

Fièvre sous chimiothérapie

Effets secondaires de l'immunothérapie

Dr MARRE Charline

GHH Monod

HGE oncologie digestive

Pré test

En cas d'hyperthermie post chimiothérapie à domicile :

- 1/ Une antibiothérapie probabiliste est systématique
- 2/ En cas de neutropénie fébrile, une hospitalisation est toujours nécessaire
- 3/ un examen clinique et un bilan biologique sont systématiques
- 4/ Une prescription de PARACETAMOL est autorisée

Pré test

L'immunothérapie

- 1/La tolérance sous immunothérapie est meilleure que sous chimiothérapie conventionnelle
- 2/ La prise d'IPP diminue l'efficacité de l' immunothérapie
- 3/La myocardite est un effet secondaire grave de l'immunothérapie
- 4/ une pathologie auto immune sous jacente contre indique l'immunothérapie
- 5/Un statut OMS 2 doit faire renoncer à une immunothérapie

Fièvre sous chimiothérapie



Avant la chimiothérapie, mesures prophylactiques

- Recherche préalable de foyer bactérien profond avec bilan dentaire systématique en particulier
- Vaccins à jour
- Éviter les voyages en zones fortes d'endémies de pathologies infectieuses
- Rappeler au patient ainsi qu'à son entourage les recommandations d'hygiène de vie (hygiène, alimentation, contact avec les animaux...)
- respecter les règles d'hygiène standards

Mr



- 60ans
- ADK colon sigmoïde opéré, classé pT3N2
- RCP : FOLFOX adjuvant 6 mois
- Appel car hyperthermie à 38,5°C à 3 jours de la fin de sa cure de chimiothérapie
- Que faites vous?



Mr D

- Examen clinique :
- Point d'appel?

Mr D

- Examen clinique :
- Point d'appel?
- Attention aux causes non infectieuses : EP, phlébite

Rappel définition de la fièvre $> 38,3$ pendant 1 h ou > 38 à 2 reprises en moins de 2 heures ou hypotherme < 36

Mr D

- Examen clinique
- + Biologie !

Mr D

- Examen clinique
- Biologie NFS CRP
- Si sous GCSF : PCT > 0,5 $\mu\text{g/l}$: argument fort pour une infection bactérienne

Mr D

- Examen clinique
- Biologie NFS CRP
- Si sous GCSF : PCT > 0,5 $\mu\text{g/l}$: argument fort pour une infection bactérienne
- Hémocultures périphérique (labo) +/- sur chambre implantable si point d'appel cutané (hôpital), ECBU si urinaire.

Mr D

Si fièvre à J8 de la dernière cure de chimiothérapie?



Mr D

Si fièvre à J8 de la dernière cure de chimiothérapie?

- Examen clinique +
- NFS urgente recherche de neutropénie, nadir à J 8-10

Mr D

- PNN à 650/mm³, hyperthermie à 38,5 que faite vous?



Mr D

- PNN à 650/mm³, hyperthermie à 38,5 que faite vous?

Rappel définition neutropénie fébrile si PNN < 500 / mm³ OU baisse prévisible de PNN < 500/mm³ en 48h



Mr D

Appel oncologue pour discuter d'une hospitalisation (aide score MASCC)

Caractéristiques	Points
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Age < 60 ans	2

Le score se calcule en additionnant les points:
un nombre de point ≥ 21 détermine un patient à bas risque (PBR); un nombre de points < 21 détermine un patient à haut risque (PHR).

Mr D

Proximité de l'hôpital

Compréhension correcte

Bon état général, pas de frissons, ni foyer infectieux

Que faites vous?



Mr D

ATB augmentin 1gx3 + cefixime ou levofloxacin 500mg/24h

Surveillance téléphonique clinique et biologique quotidienne

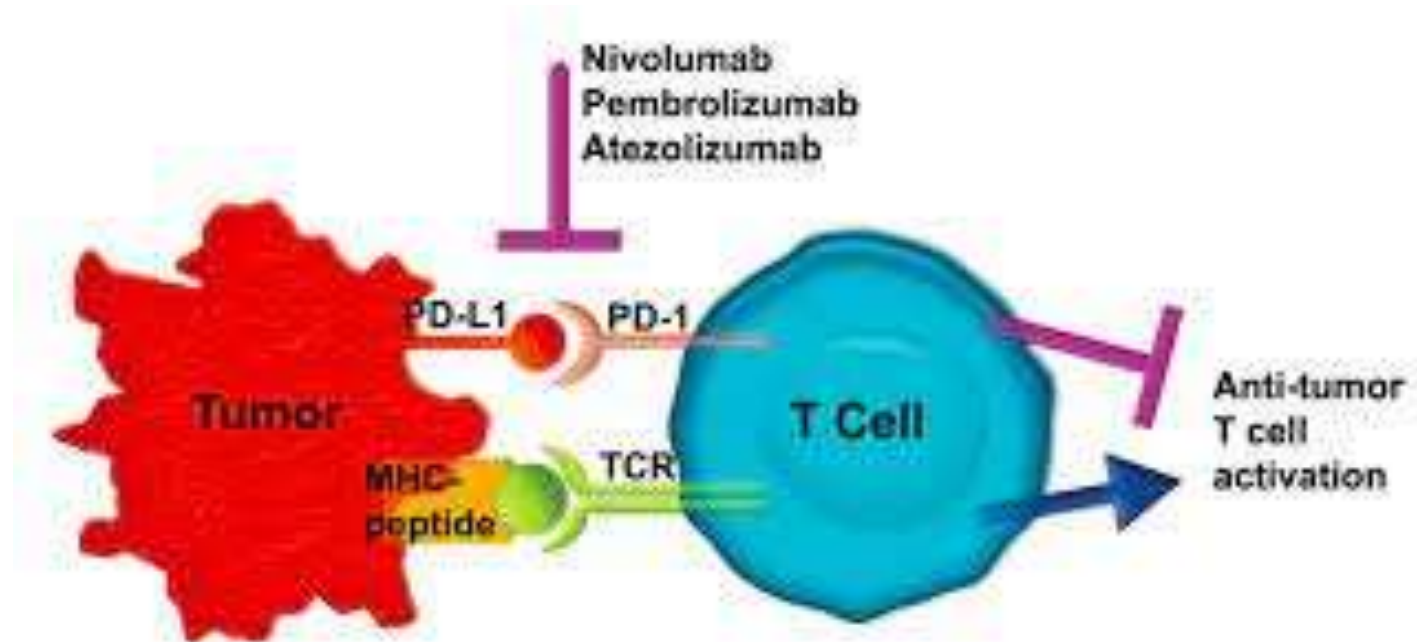
Fièvre à domicile sous chimiothérapie

messages clés

- Examen clinique + NFS URGENTE CRP +/- PCT hémocultures
- Traitement si point d'appel
- Si neutropénie fébrile : appel oncologue
- Discussion prise en charge hospitalière ou ATB à domicile avec surveillance rapprochée

Effets secondaires de l'immunothérapie

Action de l'immunothérapie



Quelles molécules en oncologie digestive?

- **Anti-PD1**

- Nivolumab (OPTIVO° BMS)
- Pembrolizumab (KEYTRUDA° MSD)

- **Anti-PDL1**

- Atézolizumab (TECENTRIQ° Roche)
- Durvalumab (IMFINZI° AstraZeneca)

- **Anti-CTLA4**

- Ipilimumab (YERVOY° BMS)
- Trémélimumab (IMJUDO° AstraZeneca)

Colorectal

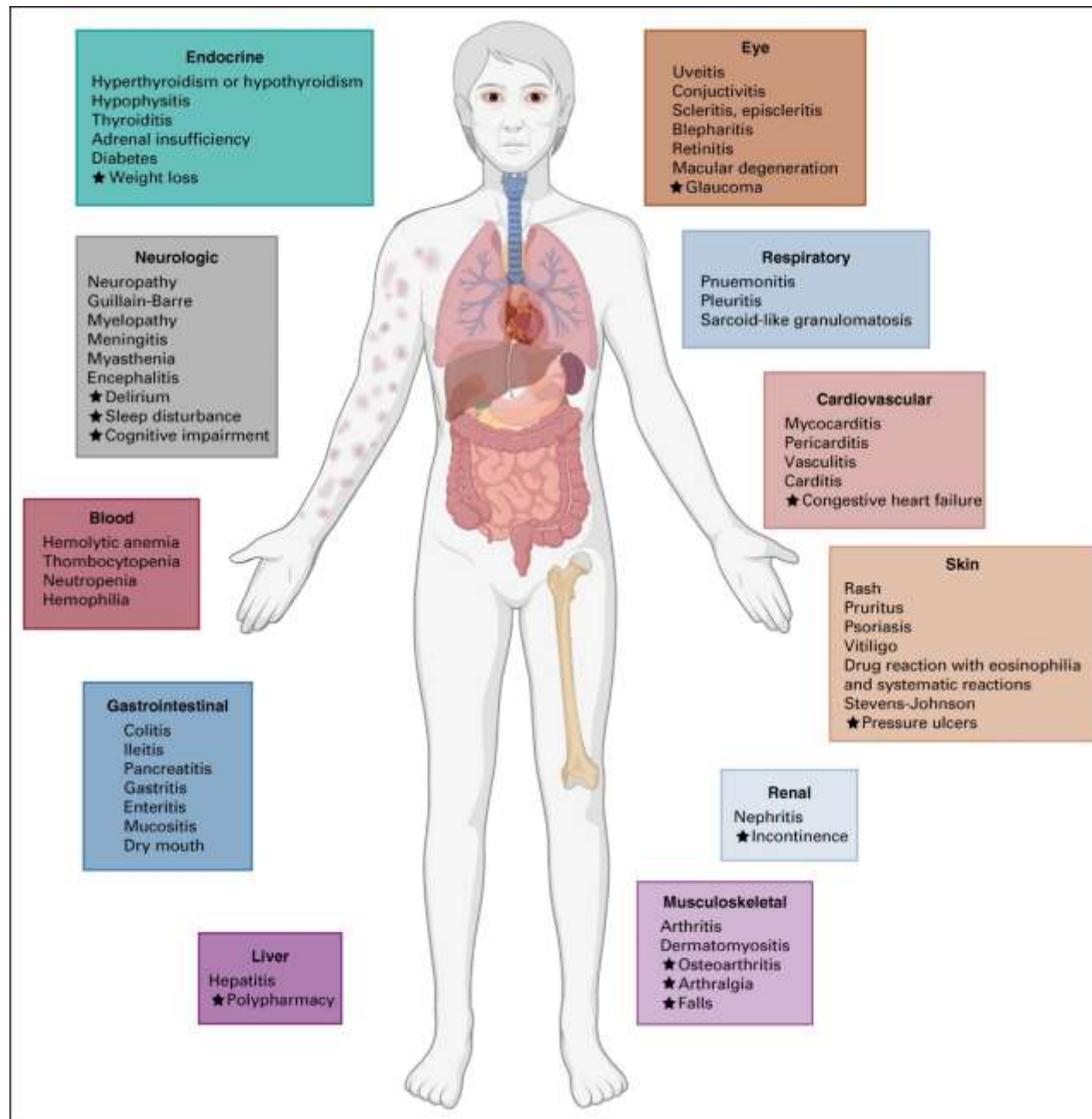
Oeso gastrique

hépatobiliaire

+

Effets secondaires de l'immunothérapie

- Non immunomédié : fatigue, nausées/vomissements, céphalées, réactions à la perfusion
- Immunomédié : Débutent dans les 3 premiers mois si monothérapie jusqu'à plus d'un an voir après l'arrêt du traitement (dig et endoc)!
- + précoce : cutané et digestif puis hépatiques
- + tardif : pulmonaire et rénale
- Education du patient : nécessité de signaler tout symptôme nouveau même léger en particulier asthénie, dyspnée, douleurs ou faiblesse musculaire, douleur thoracique...



Gravité repose sur:

-l'extension cutanée

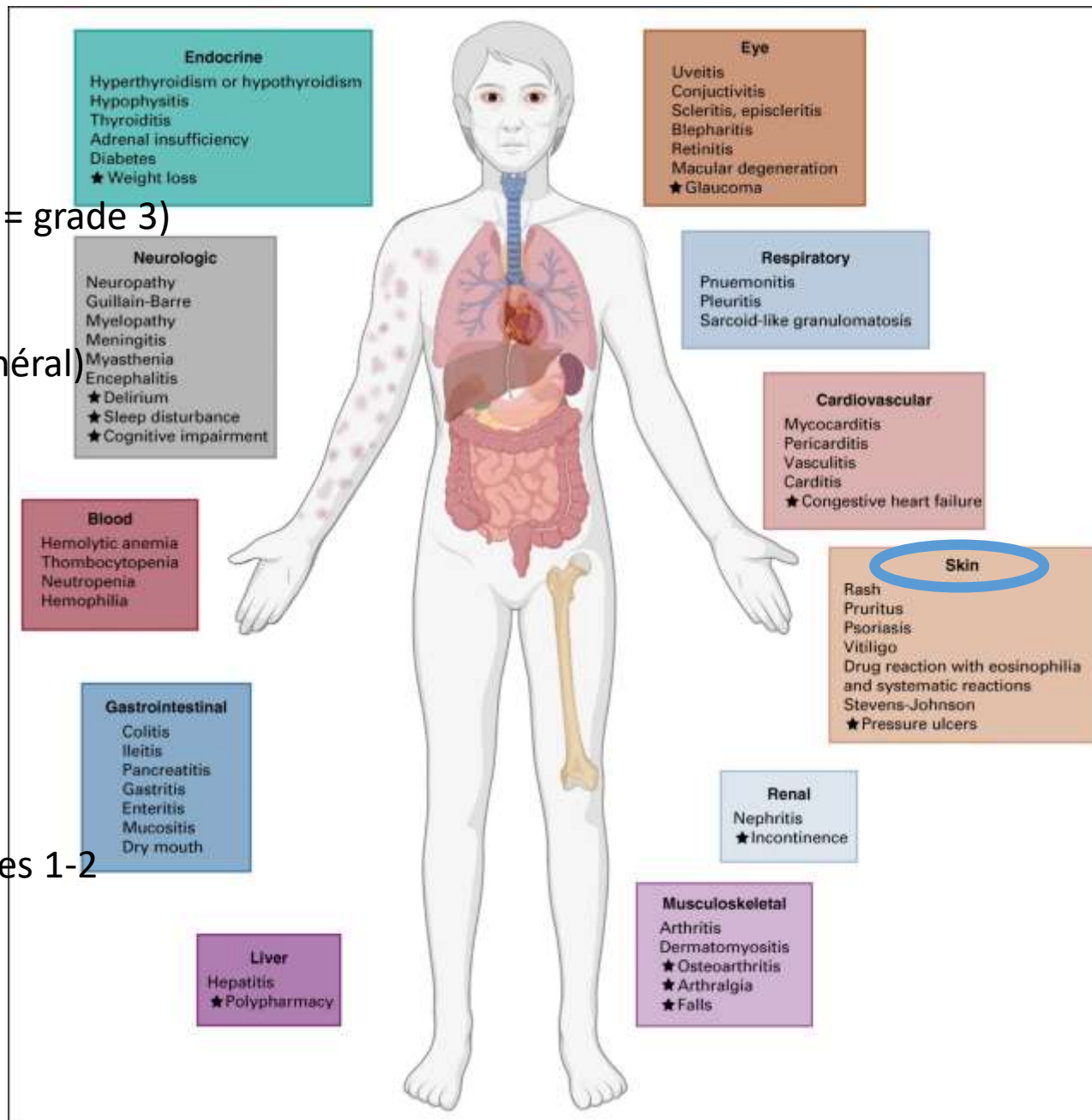
(>30 % de la surface du corps = grade 3)

-le décollement cutané

-Les signes généraux

(fièvre, altération de l'état général)

-Hyperéosinophilie



50%

Les formes classiques

(prurit, rash) sont traitées

de façon symptomatique :

émollients, photoprotection,

anti-histaminiques,

dermocorticoïdes pour les grades 1-2

DERMATO



Vitiligo sous Nivo



Pemphigoide bulleuse sous Pembro

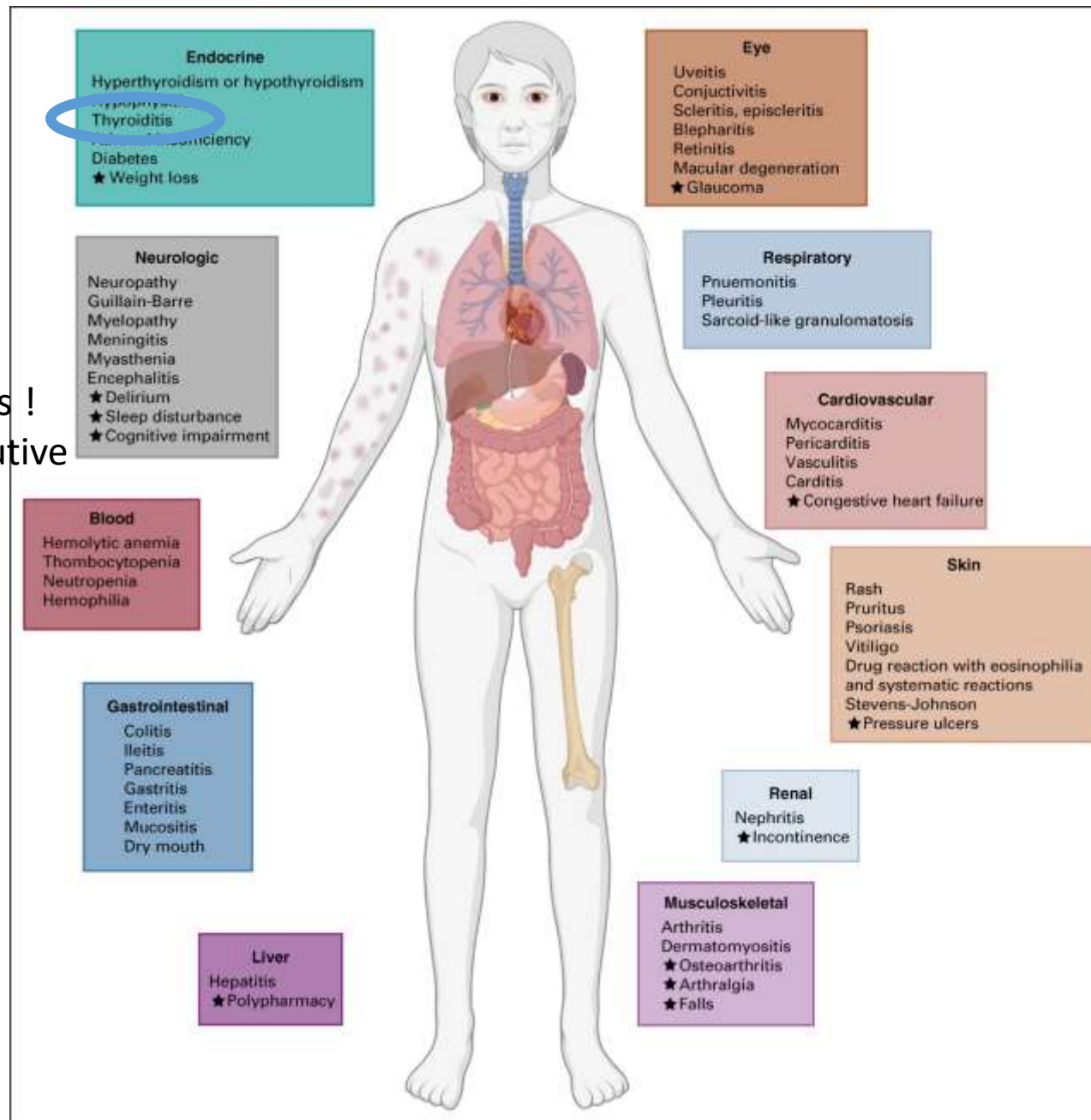


Lichen sous Pembro

15%

thyroïdite, diabète sucré,
hypophysite
-> particularité d'être définitives !
TTT : hormonothérapie substitutive
(hormones thyroïdiennes,
hydrocortisone, insuline...)
sans nécessité d'interrompre
l'immunothérapie et
sans recours aux corticoïdes
(sauf atteinte glandulaire
très inflammatoire).

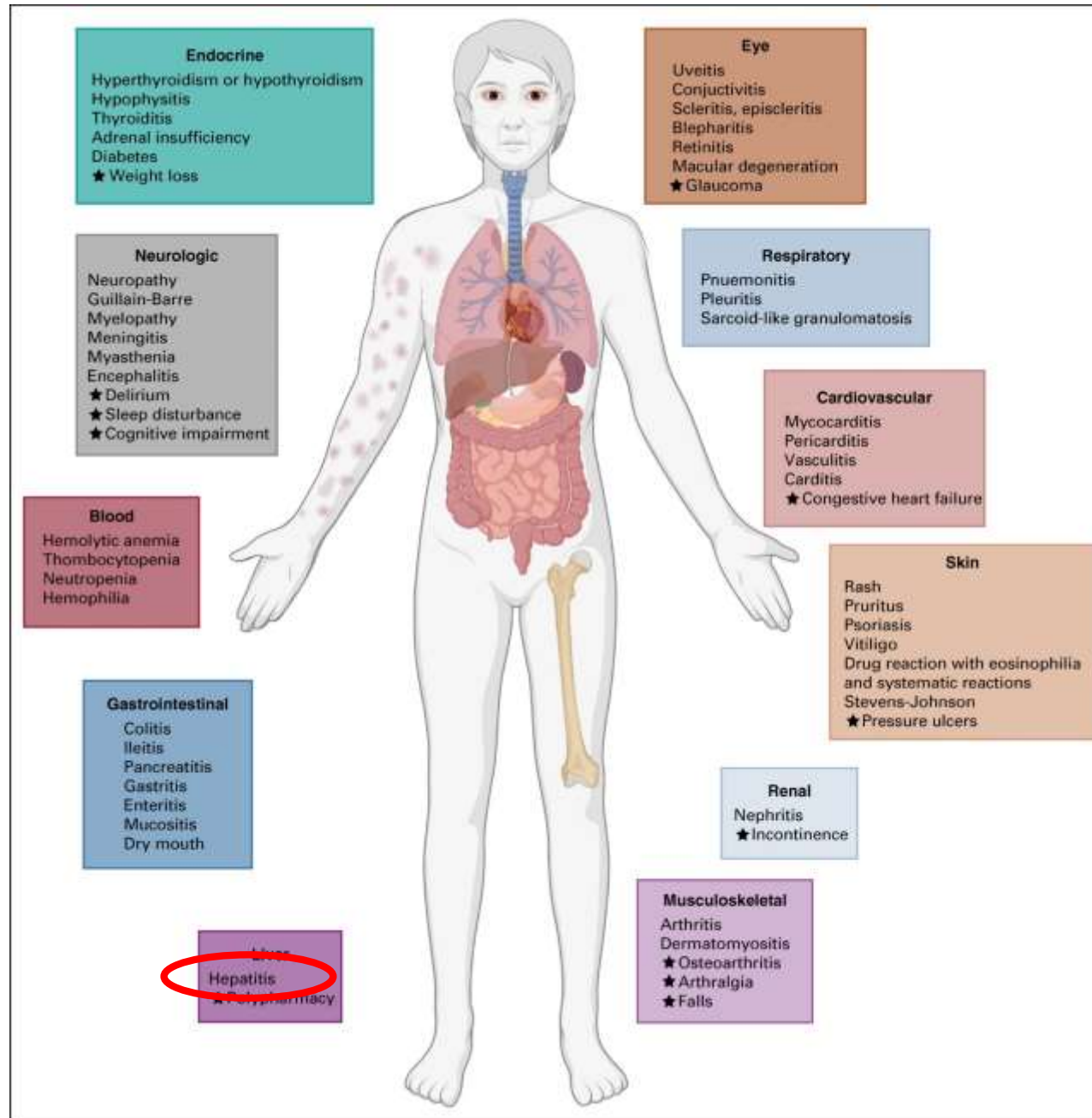
! Signes d'hypophysite :
troubles visuels, céphalées



A chaque cure :
- TSH + T4L toutes
les 3-4 semaines
- GAJ à chaque cure
- cortisolémie à 8 h à jeun
toutes les 2 cures

asthénie, anorexie, fièvre
BH perturbé!

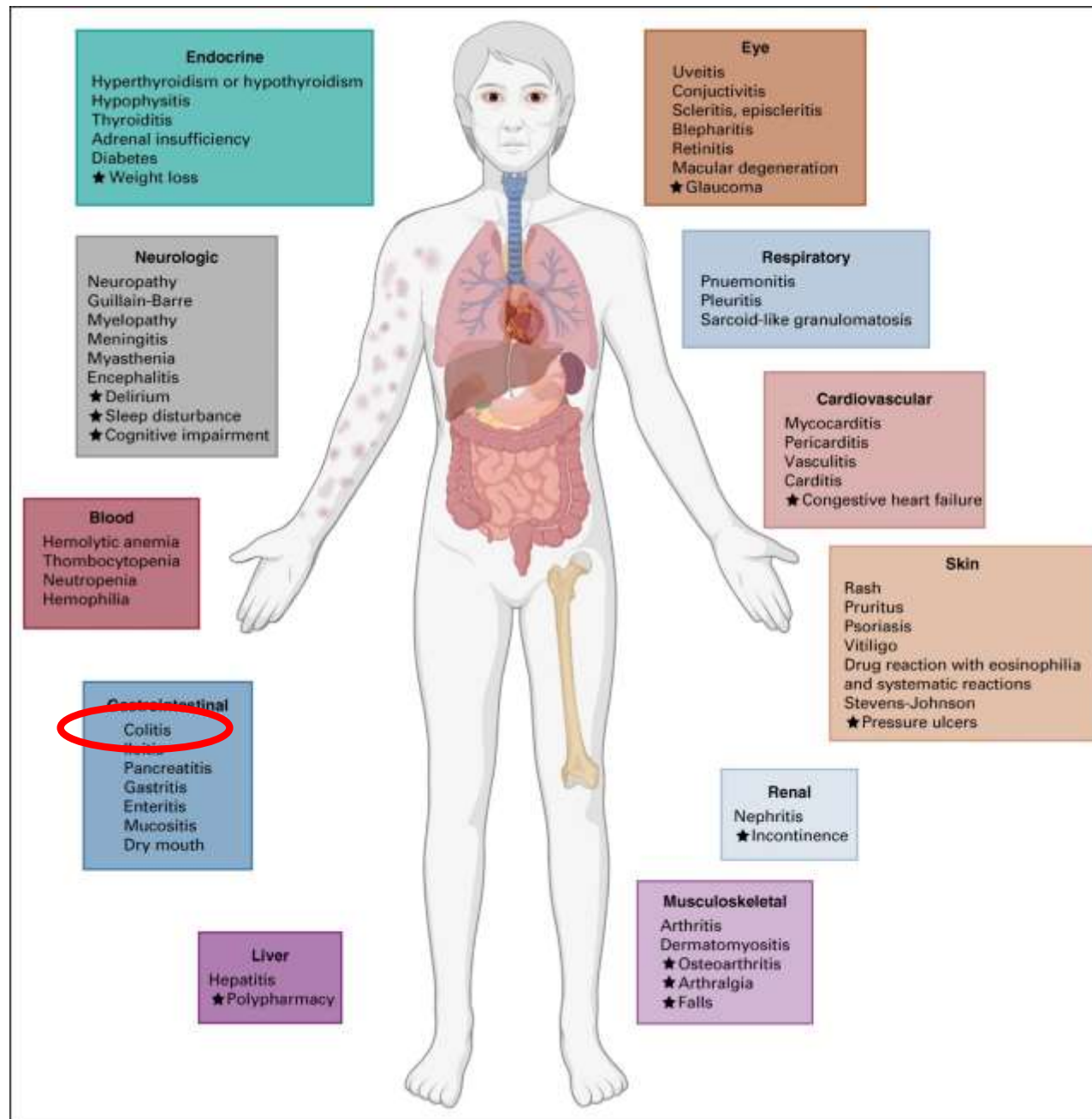
Eliminer
cause virale : VHE!
iatrogène
Lithiasique
vasculaire
tumorale

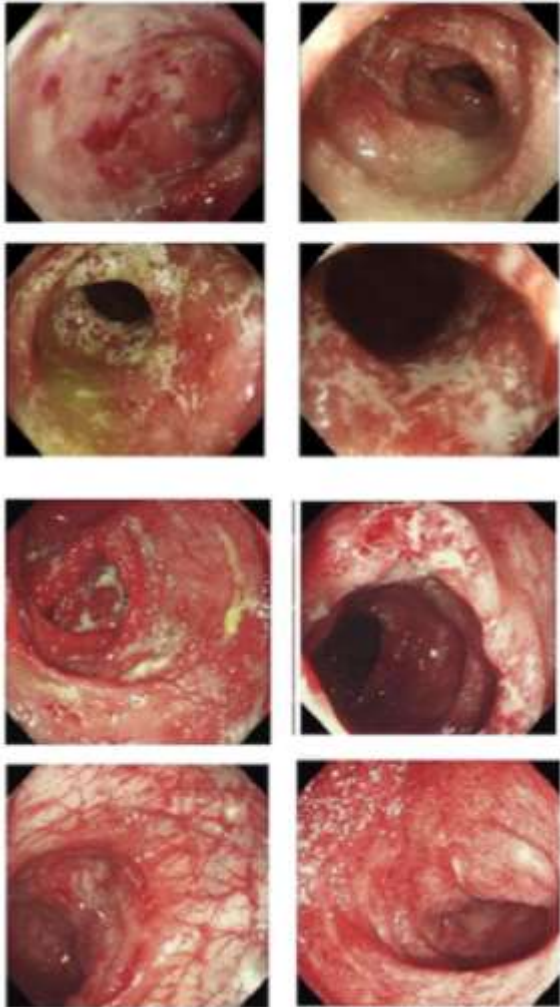


PBH parfois nécessaire
Traitement corticoïdes grade 2
Pas de stop systématique
de l'immunothérapie

! Cirrhose Child A! 25 à 30%

10 à 30%





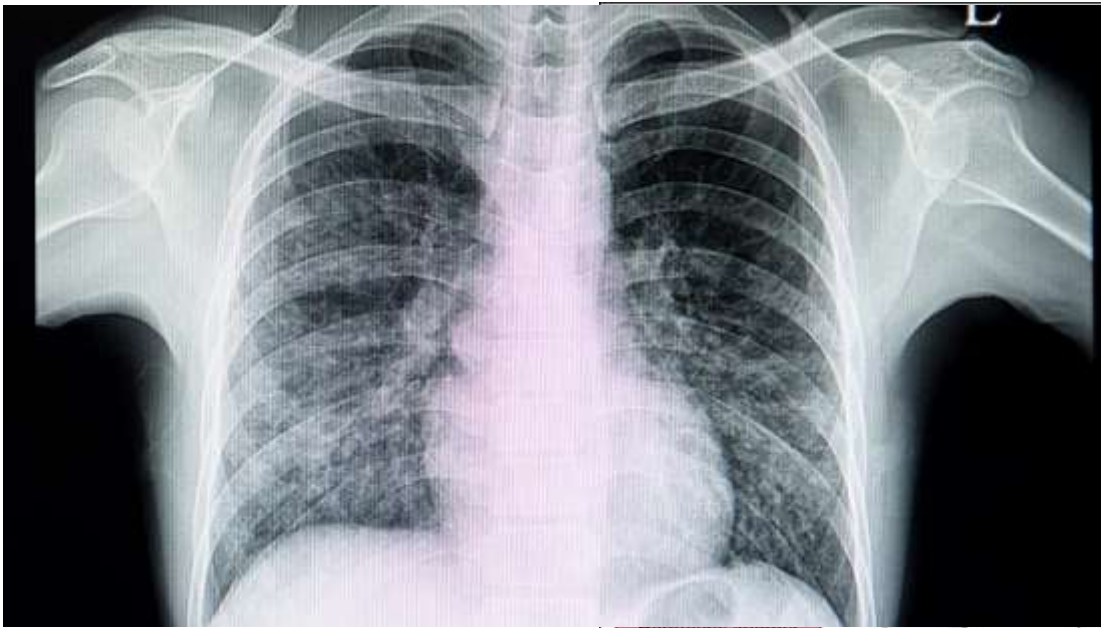
diarrhée isolée +/-douleurs abdominales
+/-rectorragies +/-fièvre

Eliminer une cause infectieuse
Coprocultures + clostridium+ CMV (PCR sang)
TSH
Coloscopie courte dès grade 2 soit :
4 à 6 selles en + par jour

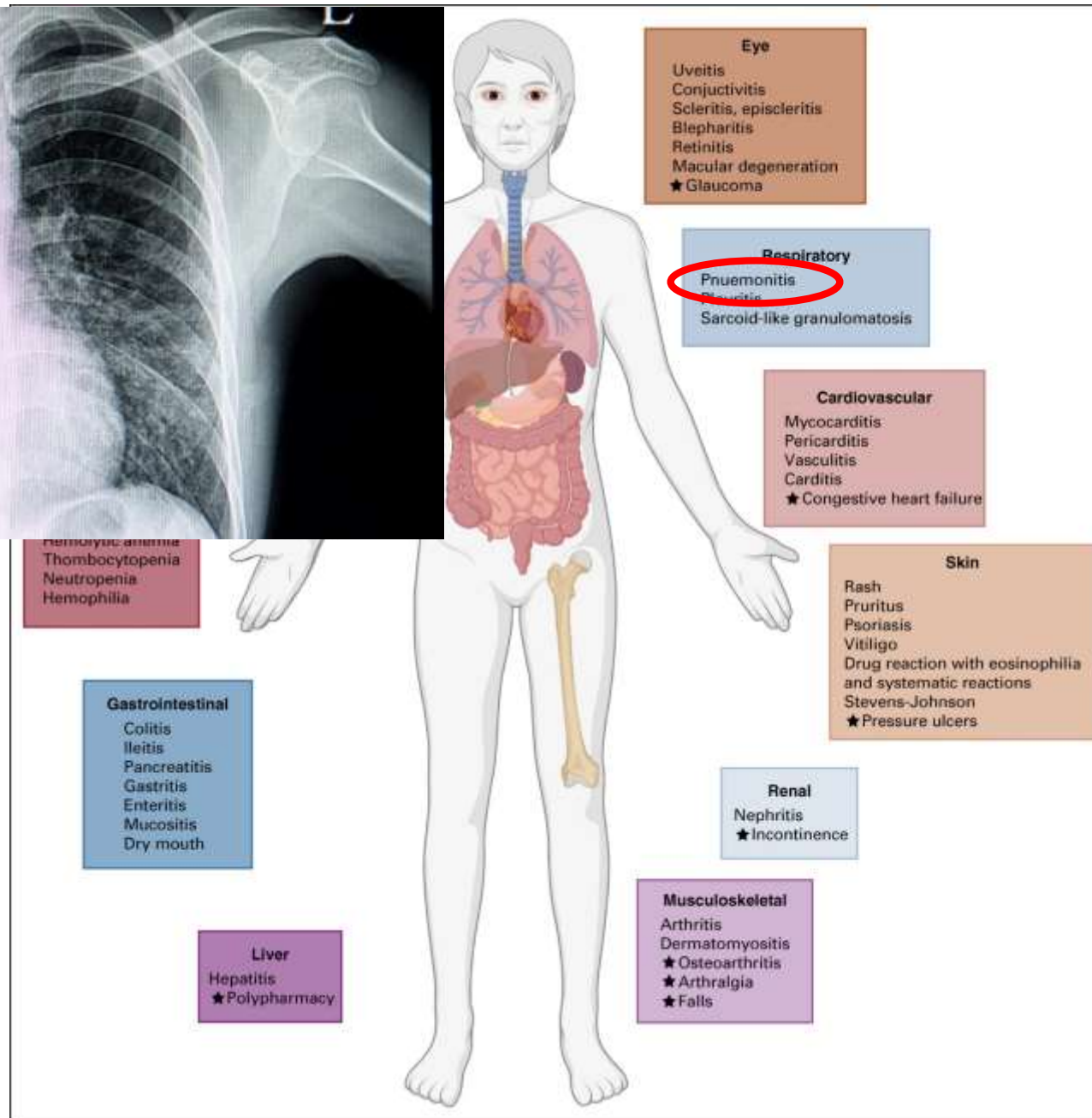
Traitement corticoïdes dès grade 2
Si résistant : biothérapie INFLIXIMAB ou VEDOLIZUMAB

Différentes formes de toxicités digestives

- colite « microscopique » sous anti-PD(L)1 ; plus tardive
diarrhée isolée avec hypokaliémie, lésions histologiques sans lésions macroscopiques à la rectosigmoidoscopie
traitement possible par Budésonide per os
- gastrites immuno-induites : douleurs et vomissements ; souvent sévères, corticorésistantes
- atteintes inflammatoires isolées du grêle : iléite, duodénite, jéjunite
- maladie cœliaque révélée par l'ICPI
- De façon rare, une diarrhée sous ICPI peut également être le témoin d'une insuffisance pancréatique exocrine à rechercher par le dosage de l'élastase fécale



Soumagne et al, Chest 2018



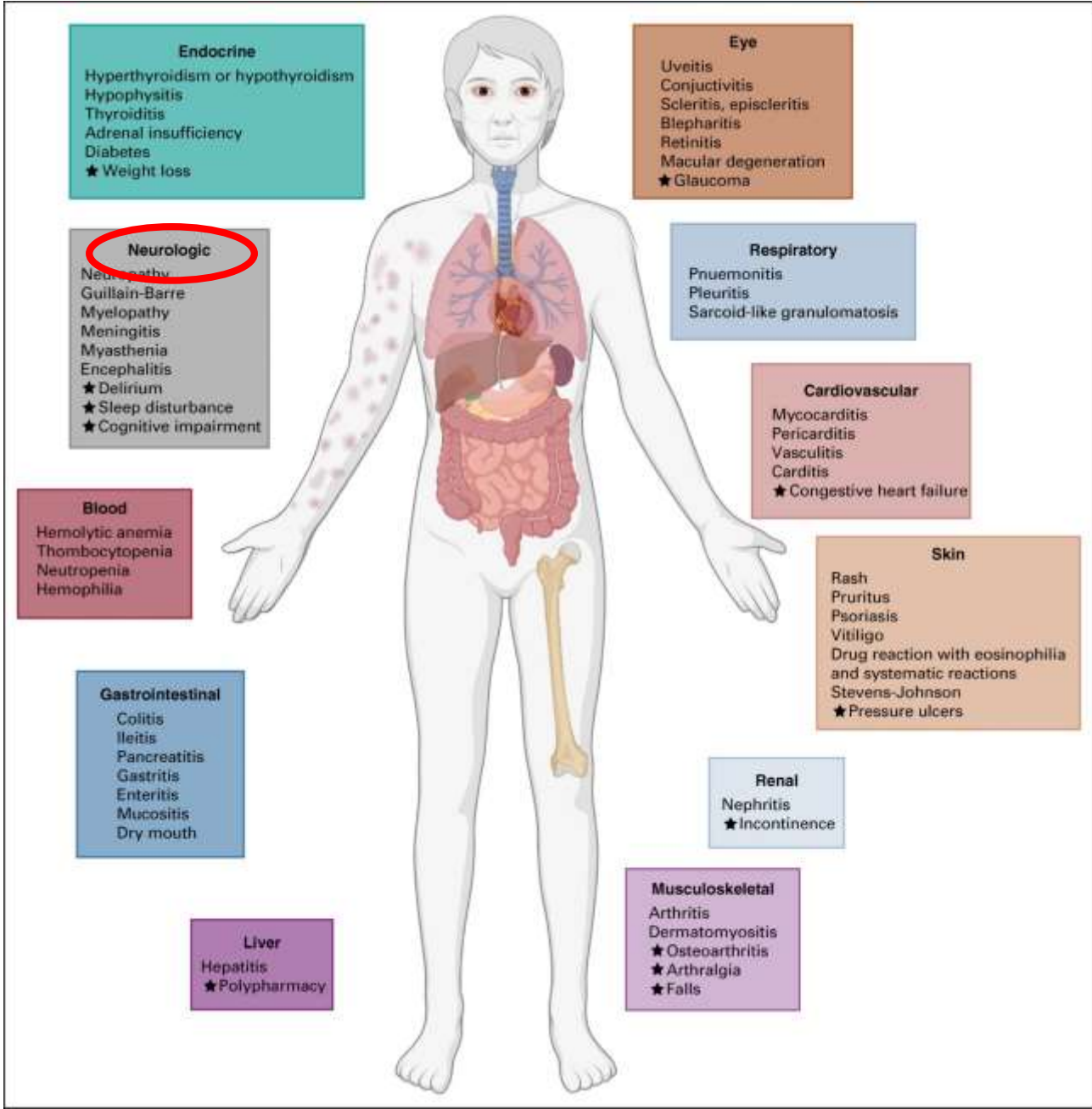
<5%

Dyspnée +/-toux
douleur thoracique
fièvre

! BPCO!
Asthme
tabac

Angio TDM +/- LBA
Eliminer
cause infectieuse
Emboligène
cardiaque

5%



fatigabilité musculaire
signes ophtalmologiques :
diplopie, ptôsis

URGENT!

trouble de déglutition
et de la fonction respiratoire



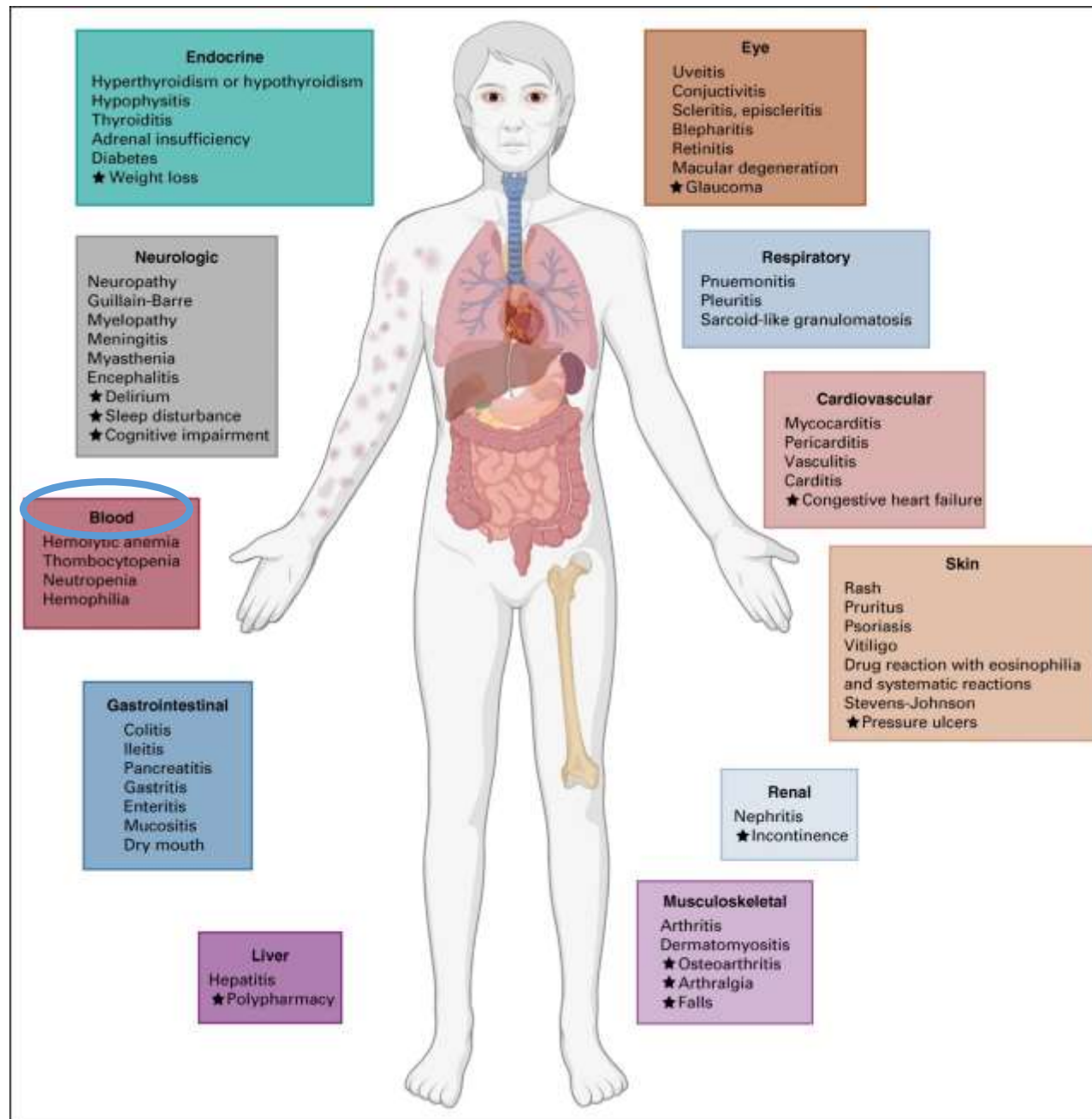
<5%

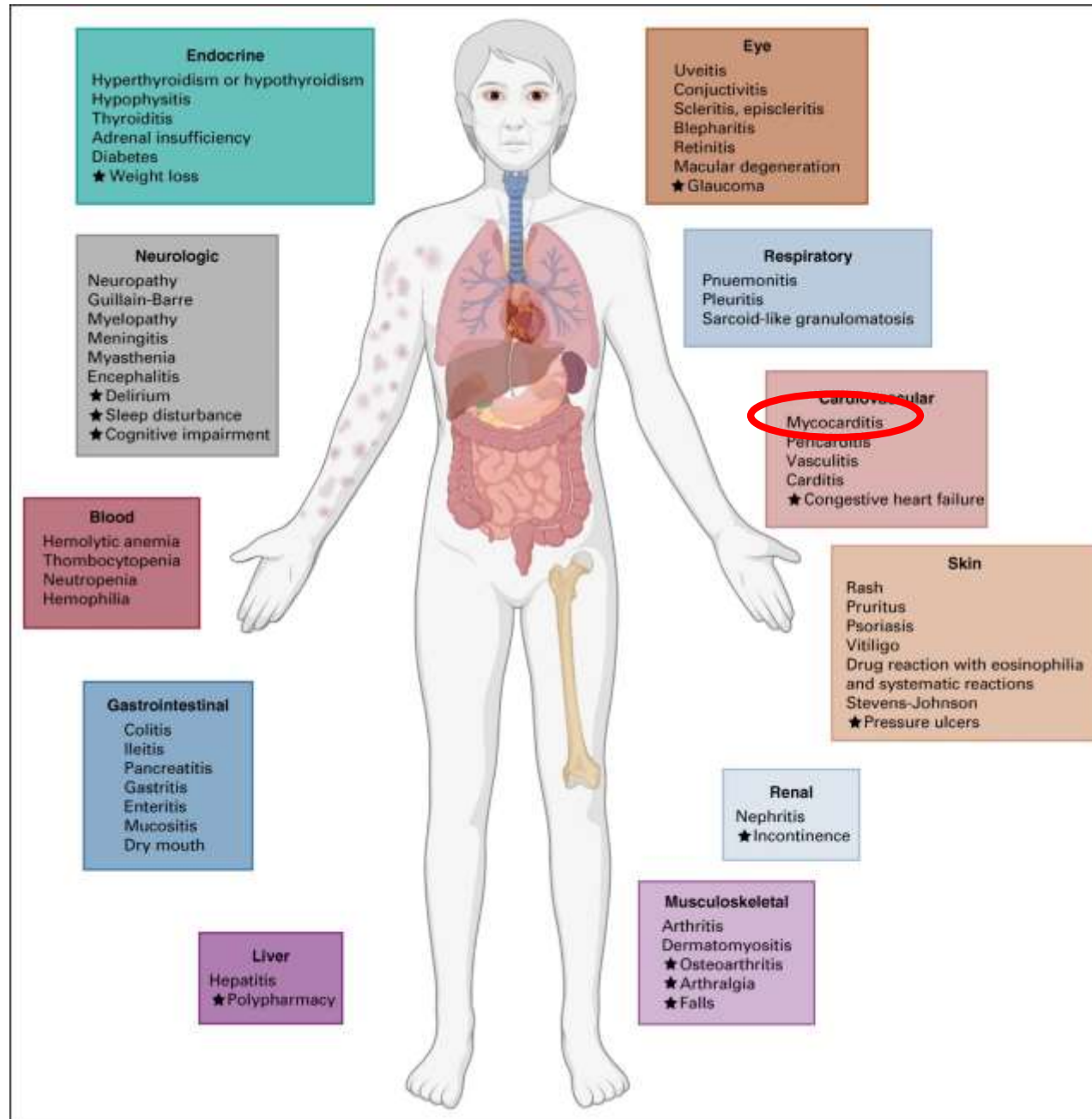
hyperéosinophilie
modérées asymptomatique

Syndrome d'activation
macrophagique :
T° HSMG cytopénies
profondes hyperferritinémie
Hypertriglycémie

URGENT!

Myélogramme



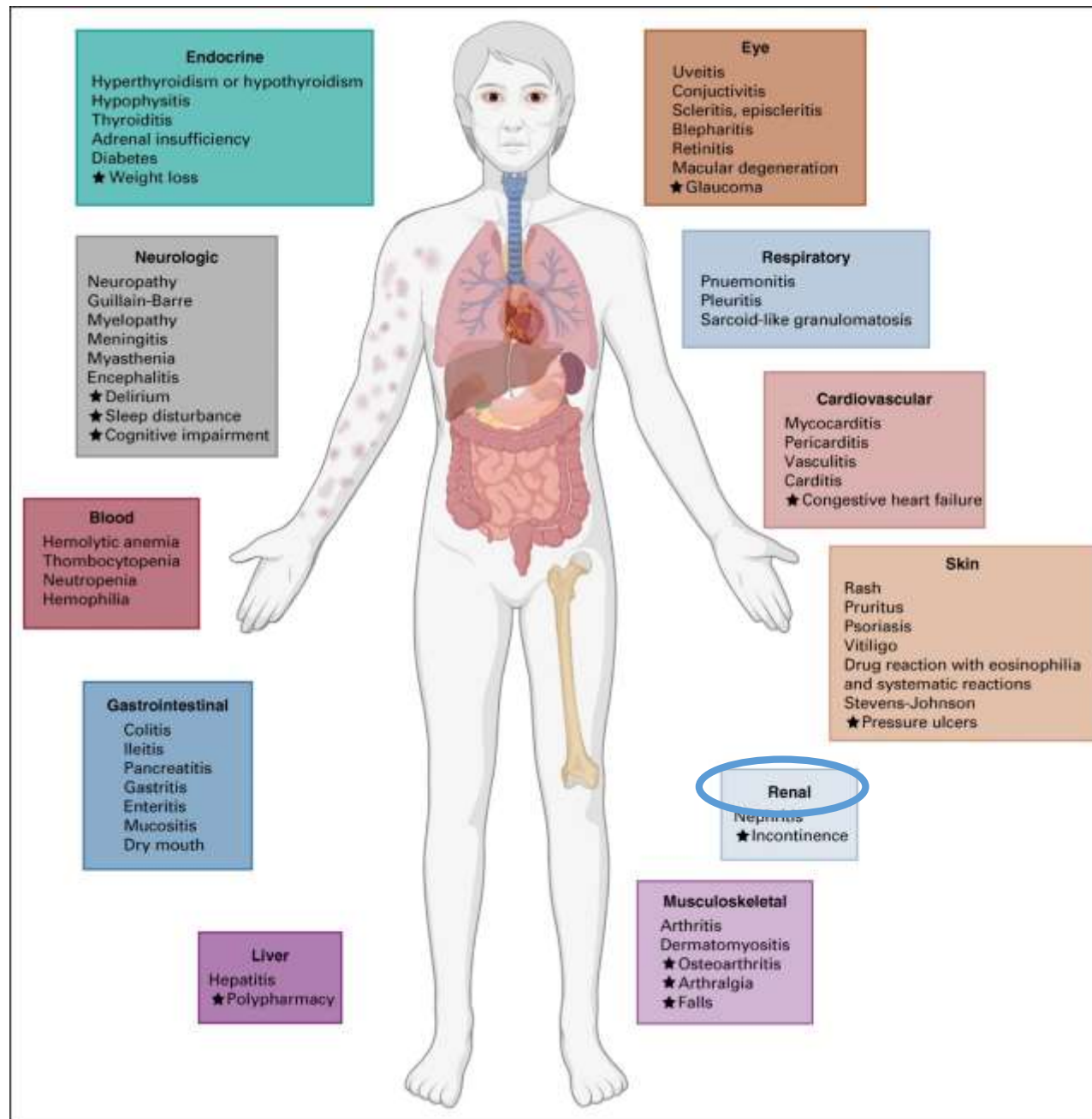


<5%

Dyspnée
douleur thoracique
Palpitations
Malaise
asthénie intense
œdèmes périphériques

Troponine
+/- ECG non consensuel

Eliminer
SCA, EP



protéinurie / créatininurie
 toutes les 2 cures
 ou à chaque cure si
 association à anti-VEGF

! IRC!

2%

Eviter certaines coprescriptions

- Impact négatif sur la réponse oncologique : glucocorticoïdes > 10 mg/j d'équivalent-prednisone, ATB, psychotropes
- AINS -> toxicité digestive et rénale
- IPP -> majeure toxicité rénale de l'immunothérapie

Contre Indication

- Pathologie auto immune sous jacente?

Contre Indication

- Pathologie auto immune sous jacente : SURRISQUE mais pas une CI
- Expose à un risque de poussée de maladie auto-immune, réflexion multidisciplinaire, au cas par cas, RCP dédiées (rhumatologiques, dermatologiques, endocriniennes)
- Prudence chez les patients ayant une MAI mal contrôlée, ou antérieurement grave, ou difficile à traiter, ou susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'altérer sévèrement la qualité de vie en cas de poussée (peu de données)

Contre Indication

- Transplanté d'organe?

Contre Indication

- Transplanté d'organe : OUI

Contre Indication

- Infection VIH VHB VHC?

Contre Indication

- Infection VIH VHB VHC : NON

Contre Indication

- Insuffisance rénale, hépatique?

Contre Indication

- Insuffisance rénale, hépatique : NON car pas de clairance rénale ni hépatique
- Mais SURRISQUE débattue pour le rein
- Rappel Child A

Prudence...

- Performans status ECOG ≥ 2 apparaissait particulièrement corrélé au risque de toxicité grave : 29 % des patients présentant un irAE de grade 3-4 avaient un PS ≥ 2 , versus seulement 5,8 % des patients présentant un irAE de grade 1 à 2 ($p=0,0004$)
- Hypoalbuminémie $<35g$
- Age : immuno senescence score G8

Effets secondaires de l'immunothérapie

messages clés

- Tolérance meilleure que sous chimiothérapie
- Apparaissent tôt mais aussi jusqu'à un an après
- Plus fréquents : dermatologique, endocrinien, colique et hépatique
- Grave : myocardite, myasthénie, hématologique
- Eviter : AINS, IPP
- Pas de CI chez Irénal, VIH VHB VHC, ATCD de MAI
- CI : transplanté
- Prudence si OMS2 dénutrition et âge avancé

Pré test

En cas d'hyperthermie post chimiothérapie à domicile

- 1/ Une antibiothérapie probabiliste est systématique : FAUX
- 2/ En cas de neutropénie fébrile, une hospitalisation est toujours nécessaire : FAUX
- 3/ un examen clinique et un bilan biologique sont systématiques : VRAI
- 4/ Une prescription de PARACETAMOL est autorisée : VRAI

Pré test

L'immunothérapie

- 1/La tolérance sous immunothérapie est meilleure que sous chimiothérapie conventionnelle : VRAI
- 2/ La prise d'IPP diminue l'efficacité de l' immunothérapie : FAUX
- 3/La myocardite est un effet secondaire grave de l'immunothérapie : VRAI
- 4/ une pathologie auto immune sous jacente contre indique l'immunothérapie : FAUX
- 5/Un statut OMS 2 doit faire renoncer à une immunothérapie : VRAI

Merci de votre attention