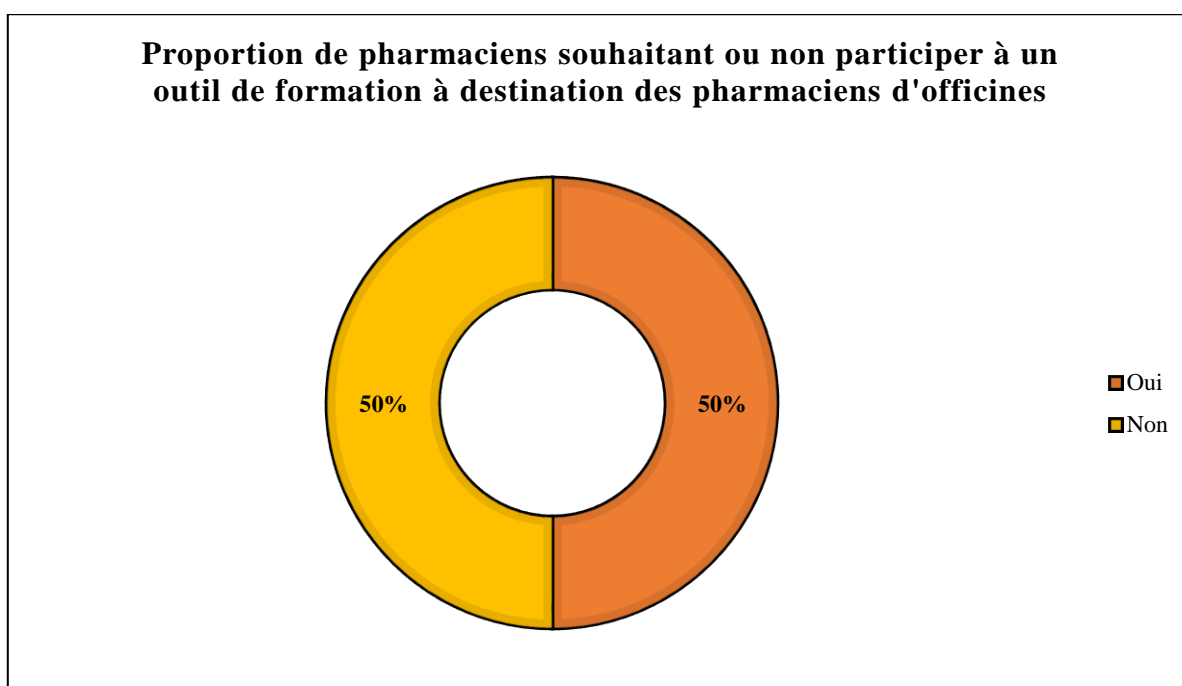


Figure 14 : Proportion de pharmaciens officinaux souhaitant participer à l'élaboration d'un module de formation

La moitié des pharmaciens a l'envie et le temps de collaborer à l'élaboration de cet outil de formation.

L'autre moitié cependant, ne se sent soit pas concerné ou pas forcément utile, soit n'a pas le temps de participer à ce projet.

4. Discussion

La majorité des pharmaciens ne connaissent pas les traitements pris par leurs patients en dehors de ceux qu'ils dispensent eux-mêmes. De ce fait, en cas de consultation par le patient, ils n'auraient pas été aptes à leur proposer une prise en charge adaptée, ce qui pourrait entraîner une perte de chance du patient, tant par le risque de complication que par le risque de suspension de traitement. Or, nous avons vu dans notre étude que les toxicités apparaissent chez la moitié des patients traités par immunothérapie et parmi elles, plus d'un quart pourraient nécessiter une délivrance suivant un conseil officinal. Pour les trois quart des patients ayant des toxicités, il y aurait pu y avoir une intervention pharmaceutique avec une orientation du patient chez un oncologue.

La carte « Alerte Patient » n'a pas été utilisée pour près de 92% (n=12) des patients. Cette carte permet pourtant d'alerter les professionnels de santé sur le traitement des patients, dans le but de pouvoir leur proposer des soins optimaux.

Concernant la durée du traitement, elle dépend de la dose et de la molécule utilisée.

En moyenne, les immunothérapies anticancéreuses sont utilisées pendant six mois. Dans 64% (n=67) des cas, les patients ne reçoivent qu'une seule ligne de traitement.

Dans 18% des cas, les patients reçoivent respectivement deux lignes et trois lignes de traitements.

On peut voir que selon son officine, le patient n'a pas la même prise en charge, à cause d'un défaut de formation et de connaissances des officinaux.

Ensuite, nous constatons que les immunothérapies anticancéreuses sont encore assez méconnues pour les praticiens de ville.

Nous savons pourtant que le repérage de certains effets indésirables dès les stades les plus précoces peut permettre au professionnel d'orienter le patient au mieux et ainsi de pouvoir éviter des complications pouvant parfois aller jusqu'au décès.

Or la carte « Alerte Patient » doit être remise et expliquée à chaque patient lors de sa première cure d'immunothérapie.

Ici, nous soulevons un problème majeur dans la prise en charge. Cette carte permet aux professionnels de santé de pouvoir adapter la prise en charge et le conseil dispensé aux patients.

Si cette carte n'est pas ou est mal utilisée, cela représente une perte de chance pour le patient. Il faudrait donc insister sur son utilité, ou trouver une alternative pour que les professionnels de santé ne travaillant pas dans l'unité de soins où est traité le patient puissent être informés des soins prodigués.

Ici le problème soulevé est qu'un patient allant consulter un professionnel de santé ne pourra pas bénéficier d'une prise en charge optimale, à cause d'une méconnaissance et d'une incapacité à diagnostiquer les cas selon des critères définis dans le but d'améliorer cette prise en charge, alors même que certains pharmaciens ont l'envie de spécifier le conseil et d'être acteur du parcours de soin des patients, puisque 30% d'entre eux sont prêts à adapter leur conseil et la moitié des pharmaciens officinaux interrogés sont intéressés par un module de formation.

Les limites et difficultés rencontrées se résument principalement à la difficulté de communiquer et d'expliquer notre projet aux officines.

Nous comptons sur la confraternité pour pouvoir avancer dans ce projet et avoir les bases pour construire un module utile et facile.

Cependant, en cette période de COVID-19 compliquée, nous nous sommes retrouvés trop souvent face à des officinaux débordés par leurs nouvelles missions et obligations.

5. Conclusion

- La majorité des officines ne sont pas au courant des traitements de leurs patients s'ils ne les dispensent pas.
- Même si le parcours de soin permet d'informer les autres acteurs du système de santé, dans notre cas via la carte « Alerte Patient », il y a différents obstacles.
Est-ce que le patient pense à informer le personnel soignant qu'il rencontre ? Est-ce que cette carte est bien donnée à tous les patients concernés ?
Est-ce que les patients ont conscience de l'importance de présenter cette carte ?
Est-ce que les professionnels de santé non spécialistes de certaines pathologies sont au courant que ce système de carte Alerte Patient existe ?
Est-ce que les pharmaciens d'officine ont assez d'informations sur les nouvelles thérapeutiques existantes ?
Est-ce que l'importance du lien ville-hopital est assez ancré chez les professionnels de santé ?
- Nous avons également constaté que beaucoup de pharmaciens d'officines pensent connaître leurs patients mais ne sont en réalité pas au courant de toutes les thérapeutiques récentes

- Les nouvelles thérapeutiques hospitalières sont une chance pour les patients, mais le personnel soignant en ville n'est pas toujours au fait des découvertes récentes
- Les pharmaciens d'officine ne sont pas assez préparés ni formés pour pouvoir répondre aux attentes des patients.
- Les pharmaciens d'officine ont un réel besoin de formation sur les thérapeutiques qu'ils ne dispensent pas et donc ne connaissent pas.

Les problématiques majeures que nous avons remarquées sont :

- La difficulté d'identifier un patient traité par immunothérapie anticancéreuse en ambulatoire
- La difficulté de connaître et d'identifier les différents effets indésirables « atypiques » des nouvelles thérapeutiques disponibles
- La difficulté d'apporter un regard professionnel et pharmaceutique sur la cause d'un même symptôme
- La méconnaissance des traitements pouvant exister pour un même symptôme

La plupart des officinaux avec qui nous avons échangé ne se pensaient pas concernés par les immunothérapies anticancéreuses, car elles ne sont pas dispensées en officine.

Or le rôle du pharmacien d'officine va au-delà de la dispensation simple d'un produit.

Il faut également prendre en compte l'histoire clinique et thérapeutique de chaque patient, car une erreur peut être fatale.

PARTIE III :

CREATION D'UN MODULE DE FORMATION A DESTINATION DES OFFICINAUX PAR LA METHODE DE DELPHI

1. Matériels et méthodes

1.1 La méthode de Delphi

La méthode Delphi est une méthode permettant de consulter des experts sur un sujet donné, ici la prise en charge des toxicités des immunothérapies par les pharmaciens d'officine. Le caractère prospectif est une variable inconditionnelle à ce projet.

Il s'agit de sélectionner en amont du projet, les avis et les attentes du public.

On compte les experts et les analystes dans le cadre de cette méthode.

Les analystes sont chargés de définir le cadre du projet, le choix des experts et la rédaction du projet.

Les experts vont être consultés afin d'améliorer la pertinence du projet.

Dans notre cas, les experts sont de plusieurs milieux professionnels : des praticiens cliniciens chargés d'évaluer la pertinence du choix des sujets abordés dans le module de formation, avec des pharmaciens travaillant en oncopharmacie et des médecins dermatologues ou oncologues et des pharmaciens d'officine, chargés d'orienter le format, le mode de formation et le contexte de la formation afin de produire un module de formation utile, cohérent et répondant aux attentes et aux besoins des pharmaciens.

La méthode de Delphi s'articule de la façon suivante :

- Les analystes proposent aux experts différents critères dont ils jugeront la pertinence.
- Les experts notent la pertinence de 1 à 10.
- Les résultats sont analysés de la manière qui suit :
 - Score < 3 : abandon du critère
 - Score compris en 3 et 7 : intégration si les analystes considèrent le critère comme important dans le projet
 - Score > 7 : intégration du critère dans le projet

Le nombre de critères proposés doit-être supérieur à 100.

1.2 Méthode de Delphi dite adaptée

Au vu du nombre de critères proposés dans notre étude, nous avons choisi une méthode de Delphi dite « adaptée ».

Pour cela, nous avons proposé plusieurs critères au panel et la pertinence est définie de manière binaire, oui ou non.

Puis l'inclusion et l'abandon du critère sont définis selon un pourcentage. Deux types de réponses sont possibles :

- Oui, correspondant à l'acceptation du critère
 - Non, correspondant à l'élimination du critère
-
- Inclusion du critère s'il y a plus de 90% de réponses favorables à l'inclusion du critère dans la formation
 - Elimination du critère si plus de 60% du panel choisit « non »
 - Modification du critère si 40% à 89,99% du panel est favorable à l'ajout du critère (réponse « oui »).

1.3 Critères d'inclusion du panel d'experts

- Être inscrit au tableau de l'ordre des pharmaciens ou des médecins
- Être pharmacien d'officine, pharmacien hospitalier ou médecin spécialisé en oncologie
- Être intéressé par la création d'un module de formation concernant les immunothérapies anticancéreuses
- S'engager à poursuivre les questionnaires jusqu'à la fin de l'étude

1.4 Consultation auprès d'experts

Dans un premier temps, nous avons soumis à un panel d'experts, médecins et pharmaciens, différentes toxicités choisies selon les RCP des molécules, leur intérêt dans la formation, leur fréquence de survenue et la possibilité pour les pharmaciens d'officine de les détecter et d'agir dessus.

1.5 Echanges avec les pharmaciens d'officines concernant le souhait de la formation

Une fois que la pertinence des toxicités à aborder a été établie, nous sommes passés à la consultation des pharmaciens d'officine.

Le but étant de pouvoir proposer au plus grand nombre une formation utile, concise et reprenant les bases des immunothérapies et de leurs toxicités sans reprendre les bases déjà acquises par les officinaux. De plus, la formation doit également respecter les limites et les moyens disponibles en officine.

1.6 Premier tour de Delphi

- Quelle est votre activité ?

Pharmacien d'Officine - Titulaire

Pharmacien d'Officine - Adjoint

Pharmacien Hospitalier spécialisé en oncologie

Médecin Hospitalier spécialisé en Oncologie

Autre (veuillez préciser)

- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les différentes molécules d'immunothérapie utilisées pour le traitement de leurs patients atteints de cancer ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les mécanismes d'action des différentes immunothérapies ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les indications des molécules utilisées en immunothérapie ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les différents médicaments anticancéreux, notamment les thérapies orales, associées aux immunothérapies, qu'ils sont amenés à délivrer ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les mécanismes de toxicité des immunothérapies ?
- Les pharmaciens d'officine doivent connaître les risques encourus par les patients en cas d'absence de prise en charge adaptée des toxicités immunomédiées ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître le plan de gestion des risques toxiques associés aux immunothérapies fournis par les laboratoires pharmaceutiques ?

- Les pharmaciens d'officine doivent ils connaitre la liste des toxicités immunomédiées (pour rappel, elles peuvent être d'origine : cutanée, digestive, pulmonaire, thyroïdienne, hépatique, pancréatique, cardiaque, neurologique, rhumatologique, oculaire et rénale)
- Les pharmaciens d'officine doivent ils approfondir leurs connaissances (symptômes, anomalies biologiques associées...) de certaines de ces toxicités ?

Toxicité Cutanée

Toxicité Digestive

Toxicité Pulmonaire

Toxicité Thyroïdienne

Toxicité Hépatique

Toxicité Pancréatique

Toxicité Cardiaque

Toxicité Neurologique

Toxicité Rhumatologique

Toxicité Oculaire

Toxicité Rénale

- Les pharmaciens d'officine doivent ils savoir grader certaines toxicités ?

Toxicité Cutanée

Toxicité Digestive

Toxicité Pulmonaire

Toxicité Thyroïdienne

Toxicité Hépatique

Toxicité Pancréatique

Toxicité Cardiaque

Toxicité Neurologique

Toxicité Rhumatologique

Toxicité Oculaire

Toxicité Rénale

- Les pharmaciens d'officine doivent ils connaitre les conséquences d'un conseil inadapté lié à une toxicité immuno-médiée ?

- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître la conduite à tenir pour chaque toxicité ?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les modalités de prise en charge des toxicités lorsque l'immunothérapie est associée à une thérapie orale ciblée (toxicité des deux médicaments de même nature - diarrhée par exemple - mais avec prise en charge pouvant être différente)?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils savoir vers qui orienter les patients en fonction de la toxicité immuno-médiée rencontrée (urgences, médecin oncologue,...)?
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les interactions médicamenteuses potentielles des immunothérapies avec d'autres médicaments ?
- Le support de formation doit-il être idéalement au format papier (plaquette, dépliant)
- Le support de formation doit-il être idéalement au format digital (type e-learning)

1.7 Second tour de Delphi

Selon les résultats du premier questionnaire de Delphi, les items ne pouvant être ni gardés ni supprimés sont modifiés ou regroupés.

- Quelle est votre activité ?

Pharmacien d'officine titulaire

Pharmacien d'officine adjoint

Pharmacien hospitalier spécialisé en oncologie

Médecin hospitalier spécialisé en oncologie

Autres

- Plutôt que l'ensemble des indications thérapeutiques des immunothérapies, les pharmaciens d'officine doivent ils connaître les grandes spécialités médicales concernées par ces médicaments (dermatologie, urologie...)
- Plutôt que la totalité des plans de gestion des risques fournis par les laboratoires, les pharmaciens d'officine doivent ils simplement savoir que les patients sont porteurs d'une carte « Alerte Patient »
- Les pharmaciens d'officine doivent-ils approfondir leurs connaissances des toxicités auxquelles ils seront confrontés mais ne relevant pas de l'urgence vitale (toxicité évoluant sans critère d'urgence et/ou de gravité mais dont les signes cliniques ou biologiques peuvent faire l'objet d'une consultation à l'officine)

- Les pharmaciens d'officine doivent ils approfondir leurs connaissances des toxicités relevant d'une urgence vitale ?
- Les pharmaciens d'officine doivent ils savoir identifier une toxicité cutanée grave (ex : syndrome de Stevens-Johnson) ?
- Le support de formation devra être idéalement au format digital uniquement
- Le support de formation devra être idéalement au format papier uniquement
- Le support de formation devra être idéalement au format digital avec des fiches pratiques papier résumant la formation

2. Résultats

2.1 Premier tour du Delphi

Le panel est composé de vingt-cinq personnes.

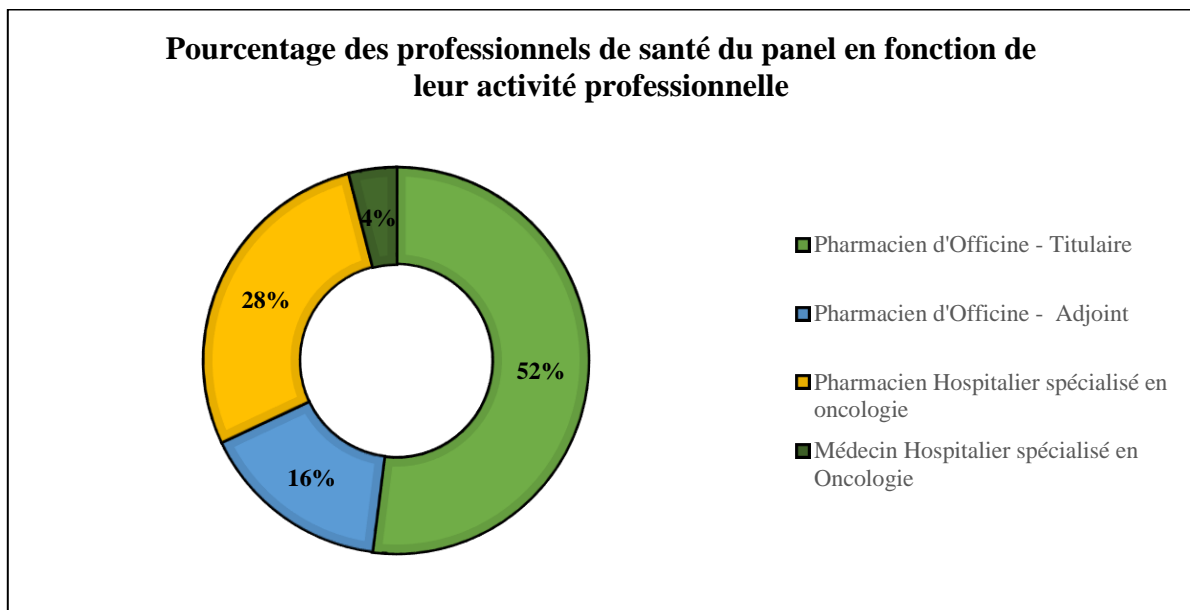


Figure 15 : Proportion des professionnels de santé du panel en fonction de leur activité professionnelle

Concernant notre panel d'experts, nous avons donc :

- 68% de pharmaciens d'officine (52% de pharmaciens titulaires et 16% de pharmaciens adjoints)
- 28% de pharmaciens hospitaliers spécialisés en oncologie
- 4% de médecins hospitaliers spécialisés oncologie.

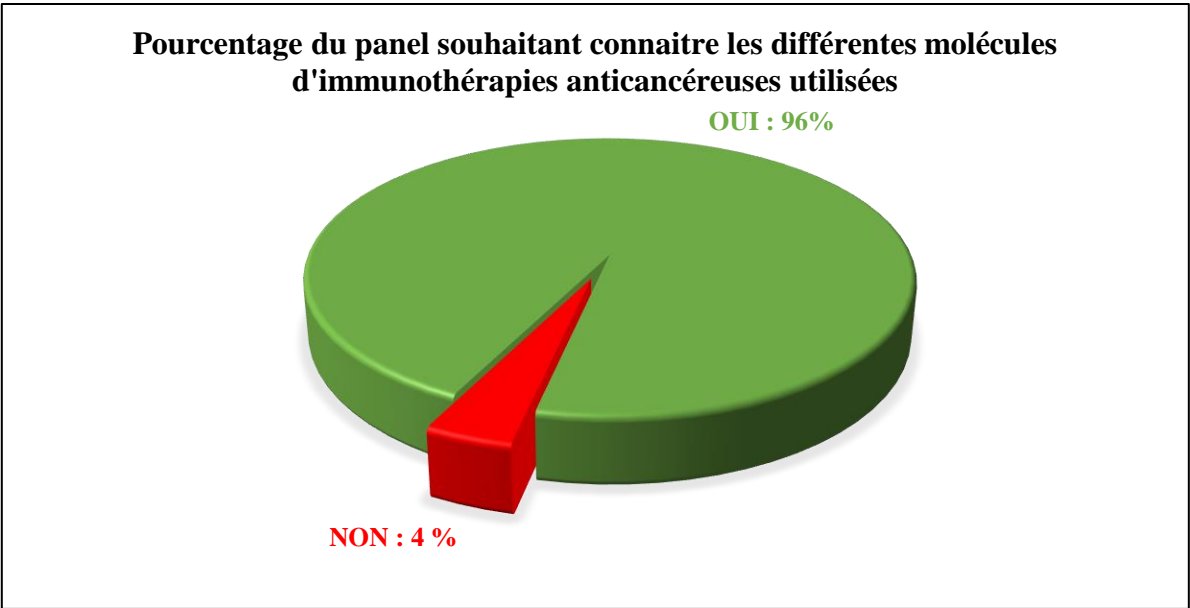


Figure 16 : Proportion du panel souhaitant connaître les différentes molécules d'immunothérapies utilisées

Avec 96% de « OUI », ce critère est conservé sans modifications.

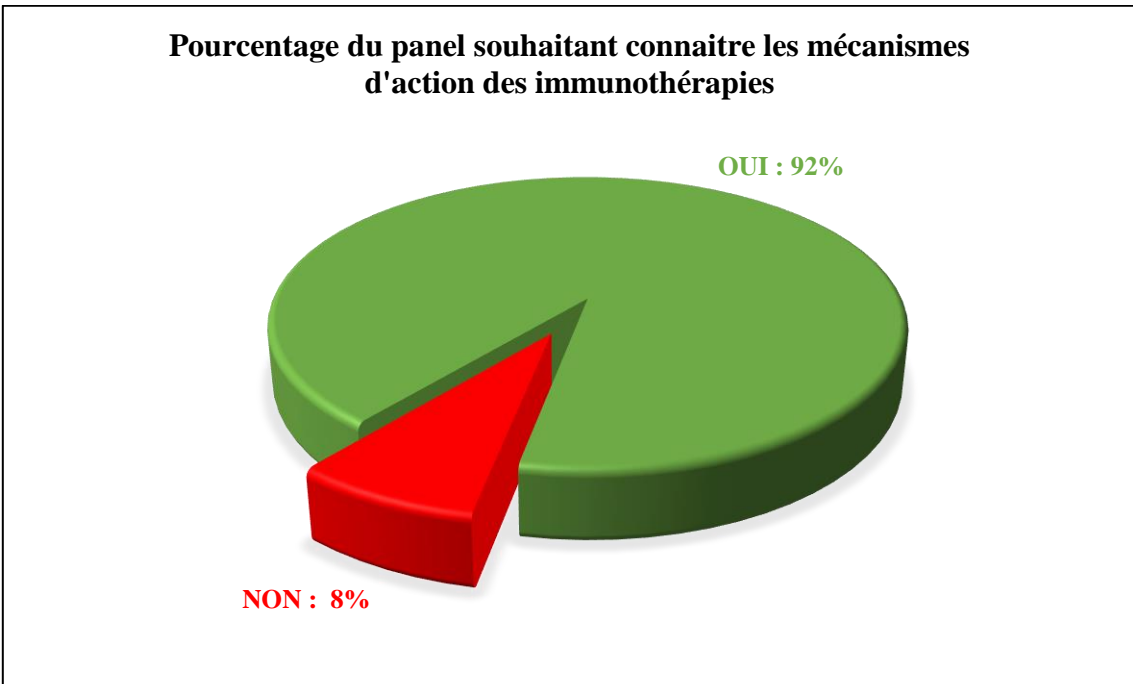


Figure 17 : Proportion du panel souhaitant connaître les mécanismes d'action des immunothérapies

Avec 92% de « OUI », ce critère est conservé sans modifications.

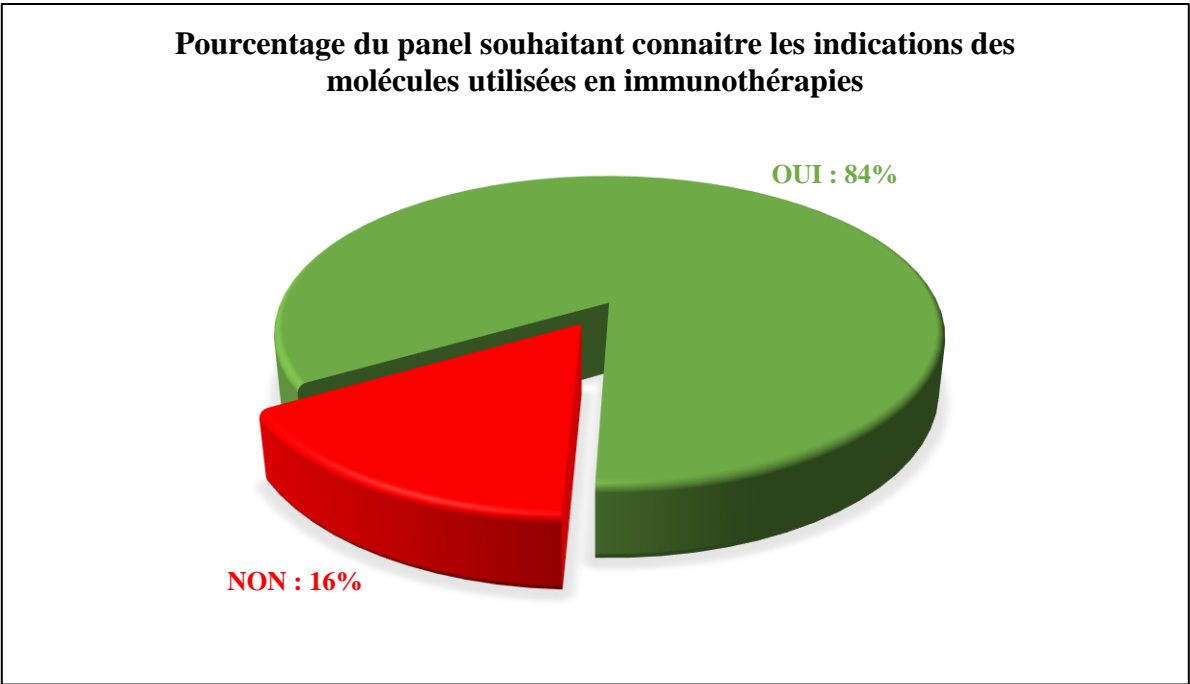


Figure 18 : Proportion du panel souhaitant connaître les indications des molécules utilisées en immunothérapie

Avec 84% de « OUI » et 16% de « NON », ce critère est donc modifié pour être soumis de nouveau au panel d’experts.

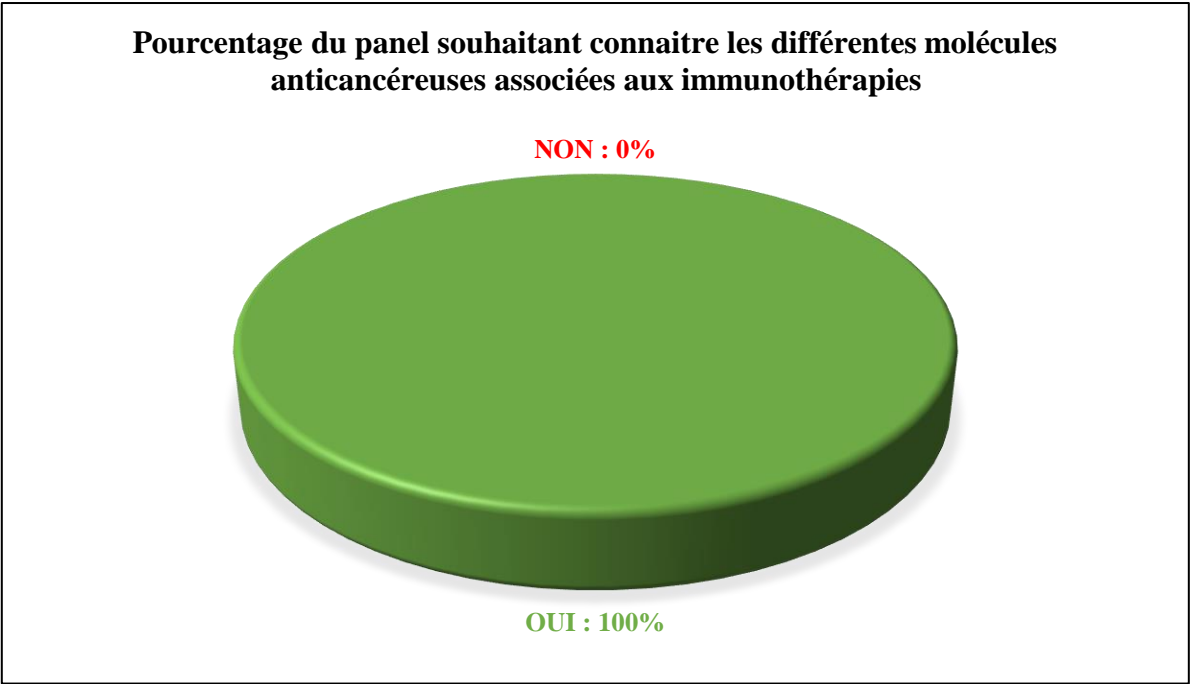


Figure 19 : Proportion du panel souhaitant connaître les différents médicaments anticancéreux associés aux immunothérapies

Avec 100% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

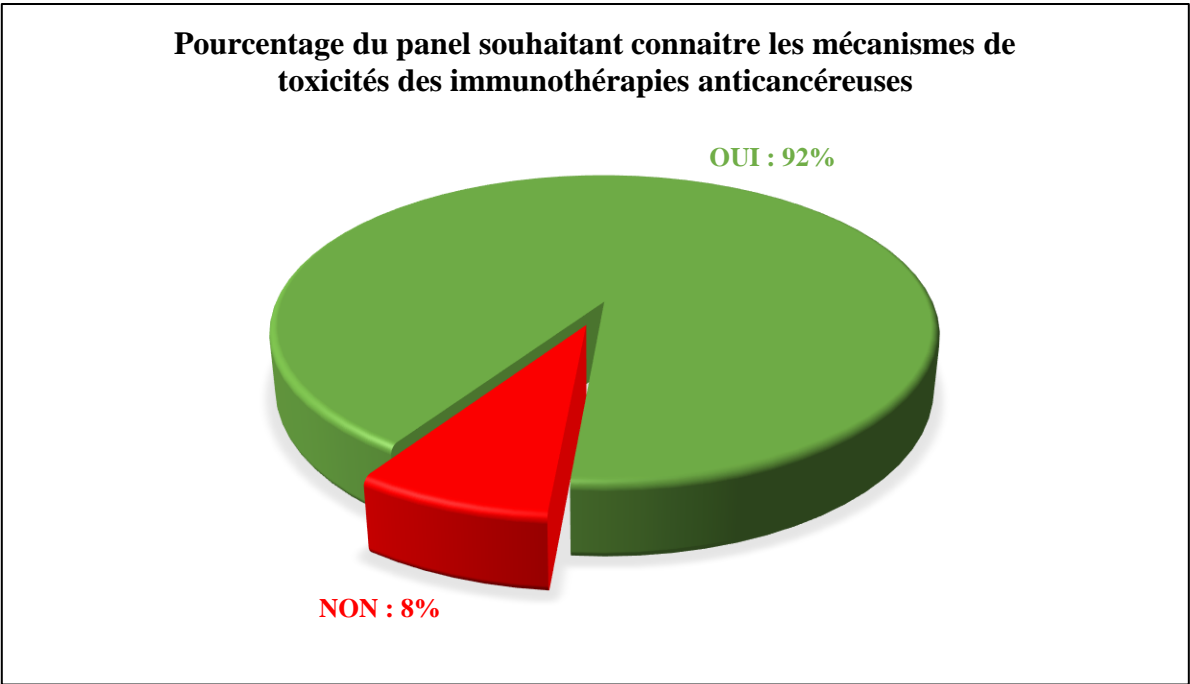


Figure 20 : Proportion du panel souhaitant connaître les mécanismes de toxicités des immunothérapies

Avec 92% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

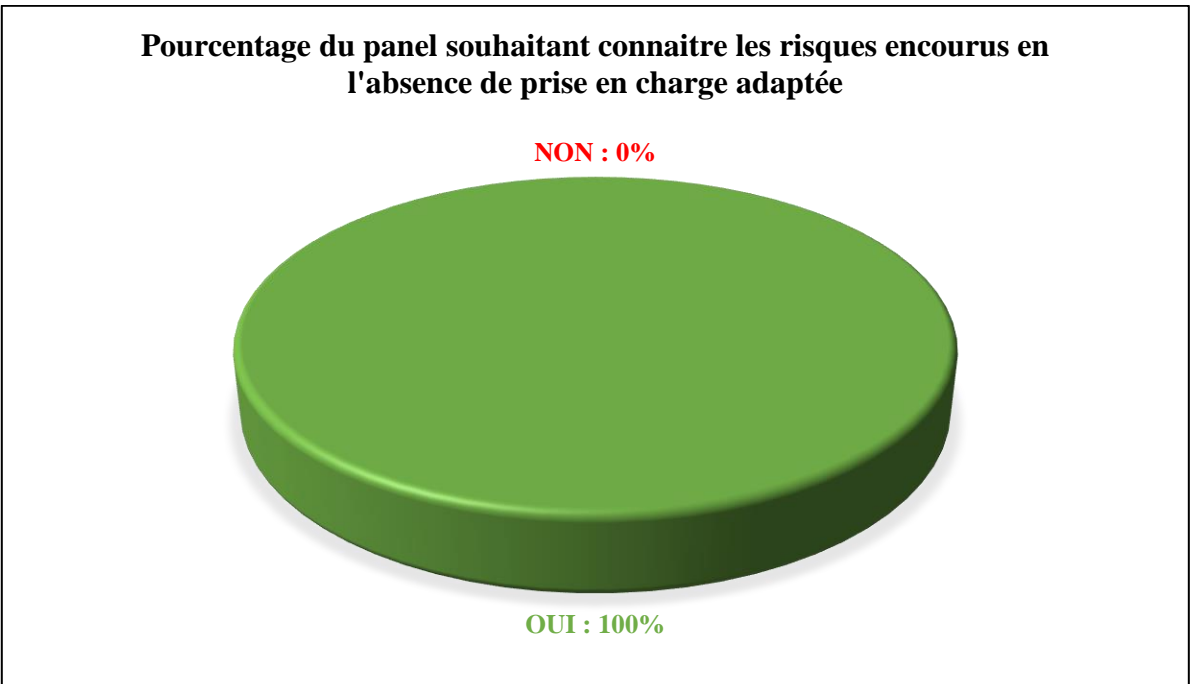


Figure 21 : Proportion du panel souhaitant connaître les risques encourus en l'absence de prise en charge adaptée

Avec 100% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

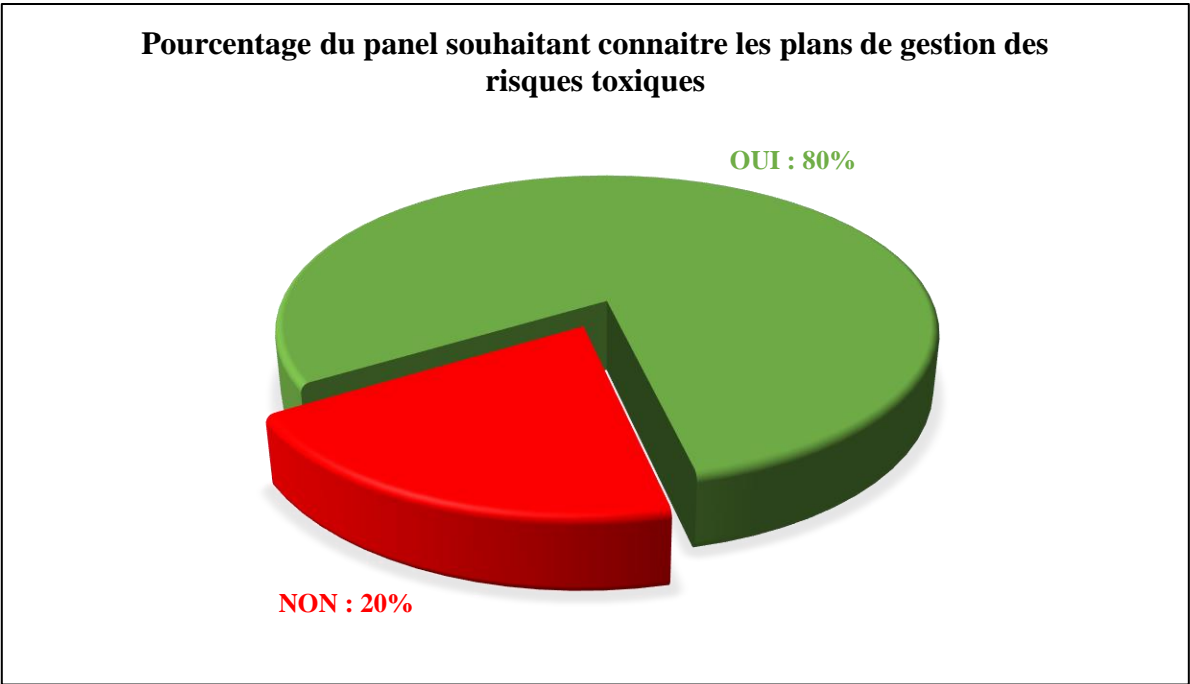


Figure 22 : Proportion du panel souhaitant connaître les plans des gestion des risques toxiques

Avec 80% de « OUI » et 20% de « NON », le critère est modifié pour être de nouveau proposé au panel.

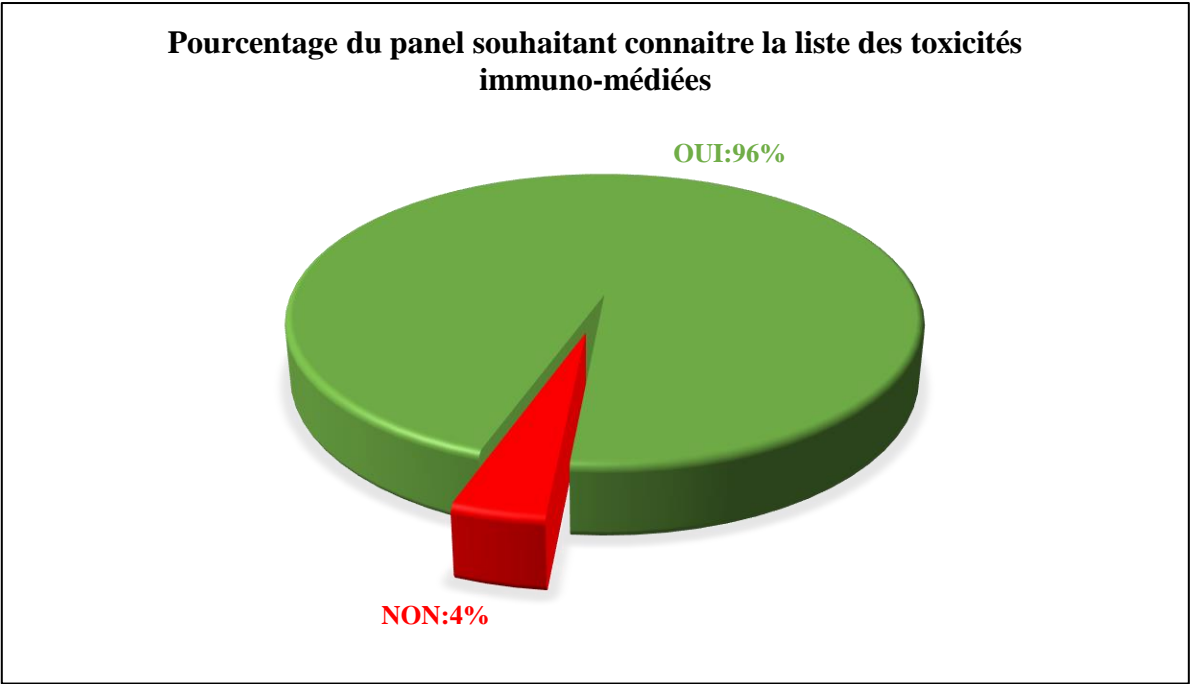


Figure 23 : Proportion du panel souhaitant connaître la liste des toxicités immuno-médiées

Avec 96% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

	OUI		NON		Total
Toxicité Cutanée	88,00%	22	12,00%	3	25
Toxicité Digestive	92,00%	23	8,00%	2	25
Toxicité Pulmonaire	88,00%	22	12,00%	3	25
Toxicité Thyroïdienne	84,00%	21	16,00%	4	25
Toxicité Hépatique	80,00%	20	20,00%	5	25
Toxicité Pancréatique	79,17%	19	20,83%	5	24
Toxicité Cardiaque	88,00%	22	12,00%	3	25
Toxicité Neurologique	72,00%	18	28,00%	7	25
Toxicité Rhumatologique	80,00%	20	20,00%	5	25
Toxicité Oculaire	84,00%	21	16,00%	4	25
Toxicité Rénale	80,00%	20	20,00%	5	25

Figure 24 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances sur les toxicités spécifiques

Avec 92% de « OUI », la toxicité digestive sera approfondie dans la formation.

	OUI		NON		Total
Toxicité Cutanée	88,00%	22	12,00%	3	25
Toxicité Digestive	92,00%	23	8,00%	2	25
Toxicité Pulmonaire	60,00%	15	40,00%	10	25
Toxicité Thyroïdienne	56,00%	14	44,00%	11	25
Toxicité Hépatique	64,00%	16	36,00%	9	25
Toxicité Pancréatique	56,00%	14	44,00%	11	25
Toxicité Cardiaque	68,00%	17	32,00%	8	25
Toxicité Neurologique	52,00%	13	48,00%	12	25
Toxicité Rhumatologique	58,33%	14	41,67%	10	24
Toxicité Oculaire	52,00%	13	48,00%	12	25
Toxicité Rénale	68,00%	17	32,00%	8	25

Figure 25 : Proportion du panel souhaitant savoir grader les toxicités en fonction de chacune

Seule la toxicité digestive obtient pour de 90% de « OUI ». Pour les autres toxicités, le critère sera modifié et proposer à nouveau au panel.

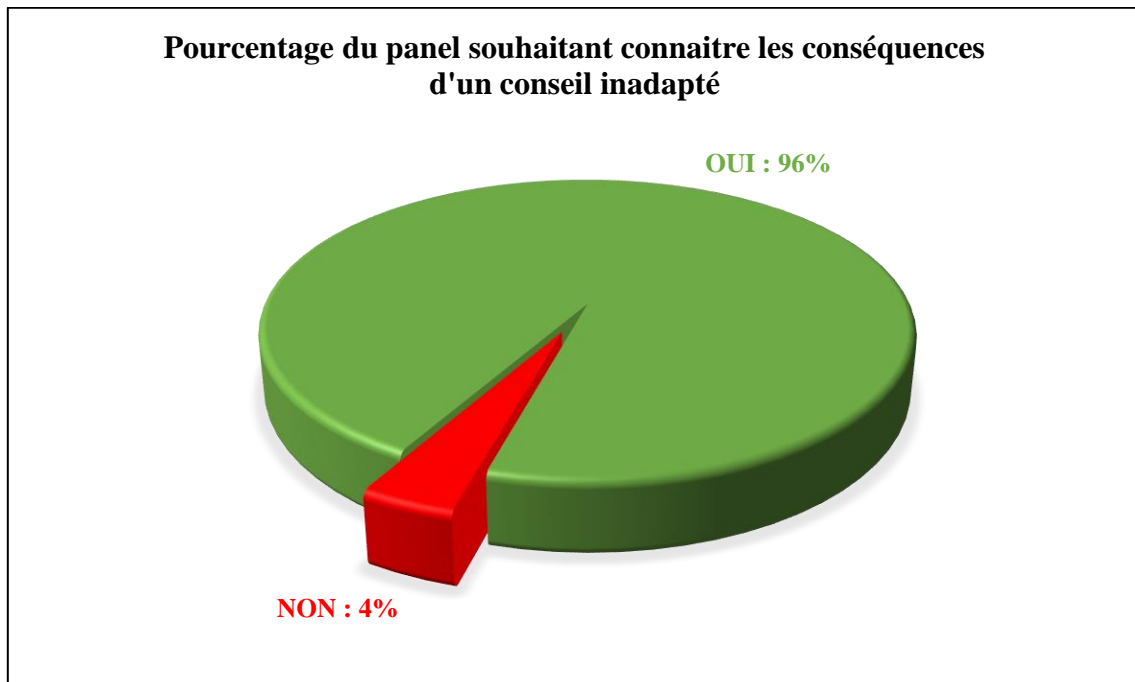


Figure 26 : Proportion du panel souhaitant connaître les conséquences d'un conseil inadapté

Avec 96% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

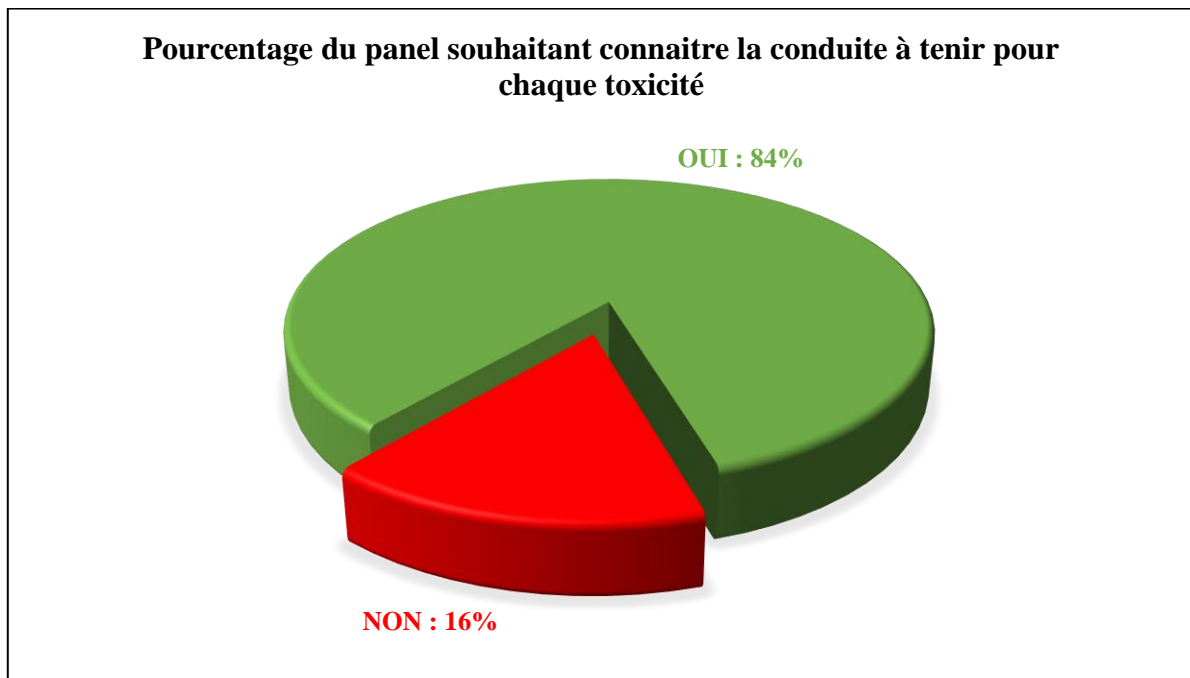


Figure 27 : Proportion du panel souhaitant connaître la conduite à tenir pour chaque toxicité

Avec 84% de « OUI », le critère est modifié et proposé de nouveau au panel.

Pourcentage du panel souhaitant connaître les modalités de prise en charge des toxicités lorsque l'immunothérapie est associée à une autre molécule

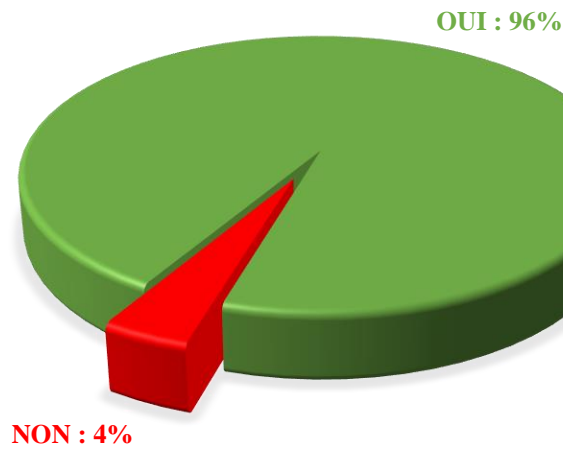


Figure 28 : Proportion du panel souhaitant connaître les modalités de prise en charge des toxicités lorsque l'immunothérapie est associée à une autre molécule

Avec 96% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

Pourcentage du panel souhaitant savoir vers qui orienter les patients en fonction de la toxicité survenue

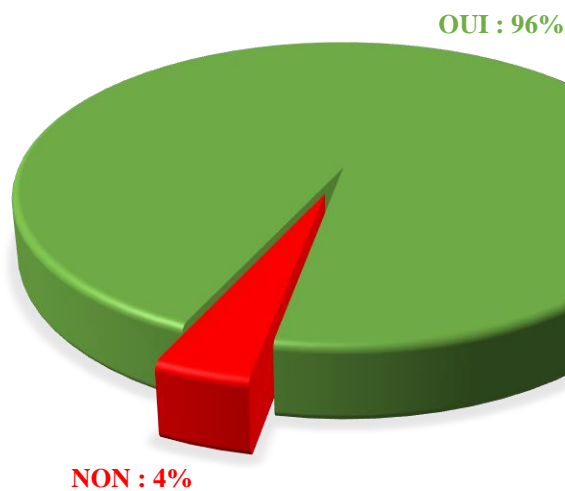


Figure 29 : Proportion du panel souhaitant savoir vers qui orienter les patients en fonction de la toxicité

Avec 96% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

Les pharmaciens d'officine doivent-ils connaître les interactions médicamenteuses potentielles des immunothérapies avec d'autres médicaments ?

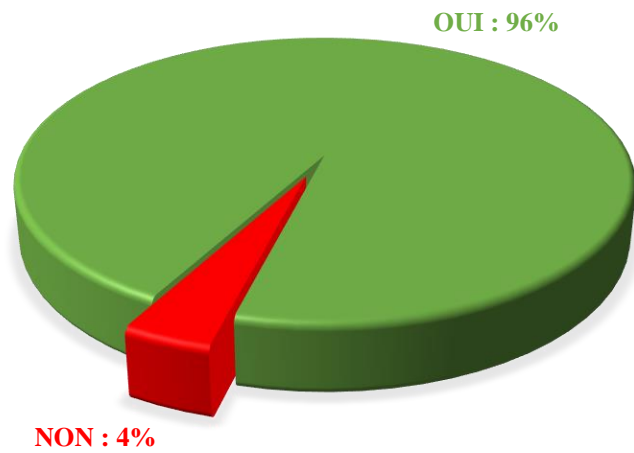


Figure 30 : Proportion du panel souhaitant connaître les interactions médicaments des immunothérapies

Avec 96% de « OUI », le critère est conservé sans modifications.

Pourcentage du panel souhaitant une formation au format digital uniquement

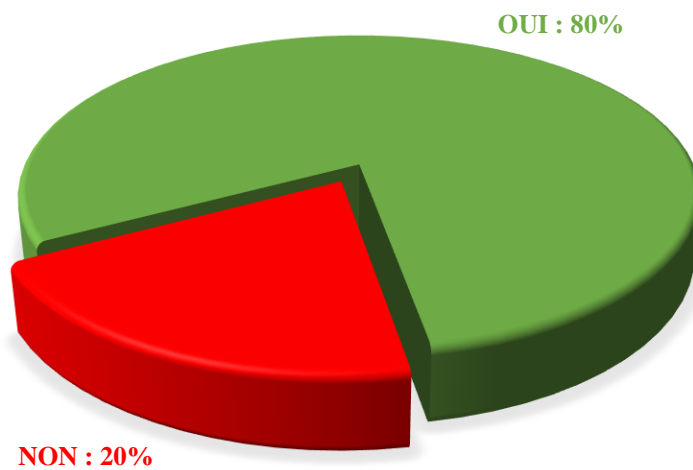


Figure 31 : Proportion du panel souhaitant une formation au format digital uniquement

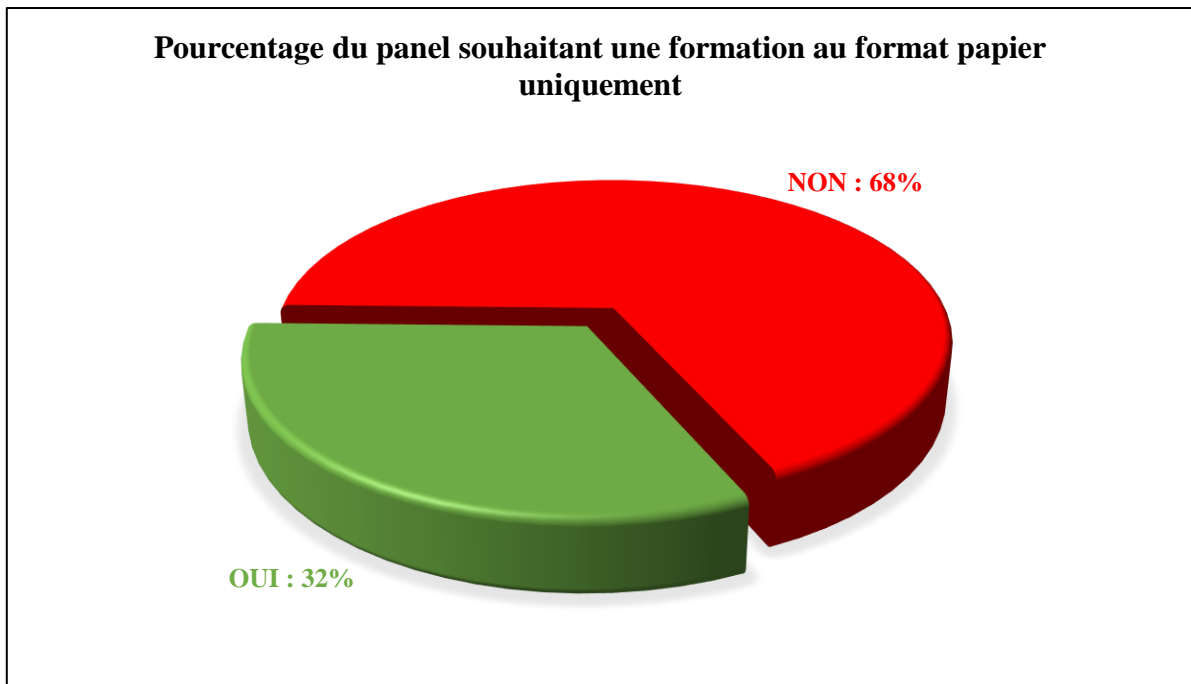


Figure 32 : Proportion du panel souhaitant une formation papier uniquement

Le support de formation n'est pas encore tranché car 68% du panel est contre le format papier et seulement 32% du panel souhaite une formation digitale. Ce critère sera donc proposé de nouveau au panel afin de trouver une solution concernant le support de la formation.

2.2 Second tour de Delphi

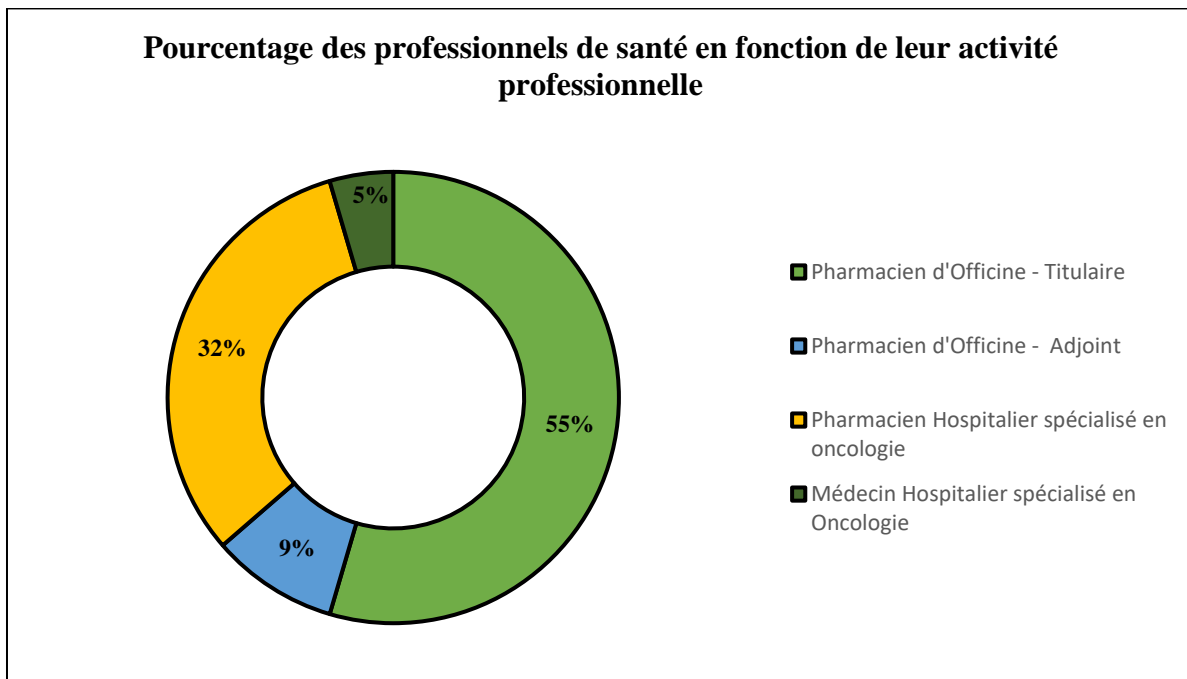


Figure 33 : Proportion des professionnels de santé en fonction de leur activité professionnelle

Nous avons donc un panel de 22 experts.

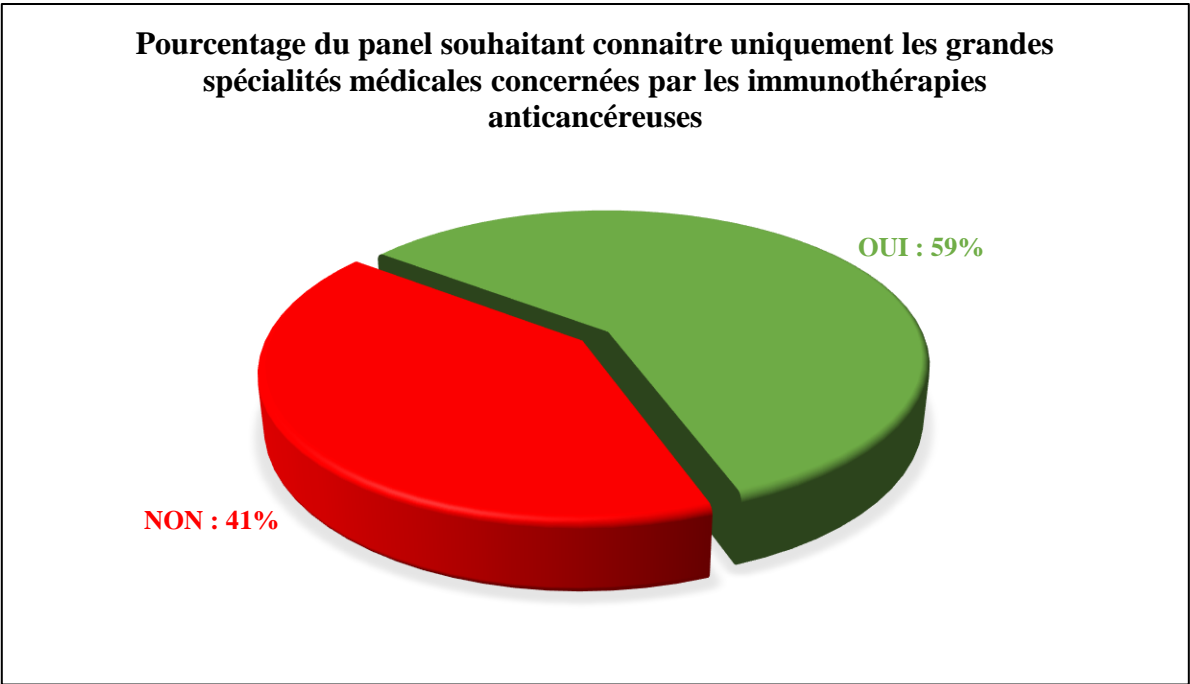


Figure 34 : Proportion du panel souhaitant connaître uniquement les grandes spécialités médicales concernées par les immunothérapies

Avec 40,91% de réponses, ce critère ne peut pas être intégré dans notre formation.

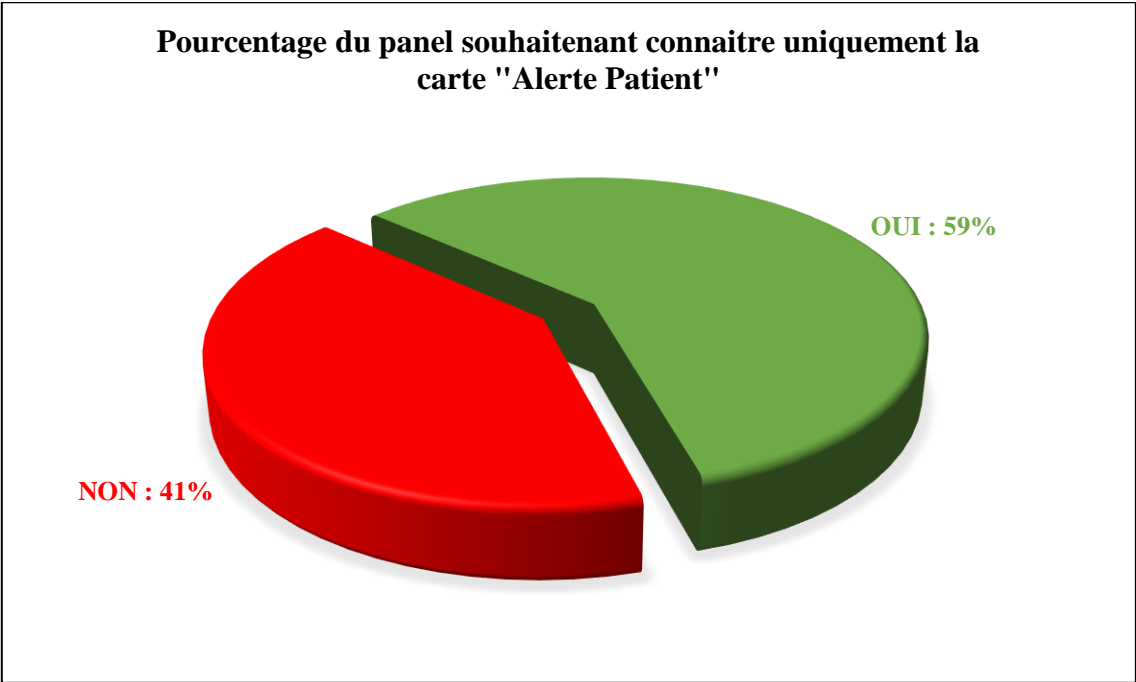


Figure 35 : Proportion du panel souhaitant simplement connaître la carte "Alerte Patient"

Avec plus de 40% de réponses négatives, ce critère ne peut être intégré à notre formation.

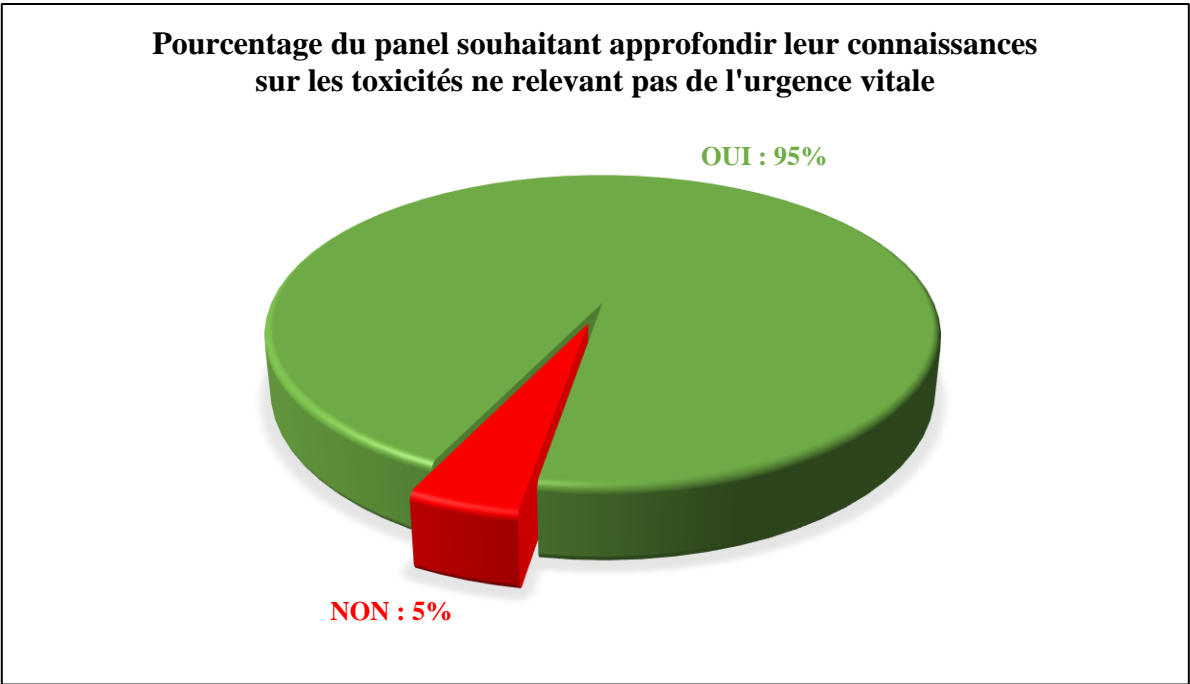


Figure 36 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances sur les toxicités ne relevant pas de l'urgence vitale

Avec 95,45% des réponses positives, nous aborderons donc les toxicités ne relevant pas de l'urgence vitale mais faisant l'objet de consultations à l'officine.

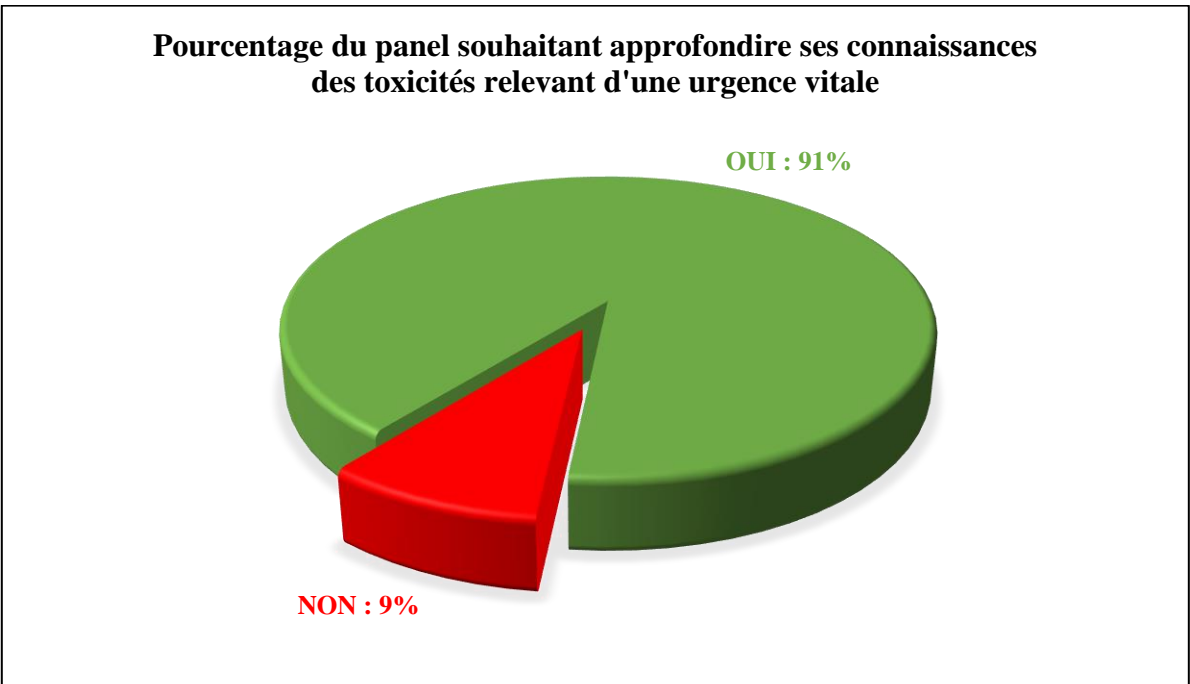


Figure 37 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances des toxicités relevant d'une urgence vitale

Avec 90,91% de réponses positives, nous aborderons les connaissances des toxicités relevant d'une urgence vitale.

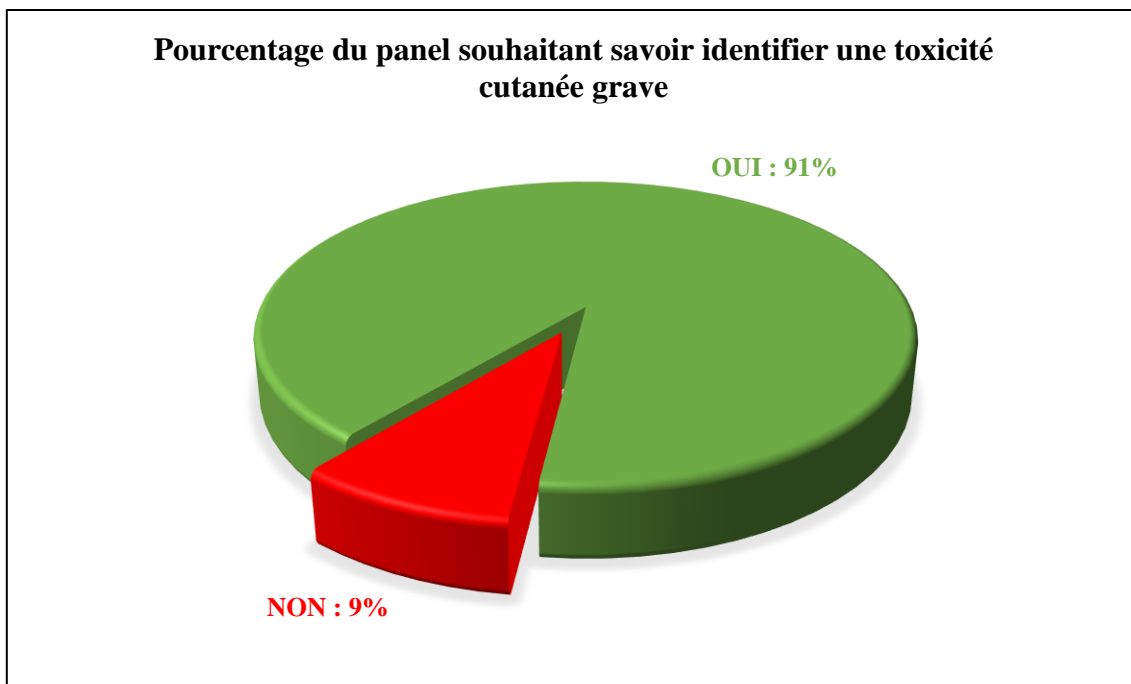


Figure 38 : Proportion du panel souhaitant savoir identifier une toxicité cutanée grave

Avec 90,91% de réponses positives, nous aborderons en détails les toxicités cutanées et leur prise en charge.

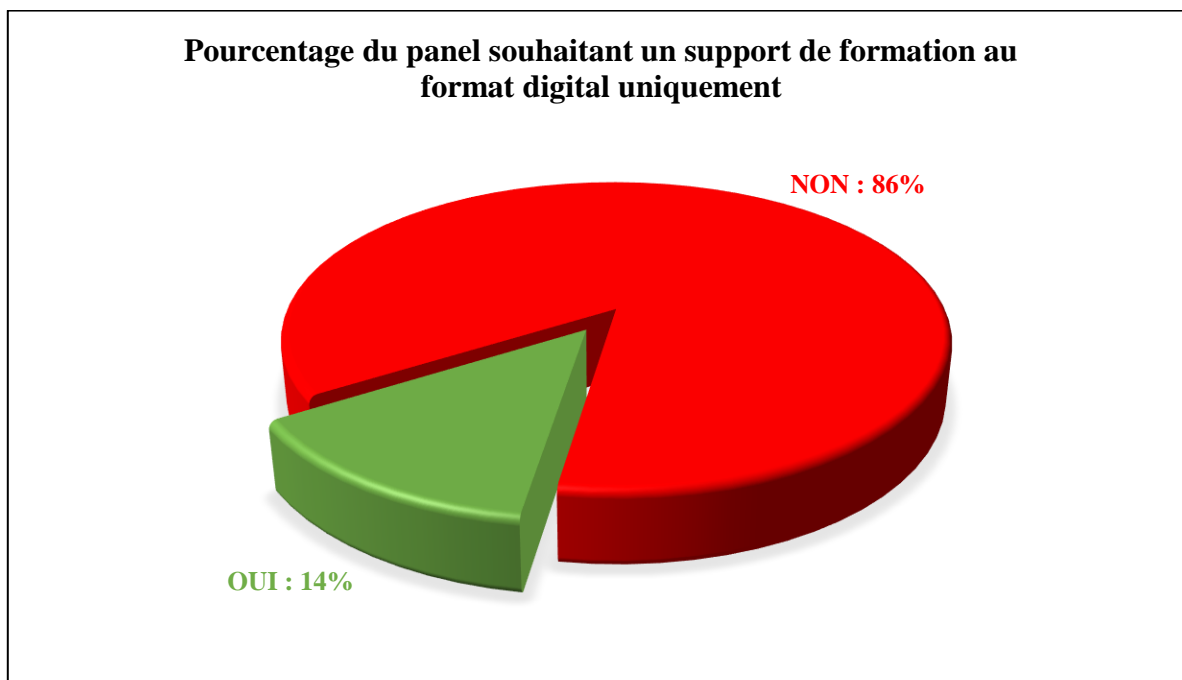


Figure 39 : Proportion du panel souhaitant un support de formation au format digital uniquement

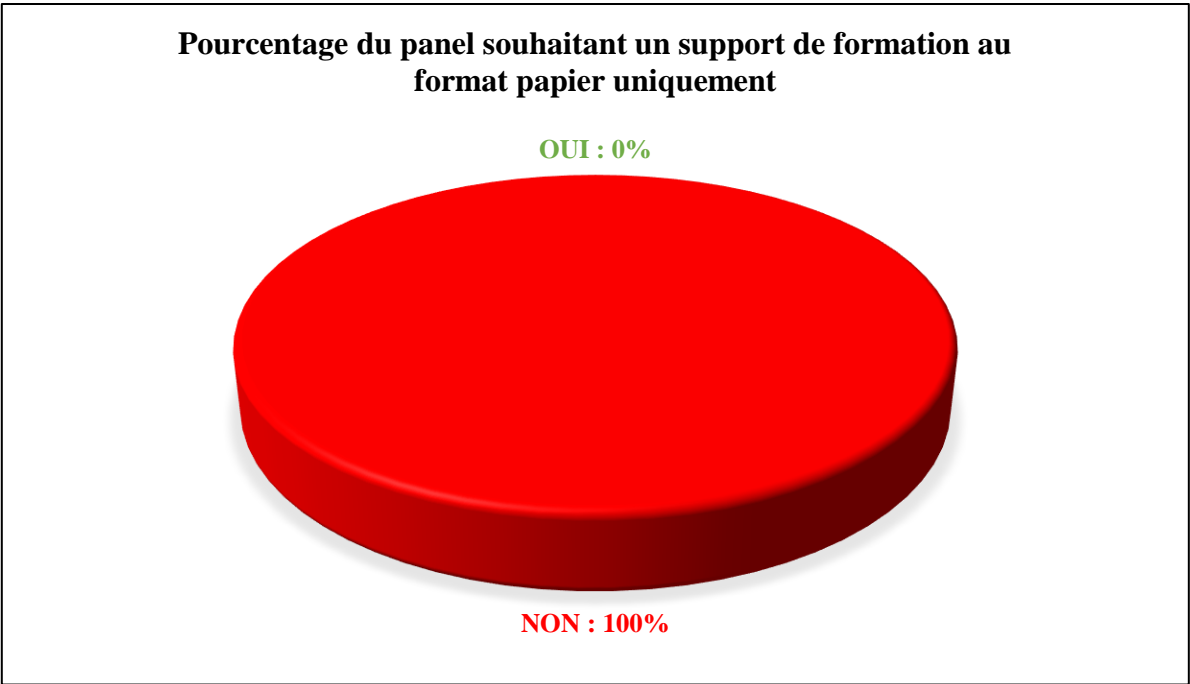


Figure 40 : Proportion du panel souhaitant un support de formation au format papier uniquement

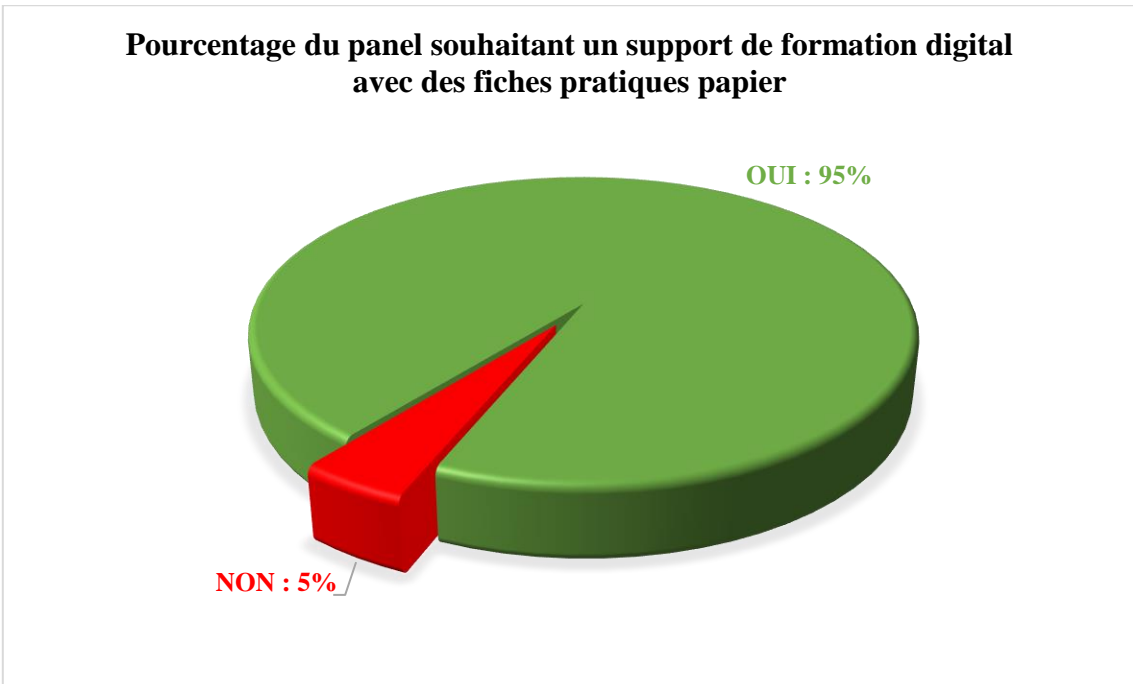


Figure 41 : Proportion du panel souhaitant un support de formation digital avec des fiches pratiques papier

La formation ne se fera pas uniquement au format digital ni au format uniquement papier mais se fera avec de la formation digitale et des récapitulatifs papier.

3. Discussion

À la suite du premier tour du Delphi, nous avons pu voir qu'il y avait des discordances concernant :

- Les plans des gestions de risques (nous avons donc proposé uniquement de connaître la carte « Alerte Patient »)
- La connaissance, la gradation et la conduite à tenir pour chaque toxicité ; nous avons donc décidé de séparer les toxicités relevant d'une urgence vitale et les toxicités ne relevant pas d'une urgence vitale pour le second tour

Nous avons pu voir qu'entre les deux tours, nous avons perdus de vue un pharmacien officinal adjoint et deux pharmaciens d'officine titulaires. Nous avons donc dû terminer ce second tour avec seulement vingt-deux experts dans notre panel.

Nous aborderons donc :

- Les différentes molécules utilisées, leur mécanisme d'action et leur mécanisme de toxicités
- Les différentes thérapeutiques associées, les interactions et la prise en charge des toxicités
- La conduite à tenir en cas de toxicités chez un patient traité par immunothérapie
- Un support au format PDF ainsi qu'une fiche récapitulative sous forme d'un dépliant A4 à trois volets.
- Concernant les indications, le panel étant contradictoire (84% favorable au premier tour et 40% favorable au second tour), nous avons décidé de les aborder de manière succincte.
- Concernant les plans de gestions des risques, lors du premier tour, 84% du panel pensait qu'il était important de les aborder. Au second, seulement 60% du panel pensait qu'il fallait aborder la carte « Alerte Patient ». Nous avons donc décidé d'aborder la détection des patients sans entrer dans les détails des plans de gestions des risques.

La principale limite rencontrée est le manque d'experts chez les pharmaciens d'officines.

Pour utiliser la méthode de Delphi, il nous fallait un minimum de 30 personnes pour constituer notre panel d'experts. Nous souhaitions donc garder une majorité de pharmaciens d'officine, cibles de cette formation mais inclure également des pharmaciens hospitaliers qui côtoient au quotidien ces traitements, et des médecins spécialistes, prescripteurs de ces traitements.

Cependant, parmi les pharmaciens officinaux retenus comme experts, seuls 14 pharmaciens d'officine ont répondu favorablement à notre demande. Parmi ces 14 pharmaciens, nous en avons déjà perdus trois de vue pour le second tour du questionnaire de Delphi.

Nous avons donc décidé d'utiliser une méthode de Delphi adaptée nous permettant de mener à bien notre projet, en utilisant un raisonnement binaire pour le choix des réponses.

Cependant cela n'a pas pu suffire car nous n'avons pas assez de représentativité pour faire une formation répondant parfaitement à tous les critères, le panel étant parfois contradictoire. Le questionnaire utilisant la méthode de Delphi nous aura cependant aidé à définir les points essentiels à aborder dans cette formation.

Nous avons donc décidé de proposer une formation succincte et facile à assimiler dans le but de la perfectionner dans les années à venir avec un panel de pharmaciens officinaux plus important et plus qualifiés sur les immunothérapies anticancéreuses.

Cette formation permettra dans un premier temps d'amener les pharmaciens d'officine à se renseigner et à se former sur les immunothérapies anticancéreuses, de manière simple et rapide, afin de pouvoir à l'avenir travailler en collaboration avec ces pharmaciens pour pouvoir proposer un véritable module de formation plus complet aux pharmaciens ayant déjà des notions pour les immunothérapies.

Elle se basera sur un support en ligne, ainsi qu'un dépliant au format papier résumant les points clés.

4. Outil de formation

Concernant l'outil de formation, il se déroulera comme suit :

- I. Les immunothérapies anticancéreuses
- II. Les indications et thérapies associées
- III. Les interactions
- IV. L'identification des patients
- V. Les mécanismes d'action et de toxicités
- VI. Les toxicités générales
- VII. La prise en charge globale
- VIII. Les toxicités pulmonaires
- IX. Les toxicités oculaires
- X. Les toxicités hépatiques
- XI. Les toxicités rhumatologiques
- XII. Les toxicités rénales
- XIII. Les toxicités hématologiques
- XIV. Les toxicités endocrinologiques
- XV. Les toxicités cardiaques
- XVI. Les toxicités cutanées : rash cutané, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson
- XVII. Les toxicités digestives : diarrhées, colites immuno-induites
- XVIII. Conclusion

Nous envisageons également deux quizz tout au long de cette formation qui seront détaillés à la fin du module.

Le but de ces quizz est de permettre aux pharmaciens d'officines de retenir les points clés de cette formation.

Enfin, nous avons établi un dépliant qui sera au format papier permettant de garder une synthèse au sein de l'officine.

Les différents points abordés au cours de la formation sont détaillés ci-dessous, selon l'ordre suivants : le module de formation, les deux quizz et enfin la fiche récapitulative sous forme de dépliant A4 à trois volets.

4.1 Module de formation

I. IMMUNOTHERAPIES ANTICANCEREUSES

Les immunothérapies anticancéreuses sont basées sur le principe de **stimulation du système immunitaire**.

Ces checkpoints servent normalement à limiter l'activation du système immunitaire. Ils jouent un rôle essentiel dans la communication entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigènes (notamment les cellules dendritiques) afin de limiter une réponse immunitaire et d'éviter l'apparition d'une auto-immunité.

Les cellules cancéreuses développent des mutations, leur permettant de surexprimer et de sous exprimer certains antigènes, nécessaires à leur survie et leur permettant de ne pas activer les checkpoints inhibiteurs ou activateurs de la réponse immunitaire.

Les checkpoints immunitaires sont détournés par la cellule tumorale entraînant donc une survie tumorale par inactivation des lymphocytes T anti-tumoraux.

Dans ce cadre, les immunothérapies anticancéreuses, ou inhibiteurs de checkpoints, ont été développés afin de **réactiver la réponse immunitaire** et de détruire les cellules cancéreuses.

Il existe 9 molécules :

- Ipilimumab (YERVOY®), trémélimumab (IMJUDO®) : ce sont des anti-CTLA-4.
- Nivolumab (OPDIVO®), Pembrolizumab (KEYTRUDA®), cemipilimab (LIBTAYO®), Dostarlimab (JEMPERLI®) : ce sont des anti-PD-1.
- Atezolizumab (TECENTRIQ®), Avelumab (BAVENCIO®), Durvalumab (IMFINZI®) : ce sont des anti-PD-L1.

II. INDICATIONS ET THERAPIES ASSOCIEES

IPILIMUMAB	<p>Mélanome avancé en monothérapie ou en association avec le nivolumab</p> <p>Cancer du rein avancé en association avec le nivolumab</p> <p>Cancer du poumon en association avec le nivolumab</p> <p>Cancer du poumon bronchique non à petites cellules, métastatiques en association avec le platine et le nivolumab</p>
NIVOLUMAB	<p>Mélanome avancé en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab</p> <p>Mélanome avec atteinte lymphatique</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules en monothérapie</p> <p>Cancer du rein en monothérapie ou en association à l'ipilimumab</p> <p>Lymphome Hodgkinien</p> <p>Cancer épidermoïde de la tête et du cou</p> <p>Carcinome urothélial</p> <p>Cancer épidermoïde de l'œsophage</p>
PEMBROLIZUMAB	<p>Mélanome avancé</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules</p> <p>Lymphome Hodgkinien</p> <p>Carcinome urothélial</p> <p>Carcinome hépatocellulaire en monothérapie</p>
CEMPIILIMAB	Carcinome épidermoïde cutané métastatique
DOSTARLIMAB	Cancer de l' endomètre
ATEZOLIZUMAB	<p>Cancer du sein avancé</p> <p>Carcinome urothélial</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules en association à l'étoposide et au carboplatine</p>
DURVALUMAB	Cancer bronchique non à petites cellules en association à l' étoposide et au carboplatine
AVELUMAB	<p>Carcinome de Merkel</p> <p>Cancer de la vessie</p>

TESTEZ-VOUS MAINTENANT : <https://fr.surveymonkey.com/r/JTTG3SQ>

III. INTERACTIONS

Les interactions résultent principalement d'un mécanisme d'action **immunologique**.

Les anticorps monoclonaux ne sont pas des substrats des cytochromes P450 ni des transporteurs de médicaments. L'élimination se fait principalement par des voies du catabolisme.

IV. IDENTIFICATION DES PATIENTS

Tous les patients traités par immunothérapies anticancéreuses se voient remettre une **carte « Alerte Patient »**.

Elle doit contenir le nom de l'immunothérapie utilisée, le nom de l'oncologue référent et elle doit être présentée à tous les professionnels de santé par le patient afin de les informer et de recevoir une prise en charge optimale.

C'est le principal moyen de détecter les patients concernés. Ces patients peuvent également être porteurs d'une chambre implantable.

V. MECANISME D'ACTION ET DE TOXICITE

Il existe 3 cibles dans le mécanisme d'action et donc de toxicité des immunothérapies.

La première cible est le **CTLA-4**. Les anticorps anti-CTLA-4 se fixent sur le CTLA-4, ce qui engendre une inhibition du contrôle négatif du lymphocyte T en amont de la liaison avec la cellule cancéreuse. Cette inhibition entraîne l'activation du lymphocyte T et la destruction de la cellule cancéreuse.

La seconde cible est la liaison entre **PD-1** et **PD-L1**. Lorsque les anticorps anti PD-1 se fixent sur le PD-1, l'interaction PD-1/PD-L1 est inhibée et donc le contrôle négatif est levé et le lymphocyte peut ainsi engendrer une activation de la réponse immunitaire.

Le mécanisme de toxicité résulte de **l'inhibition du contrôle négatif** entraînant une potentialisation de l'immunité pouvant se traduire par une auto-immunité dirigée contre les cellules saines.

De plus cette potentialisation immunitaire entraîne une infiltration des cellules immunitaires dans la tumeur et leur environnement.

Les cellules immunitaires passent par la circulation sanguine pour agir au niveau de la périphérie des cellules tumorales, entraînant une inflammation pouvant toucher tous les organes.

La problématique de cette toxicité réside dans le fait que bien que les symptômes puissent s'apparenter aux symptômes d'une chimiothérapie classique, le mécanisme est différent. La prise en charge doit donc absolument être adaptée au mécanisme de la toxicité.

VI. TOXICITES GENERALES

Tous les organes peuvent être touchés par ces toxicités. Les principaux effets indésirables de l'immunothérapie sont :

ENDOCRINOLOGIQUES	Asthénie, variation du poids, maux de têtes, troubles visuels, diabète, polydipsie
CUTANES	Prurit, ulcérations buccales, éruption cutanée, desquamation, dermatite bulleuse
DIGESTIFS	Nausées, vomissements, diarrhées avec ou sans douleurs, colites
RESPIRATOIRE	Dyspnée ou toux, œdème pulmonaire
RENAUX	Anomalies des paramètres de la fonction rénale (notamment créatinine et ionogramme) ou diminution du volume urinaire quotidien
HEPATIQUES	Ictère, troubles des paramètres hépatiques biologiques
SANGUINS	Anémie, neutropénie, lymphopénie, hyperlymphocytose, cytopénie, thrombocytose, thrombocytopénie
OCULAIRE	Troubles de la vision, modification de l'acuité visuelle, douleur ou rougeur oculaire
SYSTEME NERVEUX	Myasthénie, engourdissements, neuropathies périphériques
GENERAL	Hyperthermie, asthénie, irritabilité, troubles de la mémoire vertiges, baisse de la libido

Selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), la gradation globale des effets indésirables se définit comme ceci :

GRADE 1	<i>Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement</i>
GRADE 2	<i>Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</i>
GRADE 3	<i>Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</i>
GRADE 4	<i>Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence</i>
GRADE 5	<i>Décès lié à l'EI</i>

Tous les grades ne sont pas appropriés pour tous les EI. Ainsi, certains EI sont listés avec un choix de grade inférieur à 5. »

VII. PRISE EN CHARGE

La prise en charge générale des toxicités est la suivante :

GRADE 1	Traitement symptomatique	Pas d'hospitalisation
GRADE 2	Traitement symptomatique Corticothérapie systémique Suspension temporaire du traitement	
GRADE 3	Traitement symptomatique Corticothérapie par voie intraveineuse Consultation médicale Arrêt temporaire du traitement	Hospitalisation nécessaire
GRADE 4	Traitement symptomatique Corticothérapie par voie intraveineuse Traitement possible par immunosuppresseurs Consultation médicale Arrêt de traitement	

VIII. TOXICITE PULMONAIRE

Le trouble pulmonaire le plus fréquent est l'œdème pulmonaire.

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Dyspnée légère à l'effort	Surveillance régulière, report de l'immunothérapie
GRADE II	Dyspnée modérée à l'effort, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Antibiothérapie, corticothérapie par voie orale en l'absence d'amélioration à la suite de l'antibiothérapie. Examens supplémentaires (scanner ou bronchoscopie) Suspension du traitement
GRADE III	Dyspnée sévère ou dyspnée au repos, nécessitant une oxygénothérapie, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Hospitalisation en urgence Corticoïdes par voie intraveineuse Ajout d'immunosuppresseurs en l'absence d'amélioration
GRADE IV	Atteinte respiratoire avec mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une hospitalisation en urgence ou une intubation avec assistance ventilatoire	Arrêt définitif du traitement

IX. TOXICITES OCULAIRES

Elles surviennent principalement sous forme d'uvéites, de conjonctivites ou de sclérites.

Elles peuvent nécessiter un arrêt de traitement définitif.

Le traitement est basé sur la corticothérapie.

X. TOXICITES HEPATIQUES

Elles surviennent chez 5 à 10% des patients traités par anti-CTLA-4 et moins de 5% des patients traités par anti-PD-1.

Le délai de survenue est de 6 à 12 semaines après l'initiation du traitement.

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Asymptomatique, avis	Surveillance par analyses biologiques hebdomadaires
GRADE II	selon les résultats d'analyses biologiques	Analyses biologiques toutes les 72 heures, si augmentation des transaminases, mise en place d'un traitement corticoïde. Suspension du traitement jusqu'à amélioration des symptômes
GRADE III	Epuisement, malaise, myalgies, arthralgies, perte	Corticoïdes par voie orale ou intraveineuse selon le taux d'enzymes hépatiques, suspension du traitement
GRADE IV	de poids, nausées, ballonnements	Corticoïdes par voie intraveineuse avec consultation d'un spécialiste, arrêt définitif du traitement

XI. TOXICITES RHUMATOLOGIQUES

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Douleurs légères avec inflammation érythème ou gonflement articulaire	Corticothérapie
GRADE II	Douleurs modérées avec inflammation, érythème ou gonflement articulaire, interférant avec les activités quotidiennes	
GRADE III	Douleurs sévères avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire, dommages articulaires irréversibles, invalidant et interférant avec les activités quotidiennes	

XII. TOXICITES RENALES

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Augmentation du taux de créatinine > 0,3 mg/dL Créatinine supérieure 2 fois la valeur de base	Arrêt du traitement, protéinurie et créatininémie tous les 3 à 7 jours
GRADE II	Créatinine > 2-3 fois la valeur de base	Arrêt du traitement, protéinurie et créatininémie tous les 3 à 7 jours Corticothérapie bolus de méthylprednisolone en l'absence d'amélioration
GRADE III	Créatinine > 3 fois la valeur de base ou > 4 mg/dL	Arrêt définitif Avis néphrologique Corticothérapie bolus de méthylprednisolone. Traitement immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, acide mycophénolique, infliximab) en cas de persistance d'un grade 2 ou plus après une semaine de corticothérapie
GRADE IV	Mise en jeu du pronostic vital	Dialyse

XIII. TOXICITES HEMATOLOGIQUES

Elles représentent moins de 0,5% des toxicités immunoinduites mais elles sont majoritairement de grade 3 ou 4 lorsqu'elles surviennent. La gradation se fait en fonction des analyses biologiques. On retrouve principalement des cytopénies.

La prise en charge repose sur le traitement des cytopénies auto-immunes classiques et la corticothérapie

XIV. TOXICITES ENDOCRINIENNES

Les toxicités endocriniennes surviennent chez 5 à 10% des patients traités par immunothérapies.

Elles sont plus fréquentes avec les anti-PD-1 et lors de bithérapie par anti-PD-1/anti-CTLA-4.

Elles sont principalement de trois types :

- Hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie
- Hypophysite

La gradation dépend des symptômes et de la gêne dans les activités du quotidien.

Pour les hypothyroïdies, on retrouve une asthénie, une sensibilité accrue au froid, une prise de poids, un ralentissement global, une dépression, une myasthénie ou encore une sécheresse de la peau.

Le traitement repose sur l'administration d'un traitement hormonal de substitution à long terme et une corticothérapie orale en cas d'inflammation de la thyroïde.

Pour les hyperthyroïdies, on retrouve de la nervosité, une anxiété, une thermophobie, des troubles du sommeil, des convulsions, des tremblements

Le traitement repose sur l'administration de bêtabloquants en cas de symptômes et le traitement sera interrompu jusqu'à disparition des symptômes.

Concernant les hypophysites, elles surviennent principalement sous ipilimumab dans un délai moyen de deux à trois mois.

On retrouve en général des céphalées, une vision double, polydipsie, des déséquilibres hormonaux.

Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes par voie orale ou intraveineuse et un traitement de substitution.

Le traitement est interrompu jusqu'à la disparition des symptômes.

XV. TOXICITES CARDIAQUES

La principale toxicité cardiaque est la myocardite. Son incidence est rare mais le taux de décès est de 50%

	SYMPTOMATOLOGIE	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Asymptomatique avec anomalies biologiques ou à l'imagerie	Arrêt de l'immunothérapie Corticothérapie systémique en cas de symptômes, de signes ECG ou de la présence d'une sémiologie aigüe d'inflammation à l'IRM
GRADE II	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	
GRADE III	Symptomatique au repos ou lors d'une activité ou d'un effort léger	
GRADE IV	Mise en jeu du pronostic vital	

XVI. TOXICITE CUTANEE

La gradation et la prise en charge générale des toxicités cutanées et définie par le CTCAE comme suit :

GRADE	DEFINITION	PRISE EN CHARGE
GRADE I	Les rougeurs recouvrent moins de 10% de la surface corporelle (SC) avec ou sans symptômes	Usage d'anti-histaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons.
GRADE II	Les rougeurs recouvrent 10-30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes avec altération de la qualité de vie du patient	Crème à base de corticoïdes à usage topique Eviter le contact avec des irritants cutanés et l'exposition au soleil. → Le traitement peut être poursuivi
GRADE III		Usage d'anti-histaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons. Crème à base de corticoïdes à usage topique Ajout de corticoïdes par voie intraveineuse. → Suspension temporaire du traitement avec reprise en cas de rétrogradation au grade 1 ou 2
GRADE IV	Les rougeurs recouvrent plus de 30% de la surface corporelle avec des complications (ex : infection) nécessitant l'hospitalisation au sein d'une unité de soins intensifs	Corticoïdes par voie intraveineuse avec consultation en urgence chez un spécialiste → Suspension définitive du traitement
GRADE V	Décès	

RASH CUTANE

L'exanthème maculo-papuleux est la principale toxicité apparaissant sous immunothérapies : Dans un quart des cas avec les anti-CTLA-4 et dans près de la moitié des cas avec une combinaison anti-CTLA-4/anti PD-1. Le plus souvent, l'exanthème débute sur le tronc et épargne le visage, s'étendant de manière centripète. Ce rash cutané pourra indiquer le début d'une autre complication des immunothérapies comme la dermatite bulleuse, les éruptions psoriasiformes, les éruptions lichénoïdes ou encore le vitiligo

GRADE I	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur)	Crème à base de corticoïdes à usage topique Eviter le contact avec des irritants cutanés et l'exposition au soleil. Le traitement peut être poursuivi
GRADE II	Macules/papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Usage d'anti-histaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons. Crème à base de corticoïdes à usage topique Eviter le contact avec des irritants cutanés et l'exposition au soleil. Le traitement peut être poursuivi
GRADE III	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités élémentaires du quotidien ».	Usage d'anti-histaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons. Crème à base de corticoïdes à usage topique Ajout de corticoïdes par voie intraveineuse. Suspension temporaire du traitement avec reprise en cas de rétrogradation au grade I ou 2

<p>SYNDROME DE LYELL : réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses</p>	<p>SYNDROME DE STEVENS JONHSON : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de moins de 10 %.</p>
<p>Lorsque l'un de ces syndromes survient, il s'agit toujours d'une forme grave, engageant le pronostic vital. Ces deux syndromes apparaissent le plus souvent 1 à 3 semaines après le début du traitement. Les premiers symptômes sont semblables à un syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées, toux, douleurs diffuses), ainsi que d'une kératoconjonctivite. Après l'apparition des premiers symptômes, on voit le plus souvent apparaître au niveau de la face une éruption plane, rouge, puis elle s'étend sur le cou, le tronc et au reste du corps, de manière irrégulière. Il apparaît dans le centre de chaque plaque une cloque, qui se détache très facilement sous 1 à 3 jours. Des ulcères peuvent également être présents au niveau des muqueuses (bouche, anus, région génitale, yeux).</p>	
<p>GRADE III</p>	<p>Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)</p>
<p>GRADE IV</p>	<p>Desquamation cutanée couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)</p>
<p>GRADE V</p>	<p>Décès</p>

La survenue d'un de ces syndromes impose un arrêt de traitement ainsi qu'une prise en charge en urgence. Le traitement de ces deux pathologies consiste en arrêt du traitement. Les patients sont hospitalisés, si possible dans un service de grands brûlés ou en unité de soins intensifs, car le plus souvent, le risque majeur de cette pathologie est l'infection. Le pharmacien doit donc d'emblée orienter les patients à l'hôpital. On peut utiliser des immunosuppresseurs (comme de la ciclosporines) ou des corticoïdes à fortes doses par voie systémique et une plasmaphérese peut être réalisée. En cas de non-orientation ou d'erreur de prise en charge par le pharmacien, la mortalité est de 25% dans le syndrome de Lyell et de 5% pour le syndrome de Stevens-Johnson.

XVII. TOXICITES DIGESTIVES

Les toxicités dues aux anti-CTLA-4 pourraient trouver leurs causes dans des mutations germinales du CTLA-4, qui a un rôle primordial dans l'homéostasie intestinale, médié par les lymphocytes T régulateurs FOXP3+. Ils seraient générés localement par des précurseurs exprimant des récepteurs T spécifiques des antigènes du microbiote intestinal.

Ainsi, les inhibiteurs de checkpoints pourraient entraîner une modification du microbiote intestinal ainsi qu'une inflammation intestinale chronique.

Dix-sept à cinquante-quatre pourcents des patients traités par anti-CTLA-4 rapportent des cas de diarrhée et 8 à 22% des patients rapporteront une entérocolite.

Le risque majeur en cas d'abstention thérapeutique ou de mauvaise prise en charge est la perforation colique pouvant conduire au décès.

Il existe deux principales manifestations des effets indésirables dus aux immunothérapies : les diarrhées et les colites.

DIARRHEES : majoritairement chez les patients traités par anti-CTLA4.

GRADE I	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Médicaments anti-diarrhéique (racécadotril) Supplémentation en électrolytes par voie orale en cas de déshydratation Boire beaucoup de liquides et éviter les fibres et le lactose Le traitement peut être poursuivi
GRADE II	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Corticoïdes par voie orale Examen complémentaire (sigmoïdoscopie, coloscopie...) Suspension du traitement jusqu'à la disparition des symptômes
GRADE III	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse
GRADE IV	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Examens complémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie) Si les corticoïdes n'entraînent pas de réponses suffisantes, switcher sur des immunosuppresseurs (infliximab) et il y aura une interruption définitive du traitement
GRADE V	Décès	

COLITES IMMUNO-INDUITES : trouble caractérisé par une inflammation du colon	
GRADE I	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement
GRADE II	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles
GRADE III	Douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; nécessitant un traitement médical ; signes péritonéaux
GRADE IV	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
GRADE V	Décès
	Poursuite de l'immunothérapie, avec mise en place d'un traitement symptomatique (lopéramide, racécadotril, régime sans fibre et sans lactose). S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 14 jours, on passe à une corticothérapie per os.
	Suspension du traitement par immunothérapie, avec mise en place d'un traitement symptomatique (lopéramide, racécadotril, régime sans fibre et sans lactose). S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 3 jours, on passe à une corticothérapie per os.
	Arrêt de l'immunothérapie et hospitalisation (réalisation d'une endoscopie et d'un scanner abdominal), avec administration d'une corticothérapie intraveineuse forte dose.

TESTEZ VOUS MAINTENANT : <https://fr.surveymonkey.com/r/GXHK2F9>

XVIII. CONCLUSION

En cas de consultation pour des effets indésirables d'ordre immunologiques par un patient traité par immunothérapies anticancéreuses, il est donc primordial de ne pas conseiller et délivrer de traitements classiques. Par exemple, en cas de diarrhées immunoinduites, la délivrance de l'opéramide à un grade avancé entraînera l'arrêt visible des symptômes mais pourra conduire à une perforation colique puis à un décès. Il est donc important que le pharmacien sache dans un premier temps reconnaître les patients concernés, puis grader la toxicité apparue et enfin adapter son conseil et orienter le patient vers le professionnel concerné.

4.2 Premier quizz « testez-vous maintenant »

Immunothérapies anticancéreuses – Généralités et indications

1. *Les immunothérapies anticancéreuses reposent sur le principe de*

- Réactivation du système immunitaire
- Inhibition du système immunitaire
- Cytotoxicité

2. *Parmi les molécules suivantes, lesquelles font parties des immunothérapies anticancéreuses*

- Ipilimumab
- Rituximab
- Pembrolizumab
- Palivizumab
- Cemipilimab
- Imdevimab
- Avelumab
- Bezlotoxumab

3. *Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent à l'ipilimumab*

- Mélanome avancé en association avec le nivolumab
- Cancer du sein métastatique
- Cancer urothélial
- Cancer du poumon bronchique non à petites cellules, métastatiques, en association avec le platine et le nivolumab

4. *Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent au nivolumab ?*

- Mélanome avancé en association à l'ipilimumab
- Cancer du sein HER2+
- Cancer bronchique non à petites cellules
- Cancer de l'endomètre

5. *Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent au pembrolizumab ?*

- Mélanome avancé
- Cancer du rein
- Lymphome Hodgkinien
- Carcinome hépatocellulaire

6. Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent au cemipilimab

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Cancer du rein
- Cancer épidermoïde cutané métastatique
- Cancer du sein avancé

7. Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent au dostarlimab ?

- Cancer de l'endomètre
- Cancer du sein
- Cancer urothélial
- Mélanome avancé en association avec l'ipilimumab

8. Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent à l'atézolizumab ?

- Cancer du sein avancé
- Mélanome avancé
- Cancer bronchique non à petites cellules en association à l'étoposide et au carboplatine
- Cancer urothélial

9. Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent au durvalumab ?

- Cancer du sein avancé
- Cancer de l'endomètre
- Cancer bronchique non à petites cellules en association à l'étoposide et au carboplatine
- Cancer urothélial

10. Parmi les indications suivantes, lesquelles correspondent à l'avelumab ?

- Cancer de la vessie
- Mélanome avancé en association au nivolumab
- Cancer de Merkel
- Lymphome Hodgkinien

4.3 Second quizz « testez vous maintenant »

Identification des patients, interactions, mécanisme d'action, toxicités principales

1. Concernant les interactions des immunothérapies anticancéreuses, on retrouve

- Un mécanisme d'action immunologique
- De nombreuses interactions avec les cytochromes P450 et les transporteurs des médicaments
- Un usage déconseillé des vaccins vivants atténués
- Une contre-indication à l'utilisation de corticoïdes

2. Concernant la carte "Alerte Patient"

- Tous les patients possèdent une carte "Alerte Patient"
- Elle contient le nom de l'oncologue référent
- Elle contient le nom de l'immunothérapie
- Elle contient la liste des toxicités susceptibles d'intervenir durant le traitement

3. Concernant le CTLA4

- C'est un récepteur situé sur les lymphocytes T
- La liaison avec des anticorps anti-CLA4 entraîne une inhibition du lymphocyte T et la destruction de la cellule cancéreuse
- La liaison avec des anticorps anti-CLA4 entraîne une activation du lymphocyte T et la destruction de la cellule cancéreuse
- La liaison avec des anticorps anti-CLA4 entraîne une inhibition du rétrocontrôle négatif du lymphocyte T en amont de la liaison avec la cellule cancéreuse

4. Concernant le mécanisme d'action et de toxicité des immunothérapies

- La liaison PD1/PD-L1 entraîne un contrôle négatif du lymphocyte qui ne peut pas engendrer d'activation de la réponse immunitaire
- La fixation des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 permet un rétrocontrôle négatif du lymphocyte T
- L'inhibition du contrôle négatif du lymphocyte T entraîne une potentialisation des immunitaires avec infiltration des cellules immunitaires des cellules tumorales
- L'infiltration des cellules immunitaires entraîne une inflammation dans la périphérie des cellules tumorales pouvant toucher tous les organes

5. Concernant les toxicités générales des immunothérapies

- Tous les organes peuvent être touchés
- Il existe une gradation des effets indésirables
- La gradation des effets indésirables se divise en 12 grades
- La prise en charge des effets indésirables dépend du grade de l'effet indésirable

6. Concernant la prise en charge générale des toxicités immuno-induites

- En cas de survenue de toxicité de grade 1 le traitement sera symptomatique
- En cas de survenue de toxicité de grade 2, le traitement sera uniquement symptomatique
- En cas de survenue de toxicité de grade 3, le traitement repose sur un traitement symptomatique, une corticothérapie par voie intraveineuse, une consultation médicale et un arrêt temporaire du traitement
- En cas de survenue de toxicité de grade 3 ou 4, une hospitalisation sera le plus souvent nécessaire

7. Concernant la toxicité cutanée

- Elle se définit principalement par la surface recouverte par les rougeurs (ou les lésions)
- Le traitement n'est suspendu qu'à partir du grade 4
- Le traitement repose sur l'usage d'antihistaminiques et de corticoïdes en voie locale ou systémique
- Le rash cutané est la forme la plus fréquente et s'étend de manière centripète

8. Concernant le syndrome de Lyell et de Stevens Johnson

- Lorsqu'ils surviennent, il s'agit toujours d'une forme grave engageant le pronostic vital
- La survenue de l'un de ses syndromes n'impose pas d'arrêt de traitement ni de prise en charge en urgence
- Le traitement repose sur la prise en charge à l'hôpital, un arrêt du traitement, l'administration d'immunosuppresseurs, de corticoïdes forte dose par voie systémique
- En cas de mauvaise prise en charge, la mortalité est de 25% pour le syndrome de Lyell et de 5% pour le syndrome de Stevens-Johnson

9. Concernant les diarrhées immuno-induites

- La gradation dépend du nombre de selles par jour
- Elles surviennent principalement chez des patients traités par anti-PD1/anti-PD-L1
- Le traitement repose sur l'administration de médicament antidiarrhéique comme le loperamide
- Le traitement repose sur l'administration de racécadotril, réhydratation, corticoïdes

10. Concernant les colites immuno-induites

- La gradation des effets indésirables se fait principalement en fonction des douleurs abdominales et de la présence ou non de mucus ou de sang dans les selles
- La survenue de ce trouble entraîne toujours un arrêt définitif de traitement
- La prise en charge repose sur l'administration d'un traitement symptomatique et de corticothérapie
- En cas de colites de grade 3, l'immunothérapie sera arrêtée et le patient hospitalisé, avec administration de corticothérapie intraveineuse forte dose

Quelle gradation, d'après le CTCAE ?

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers, diagnostique à l'examen clinique uniquement ; pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, traitement minimal, local ou non-invasif ;

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Les toxicités endocrinologiques

Hypothyroïdie : symptomatologie de ralentissement global, avec gradation selon l'intensité des symptômes PEC par traitement hormonal + corticoïdes oraux

Hyperthyroïdie : symptomatologie de suractivité globale, gradation selon l'intensité des symptômes. PEC : bêtabloquants si symptômes

Hypophysite : céphalées, asthénie, vision double
PEC : corticothérapie PO ou IV, traitement hormonal de substitution

Les toxicités rénales

Grade I : Créatinine > 2 VN. PEC : bilan biologique
Grade II : Créatinine > 3 VN. PEC : bilan biologique, corticothérapie par méthylprednisolone

Grade III : Créatinine > 3 VN. PEC : bilan biologique, corticothérapie ± immunosuppresseurs

Grade IV : Mise en jeu du pronostic vital.
PEC : dialyse

GLOSSAIRE :

SC : surface corporelle

CTCAE : Comment terminology criteria for adverse events

USI : unités de soins intensifs

PO : per os

PEC : prise en charge

VN : valeur normale

En cas de doute chez un patient traité par immunothérapie, demander le nom de l'oncologue référent et le joindre.

Si le patient ne connaît pas l'oncologue référent, il faudra l'orienter vers les urgences.

En cas de fièvre ou de syndrome pseudo-grippal chez ces patients, les orienter vers un médecin pour écarter tout risque d'infection.

LES IMMUNOTHERAPIES

ANTICANCEREUSES :

LES RECONNAITRE ET SAVOIR ORIENTER SON PATIENT

C'est quoi ?

Thérapie ayant pour but de potentialiser le système immunitaire, afin de cibler les cellules tumorales, via deux récepteurs : CTLA-4 et PD-1. L'inhibition de ces deux récepteurs entraîne une activation du système immunitaire, ciblant la cellule tumorale et entraînant une infiltration cellulaire dans la cellule tumorale, entraînant la lyse tumorale.

Il existe 9 molécules :

- **Ipilimumab** (YERVOY®), **Tremelimumab** (IMJUDO®) : anti-CTLA-4.
- **Nivolumab** (OPDIVO®), **Pembrolizumab** (KEYTRUDA®), **Cemiplimab** (LIBTAYO®), **Dostarlimab** (JEMPERLI®) : Anti-PD-1
- **Atezolizumab** (TECENTRIQ®), **Avelumab** (BAVENCIO®), **Durvalumab** (IMFIZI®) : anti-PD-L1

Chez qui ?

Les patients traités par ces thérapies sont porteurs d'une carte « Alerte Patient », indiquant la molécule utilisée et le nom de l'oncologue référent.

Les toxicités hépatiques

Grade I et II : asymptomatiques, avis selon analyses biologiques. PEC: Surveillance biologique, suspension du traitement et corticothérapie en cas de grade II.

Grade III et IV : épuisement malaise, myalgies, arthralgies, ballonnements, perte de poids.
PEC: Corticothérapie PO ou IV si grade IV ; consultation d'un spécialiste

Les toxicités respiratoires

Dépendent de la gravité de la dyspnée.

PEC: Surveillance régulière, antibiothérapie avec corticothérapie en cas de dyspnée modérée. En cas de dyspnée sévère, hospitalisation en urgence.

Les toxicités hématologiques

En cas de survenue, grade 3 ou 4. Apparition de cytopénies.

PEC: corticothérapie et prise en charge des cytopénies auto-immunes classiques

Les toxicités oculaires

Principalement uvéïtes, conjonctivites, sclérites.
PEC: corticothérapie

Les toxicités rhumatologiques

Le grade est défini par la douleur et les signes d'inflammation.

PEC: Corticothérapies

La survenue d'une myosite impose la recherche d'une myocardite associée.

Les toxicités cardiaques

Principalement la myocardite, taux de décès = 50%. Gradation selon la symptomatologie à l'effort et les analyses biologiques. PEC: arrêt de l'immunothérapie et corticothérapie systémique en cas de symptômes, signes ECG.

Les toxicités cutanées

Grade 1 : Rougeurs < 10% de la SC

Grade 2 : Rougeurs 10% < SC < 30%

- Traitement (grade 1 et 2) : Antihistaminiques PO + corticoïdes topiques si démangeaisons. Eviter le soleil

Poursuite du traitement.

Grade 3 : Rougeurs > 30% de la SC avec perte de l'autonomie

- Traitement : Idem grade 1 et 2, ajout de corticoïdes IV. Orientation du patient vers son oncologue. Suspension temporaire du traitement.

Grade 4 : Rougeurs > 30% de la SC avec des complications, nécessite l'hospitalisation au sein d'une USI

- Traitement : Corticoïdes IV avec consultation aux urgences.

Cas des syndromes de Lyell et de Stevens Johnson
Toujours une forme grave, engageant le pronostic vital.

Apparition 1 à 3 semaines après le début du traitement, avec un **syndrome pseudo-grippal et kératoconjonctivite**, associés à une éruption sur la face, s'entendant au reste. Puis apparition d'une **cloque** au centre de l'éruption, qui se détache facilement au bout de quelques jours.

- Traitement : arrêt de l'immunothérapie, orientation en USI ou dans un centre pour grands brûlés.
- **URGENCE VITALE**

Les toxicités digestives

En cas de mauvaise prise en charge, risque de perforation colique et de décès.

Les diarrhées :

Grade 1 : ↑ de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ;

- Traitement : _____ anti-diarrhéique (lopéramide), supplémentation électrolytes

Grade 2 : ↑ de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial

- Traitement : Corticoïdes PO, suspension du traitement, orientation vers l'oncologue

Grade 3 ↑ de 7 selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

- Traitement : Corticoïdes IV, orientation oncologue avec hospitalisation

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Il existe également fréquemment des colites, dans ce cas, les symptômes reposent sur des douleurs abdominales, avec présence ou non de sang dans les selles. Dès la présence de sang ou de mucus, suspension de l'immunothérapie et orientation vers l'oncologue

PARTIE IV : DISCUSSION

Les immunothérapies anticancéreuses sont considérées comme l'avenir des traitements contre le cancer.

Nous avons pu voir que si ces thérapies sont largement utilisées en milieu hospitalier, les professionnels de ville, notamment les officinaux ne sont pas formés sur ces thérapies.

Cependant, les officinaux sont directement concernés lors de la consultation des patients pour des effets indésirables paraissant classiques mais dont la prise en charge doit être spécialisée dans le cadre d'immunothérapie.

Cette étude sur les connaissances des officinaux nous a permis de déceler un besoin criant de formation dans ce domaine, surtout pour des officinaux qui sont déjà confrontés à des patients traités par ces immunothérapies.

Le maillage officinal permet de garantir un accès à la santé égal pour tous les patients et cette égalité ne doit pas être remise en cause à cause d'un défaut de formation.

Les risques d'un mauvais conseil ou d'une mauvaise prise en charge de ces patients peut conduire à des complications pouvant mener au décès.

Les pharmaciens d'officine sont actuellement trop peu formés et nous souhaitons donc que cet outil de formation puisse, dans l'avenir s'améliorer et être diffusé.

Le fait d'avoir un outil simple et concis indiquant comment reconnaître et prendre en charge ces patients pourra conduire à une volonté des officinaux de formation plus importante et à une augmentation d'experts dans le milieu officinal.

D'une part, le lien ville-hôpital se renforce considérablement au fil des années, dans un but d'optimisation de prise en charge et d'observance des patients. D'autre part, l'incidence des cancers augmente également, ce qui justifie pleinement le besoin et l'urgence de formation des officinaux sur ces thérapeutiques qu'ils ne manipulent pas.

Suite à cette étude, cet outil est basique mais nécessaire pour commencer à former et impliquer les pharmaciens officinaux dans la prise en charge des patients traités par immunothérapies anticancéreuses. Nous souhaitons donc approfondir et améliorer cette formation dans les années à venir.

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : Incidence des principaux cancers en 2018 en fonction du sexe (4)	17
Figure 2 : Proportion des cancers en fonctions des facteurs de risques principaux (3)	19
Figure 3 : Gradation des effets indésirables selon le CTCAE et prise en charge générale	33
Figure 4 : Répartition de la population selon leur traitement	56
Figure 5 : Proportion de survenue des toxicités chez les patients traités par immunothérapies anticancéreuses, en fonction du nombre de ligne thérapeutiques utilisées	58
Figure 6 : Proportion des toxicités apparues en fonction de l'immunothérapie utilisée	59
Figure 7 : Proportion de toxicités selon leur grade en fonction du nombre de lignes thérapeutiques utilisées	60
Figure 8 : Proportion des toxicités pouvant être détectées à l'officine	60
Figure 9 : Pourcentage de pharmacies suivant des patients traités par des immunothérapies anticancéreuses selon les officinaux	61
Figure 10 : Proportion de pharmaciens officinaux à qui les patients ont présenté la carte "Alerte Patient"	62
Figure 11 : Pourcentage de pharmaciens officinaux capables de connaître les principaux effets indésirables imputables aux immunothérapies anticancéreuses	62
Figure 12 : Proportion de pharmaciens officinaux sachant grader les effets indésirables	63
Figure 13 : Proportion de pharmaciens officinaux capable d'adapter leur conseil	63
Figure 14 : Proportion de pharmaciens officinaux souhaitant participer à l'élaboration d'un module de formation	64
Figure 15 : Proportion des professionnels de santé du panel en fonction de leur activité professionnelle	73
Figure 16 : Proportion du panel souhaitant connaître les différentes molécules d'immunothérapies utilisées	74
Figure 17 : Proportion du panel souhaitant connaître les mécanismes d'action des immunothérapies	74
Figure 18 : Proportion du panel souhaitant connaître les indications des molécules utilisées en immunothérapie	75
Figure 19 : Proportion du panel souhaitant connaître les différents médicaments anticancéreux associés aux immunothérapies	75
Figure 20 : Proportion du panel souhaitant connaître les mécanismes de toxicités des immunothérapies	76
Figure 21 : Proportion du panel souhaitant connaître les risques encourus en l'absence de prise en charge adaptée	76
Figure 22 : Proportion du panel souhaitant connaître les plans des gestion des risques toxiques	77
Figure 23 : Proportion du panel souhaitant connaître la liste des toxicités immuno-médiées	77
Figure 24 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances sur les toxicités spécifiques	78
Figure 25 : Proportion du panel souhaitant savoir grader les toxicités en fonction de chacune	78
Figure 26 : Proportion du panel souhaitant connaître les conséquences d'un conseil inadapté	79
Figure 27 : Proportion du panel souhaitant connaître la conduite à tenir pour chaque toxicité	79
Figure 28 : Proportion du panel souhaitant connaître les modalités de prise en charge des toxicités lorsque l'immunothérapie est associée à une autre molécule	80
Figure 29 : Proportion du panel souhaitant savoir vers qui orienter les patients en fonction de la toxicité	80
Figure 30 : Proportion du panel souhaitant connaître les interactions médicaments des immunothérapies	81
Figure 31 : Proportion du panel souhaitant une formation au format digital uniquement	81
Figure 32 : Proportion du panel souhaitant une formation papier uniquement	82
Figure 33 : Proportion des professionnels de santé en fonction de leur activité professionnelle	82
Figure 34 : Proportion du panel souhaitant connaître uniquement les grandes spécialités médicales concernées par les immunothérapies	83
Figure 35 : Proportion du panel souhaitant simplement connaître la carte "Alerte Patient"	83
Figure 36 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances sur les toxicités ne relevant pas de l'urgence vitale	84
Figure 37 : Proportion du panel souhaitant approfondir leurs connaissances des toxicités relevant d'une urgence vitale	84
Figure 38 : Proportion du panel souhaitant savoir identifier une toxicité cutanée grave	85
Figure 39 : Proportion du panel souhaitant un support de formation au format digital uniquement	85
Figure 40 : Proportion du panel souhaitant un support de formation au format papier uniquement	86
Figure 41 : Proportion du panel souhaitant un support de formation digital avec des fiches pratiques papier	86

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. INCA - Les cancers en France [Internet]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
3. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
4. Cancers [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
5. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
6. Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>
7. IMPACT DES FACTEURS NUTRITIONNELS PENDANT ET APRÈS CANCER.
8. Cancer : les traitements et les soins de support | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-les-traitements-et-les-soins-de-support>
9. Prix Nobel de médecine et physiologie : le temps des immunothérapies | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/actualites/2018/prix-nobel-de-medecine-et-physiologie-le-temps-des-immunotherapies>
10. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
11. Dieu-Nosjean MC, Caux C. The biology of PD1 and CTLA-4 as immunotherapeutic targets and the issue of biomarkers. *médecine/sciences*. 2019;35(12):957.
12. YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/yervoy-5-mg-ml-sol-diluer-p-perf-108942.html>
13. TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml sol diluer p perf [AAC] [Internet]. VIDAL. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tremelimumab-astrazeneca-20-mg-ml-sol-diluer-p-perf-aac-239244.html>
14. Ipilimumab (YERVOY®) [Acthera] [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Ipilimumab__YERVOYJ_.html
15. imjudo_aap_decision_et_avisct_ap156.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/imjudo_aap_decision_et_avisct_ap156.pdf

16. CT-19281_OPDIVO_PIC_EI_AvisDéf_CT19281.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19281_OPDIVO_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_CT19281.pdf
17. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/opdivo-10-mg-ml-sol-diluer-p-perf-157963.html>
18. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* déc 2013;14(12):1212-8.
19. keytruda-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
20. EMA. Libtayo [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
21. JEMPERLI 500 mg sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/jemperli-500-mg-sol-diluer-p-perf-225287.html>
22. EMA. Tecentriq [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
23. IMFINZI 50 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imfinzi-50-mg-ml-sol-diluer-p-perf-195047.html>
24. EMA. Bavencio [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
25. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
26. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* juill 2017;28:iv119-42.
27. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
28. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, Sridhar SS, Nam RK, Wallis CJD, et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* janv 2020;31(1):50-60.
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
30. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* juill 2014;71(1):161-9.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.

32. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. juin 2016;60:12-25.
33. Baroudjian B, Delyon J, Jebali M, Herms F, Lebbé C. Toxicité des immunothérapies en dermatologie. 2020;
34. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. juill 2016;28(4):254-63.
35. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) - Troubles cutanés [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-inflammatoires/syndrome-de-stevens-johnson-ssj-et-n%C3%A9crolyse-%C3%A9pidermique-toxique-net-ou-syndrome-de-lyell>
36. Kwon CW, Land AS, Smoller BR, Scott G, Beck LA, Mercurio MG. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. août 2017;31(8):e349-50.
37. Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 1 juin 2017;153(6):603-5.
38. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2017;31(5):e254-7.
39. Chia PL, John T. Severe Psoriasis Flare After Anti-Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Immunother*. juin 2016;39(5):202-4.
40. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 27 nov 2015;350(6264):1079-84.
41. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis - PubMed [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837003/>
42. Toxicité gastro intestinale des immunothérapies du cancer [Internet]. FMC-HGE. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/toxicite-gastro-intestinale-des-immunotherapies-du-cancer/>
43. Delaunay et al. - Toxicité pulmonaire induite par les inhibiteurs d.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25469.pdf>
44. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. sept 2016;90(3):638-47.
45. Izzedine H. Toxicité rénale des inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité. 2020;

46. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* avr 2022;20(4):387-405.
47. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *La Revue de Médecine Interne.* janv 2020;41(1):37-45.
48. Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* janv 2019;6(1):e48-57.
49. Bitton K, Michot JM, Barreau E, Lambotte O, Haigh O, Marabelle A, et al. Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy. *Am J Ophthalmol.* juin 2019;202:109-17.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »