

A 3D molecular model of a bispecific antibody, showing two distinct antigen-binding sites. The structure is composed of multiple polypeptide chains, with one set of arms colored in purple and blue, and the other set in light blue. The antibody is shown in a perspective view, with a faint, larger-scale version of the same structure visible in the background. The background features a white central area with blue geometric shapes on the sides.

**PRISE EN CHARGE DU
SYNDROME DE LIBÉRATION
DES CYTOKINES INDUIT
PAR LES ANTICORPS
BISPÉCIFIQUES**

Membres du sous-comité des pharmaciens dédiés aux guides et conseils (sous-comité GÉOQ) du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) responsables de l'élaboration de ce guide:

Rédactrices principales

- Dominique Goulet, CHU de Québec – Université Laval
- Valérie Bonhomme, CISSS de santé de Laval

Réviseurs

- Mélanie Simard, présidente du sous-comité GÉOQ_CHU de Québec – Université Laval
- Philippe Bouchard, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
- Amélie Chartier, Centre universitaire de santé McGill
- Valérie Crépeau, CISSS des Laurentides
- Annick Dufour, présidente du CEPSP_CISSS de la Montérégie-Centre
- Sophie Fortier, Centre universitaire de santé McGill
- François Lajoie, CISSS de Lanaudière
- Geneviève Langlois, CIUSSS de l'Estrie-CHUS
- Amélie L'Écuyer, CISSS de santé de Laval
- Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Mélanie Masse, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Meggie Thuot, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Maxime Voisine, CISSS des Laurentides

Prise en charge du syndrome de libération des cytokines

(SLC, en anglais : *cytokine release syndrome [CRS]*) induit par les anticorps bispécifiques (*bispecific T-cell engagers [BiTEs]*)

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

Rédaction : printemps 2024

Dans le texte, les acronymes en anglais *CRS* et *ICANS* ont été préférés aux acronymes en français SLC et SNCIE car, dans la pratique courante, ils sont plus fréquemment utilisés.

Définition et présentation

Le syndrome de libération des cytokines (SLC ou *cytokine release syndrome [CRS]*) est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les anticorps monoclonaux bispécifiques (*bispecific T-cell engagers [BiTEs]*)¹. La grande majorité des cas rapportés sont des grades 1 ou 2 (voir tableau 1). Cependant, des cas sévères ont aussi été signalés¹. Il s'agit d'un effet indésirable qui se manifeste globalement plus rarement avec les *BiTEs* qu'avec la thérapie par cellules immunes effectrices (en anglais : *Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T cells)*). De plus, les *BiTEs* ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique plus récemment que les *CAR-T cells*, ce qui limite les données disponibles concernant leurs effets indésirables. C'est pourquoi la plupart des références consultées s'intéressent davantage au *CRS* dans le contexte de l'utilisation des *CAR-T cells*.

Les signes et symptômes les plus souvent observés lors d'un *CRS* sont la fièvre, l'hypoxémie et l'hypotension. Dans certains cas, cela peut évoluer en syndrome d'activation des macrophages.

Des frissons/tremblements, de l'hypotension, de la dyspnée, de la tachycardie sinusale et des céphalées^{1,2} sont aussi rapportés. Des nausées, des myalgies/arthralgies et de la fatigue peuvent également se manifester^{1,2}. De plus, une dysfonction d'organe (cœur, poumon, foie, G-I) peut survenir suite à l'hypotension, l'hypoxémie ou par un effet direct des cytokines¹. Une coagulopathie est aussi rapportée².

Le *CRS* est généralement observé après la première exposition au *BiTE*, mais peut aussi se présenter après les autres doses du schéma posologique d'augmentation graduelle de la dose ou après la première dose thérapeutique (pleine dose de traitement)¹.

À noter qu'une neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE ou *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome [ICANS]*) peut survenir de façon concomitante au *CRS*¹. La prise en charge de cet effet indésirable est abordée dans un autre guide (Voir le guide de prise en charge du *ICANS* sur le site du GEOQ).

Les *CRS* associés aux anticorps bispécifiques utilisés dans le traitement de tumeurs solides semblent mieux répondre aux corticostéroïdes.

Tableau 1 : Définition des grades du CRS

Grade	Fièvre*	Hypotension**		Hypoxémie**	
1	≥ 38 °C	et	Aucune	et/ou	Aucune
2	≥ 38 °C		N'exigeant pas l'administration de vasopresseurs		Exigeant une oxygénothérapie à faible débit (≤ 6 L/minute) par canule nasale
3	≥ 38 °C		Exigeant l'administration d'un vasopresseur (avec ou sans vasopressine)		Exigeant une oxygénothérapie à haut débit (> 6 L/minute) par canule nasale ou par masque
4	≥ 38 °C		Exigeant l'administration de plusieurs vasopresseurs (excluant la vasopressine)		Exigeant une oxygénothérapie à pression positive (p. ex. : CPAP, BiPAP, intubation avec ventilation mécanique)

Grades selon les critères du consensus 2019 de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*². La classification CTCAE et les critères de CARTOX ne sont plus utilisées pour définir les grades de CRS.

CPAP : *Continuous Positive Airway Pressure*; BiPAP : *Bilevel Positive Airway Pressure*.

*Attribuable au CRS. L'hypotension ou l'hypoxémie ne s'accompagne pas toujours de fièvre car celle-ci peut être masquée par l'utilisation d'un antipyrétique, d'un traitement inhibant les cytokines (p.ex. tocilizumab) ou d'un corticostéroïde¹.

**Le grade est déterminé par l'événement le plus sévère d'hypotension ou d'hypoxémie².

1. Prévention du CRS et surveillance générale

1.1. Hospitalisation vs ambulatoire

Une hospitalisation peut être recommandée durant la période de l'augmentation progressive de la dose du *BiTE* jusqu'à ce que la dose thérapeutique de traitement soit atteinte^{3,4}. Au congé, le patient doit être avisé de surveiller les signes et symptômes de CRS. En absence de CRS, les doses suivantes peuvent généralement être administrées en ambulatoire avec une surveillance standard¹.

Certains *BiTEs* peuvent être administrés d'emblée en ambulatoire chez des patients sélectionnés³. L'utilisateur doit être avisé de demeurer à proximité du centre hospitalier, de surveiller les signes et symptômes de CRS (mesure de rythme respiratoire (RR) et saturation à domicile optionnelle) et de contacter l'équipe traitante s'ils se présentent^{1,3}. La structure organisationnelle doit permettre une prise en charge très rapide du CRS^{3,4,5}.

1.2. Prémédication et augmentation progressive de la dose

Les mesures généralement recommandées pour réduire le risque du CRS ainsi que sa sévérité comprennent l'augmentation progressive de la dose du *BiTE* et l'administration d'une prémédication. Consultez le guide d'administration spécifique à chaque molécule pour une conduite individualisée.

Une postmédication à base de corticostéroïdes est également recommandée dans certains cas³.

1.3. Avant l'initiation de la thérapie

Avant de débiter l'administration d'un *BiTE*, l'équipe traitante doit s'assurer d'avoir à sa disposition au moins une dose de tocilizumab au cas où un *CRS* surviendrait. Elle doit également s'assurer de pouvoir administrer une dose supplémentaire 8 heures plus tard si les symptômes persistent.

Des données préliminaires semblent indiquer une diminution de l'incidence et de la sévérité du *CRS* induit par certains *BiTEs* (cevastamab, teclistamab) lors de l'utilisation prophylactique du tocilizumab⁹⁻¹². Certaines références mentionnent qu'il ne semble pas y avoir d'évidence que cette pratique aurait un impact négatif sur l'efficacité de ces *BITES*⁹⁻¹¹.

1.4. Monitoring

Une évaluation fréquente des signes et symptômes de *CRS* est requise¹.

- Un suivi étroit du bilan liquidien, une pesée quotidienne et une évaluation minimalement biquotidienne des signes et symptômes de *CRS* sont suggérés¹.
- Si de la fièvre, des changements hémodynamiques, de la dyspnée, de l'hypoxémie ou des symptômes neurologiques surviennent, la fréquence de la surveillance des signes vitaux doit être effectuée toutes les 4 heures ou plus fréquemment¹.

Voici un résumé de la pratique locale de différents centres hospitaliers au Québec à cet égard (en date de février 2024).

Tableau 2 : Surveillance générale – pratique locale de différents centres hospitaliers au Québec à cet égard (en date de février 2024)⁶⁻⁸:

CHU de Québec*
<ul style="list-style-type: none">• Surveillance adaptée au contexte et à la sévérité du <i>CRS</i>• SV q-4-6h et PRN• En présence d'un <i>CRS</i> de grade 2 : SV q2-4h et PRN, télémétrie• En présence d'un <i>CRS</i> de grade 3 ou 4 : Soins intensifs et monitoring cardiaque• Dès un <i>CRS</i> de grade 1 ou +: Bilan infectieux (hémocultures X2, radiographie pulmonaire et analyse et culture d'urine).• Pour un <i>CRS</i> de grade 2 ou + : Suivi de la ferritine, du RNI, du fibrinogène
CISSS de Laval
Pendant l'hospitalisation, soit de 24 à 48h (selon le médicament) après chaque dose de titration <ul style="list-style-type: none">• SV (TA, FC, RR, saturation, T°) q4h• Soluté NaCl 0,9% à 40 ml/h ou selon prescription médicale individuelle pour tenir veine ouverte en tout temps• En présence d'un <i>CRS</i> : SV q 1h X 12h ou ad résolution des symptômes puis selon avis médical
CUSM*
<ul style="list-style-type: none">• SV q 4h, évaluation des symptômes de toxicité, labos (incluant ferritine et CRP) DIE• Évaluation grade du <i>CRS</i> q4h dès l'apparition de signes/symptômes ou si cliniquement indiqué.
HMR*
Suivant l'infusion de cellules immunes effectrices : <ul style="list-style-type: none">• SV q 4-6 hres, ou plus fréquemment selon la condition clinique• Évaluation quotidienne des symptômes du <i>CRS</i>

*Recommandations formulées dans le cadre de l'utilisation des *CAR-T cells*.

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

2. Prise en charge

Tableau 3 : Prise en charge du CRS

Grade	Prise en charge ^{1,3-5,10,13-15}
Tous	<p><u>Labos et examens :</u> Bilan infectieux Protéine C réactive, ferritine DIE RNI et fibrinogène dans le cas de CRS de grade 3-4 Considérer instaurer le protocole de neutropénie fébrile si pertinent À noter que certaines références recommandent d'éviter le G-CSF en phase aigüe de CRS car cela pourrait l'exacerber¹ Des experts considèrent ce risque plutôt théorique.</p> <p><u>Traitement de support</u> Acétaminophène 1000 mg PO q4h PRN si fièvre Diphenhydramine 50 mg IV q4h PRN si rash Métoprolol 10 mg PO/IV q4h PRN si nausées Ondansétron 8 mg PO/IV q 8h PRN si nausées modérées à sévères</p>
1	<p>Si ICANS concomitant voir le guide prise en charge du ICANS sur le site du GEOQ</p> <p>Suspendre l'administration du BiTE jusqu'à résolution du CRS</p> <p>Augmenter la fréquence des suivis par rapport au niveau de base</p> <p><u>Traitement de support additionnel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Considérer une hydratation IV : soluté isotonique (NaCl 0,9% ou LR) 500-1000 mL IV PRN <p>Si non réponse au traitement symptomatique : si fièvre persistante après 48h (ou fièvre persistante après 24h chez les patients à haut risque), un traitement hâtif peut prévenir la progression du CRS vers un grade plus avancé.</p> <p><u>Traitement par un corticostéroïde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 10 mg IV X 1 dose <ul style="list-style-type: none"> ○ Si fièvre persistante après 48h <p><u>Considérer un Traitement par un anticytokine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) IV en 1 h <ul style="list-style-type: none"> ○ Si fièvre persistante après 48h ○ Pour patients à haut risque (âgés, maladie volumineuse ou présence de cellules tumorales dans la circulation, fièvre ne répondant pas aux antipyrétiques), administrer d'emblée à l'apparition de la fièvre ou après 24h. ○ Répéter après 8h au besoin. Max : 3 doses/24h.
2	<p>Si ICANS concomitant : voir le guide de prise en charge du ICANS sur le site du GEOQ</p> <p>Suspendre l'administration du BiTE jusqu'à résolution du CRS</p>

Labos et examens additionnels :

Évaluation de la fonction pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique^{5,13}

Augmenter la fréquence des suivis

Envisager une consultation aux SI

Traitement de support additionnel :

- Bolus de soluté isotonique(NaCl 0,9% ou LR) 500-1000 mL IV PRN pour maintenir TAs > 90 mm Hg ^{1,13}
- Si hypotension persistante après 2 bolus et tocilizumab, considérer ajout d'un vasopresseur à faible dose et traiter comme grade 3 ^{1,13}

Traitement par un anticytokine :

- Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) IV en 1 h X 1 dose ^{3,7, 14,16}
 - Répéter après 8h si besoin (max 2-3 doses)

Traitement par un corticostéroïde:

- Dexaméthasone 10 mg IV X 1 dose ¹⁴
 - Répéter après 8h si persistant/récurrent
 - Durée de traitement : pour 1 à 3 jours¹⁶ ou jusqu'à amélioration clinique¹⁵

Si pas d'amélioration dans les 24h suivant l'initiation du tocilizumab, traiter comme grade 3¹⁷

3 Si ICANS concomitant : voir le guide prise en charge du ICANS sur le site du GEOQ

Suspendre l'administration du BiTE jusqu'à résolution du CRS

Admission aux SI¹ (gestion des vasopresseurs et de la ventilation)

Débuter une prophylaxie contre l'aspergillose invasive*

Traitement par un anticytokine :

- Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) IV en 1 h d'emblée ^{1,4}
 - Répéter aux 8 heures si les symptômes persistent ^{3,14}
 - Max : 3⁴ doses
- En absence de réponse ou si condition réfractaire au traitement, ou pour un CRS de grade 2 réfractaire au tocilizumab : ajouter anakinra (100mg SC DIE X 7 jours) et considérer ajouter un antagoniste TNF tel que infliximab, adalimumab, etc ¹.

Traitement par un corticostéroïde:

- Dexaméthasone d'emblée 10 mg IV q6h jusqu'à amélioration clinique ^{1,15}
- Si CRS est réfractaire à la thérapie initiale après 24h¹, augmenter la dose de corticostéroïde : Dexaméthasone 20 mg IV q 6h ou méthylprednisolone 1000 mg/jour ^{3,13}
- Poursuivre ad résolution des symptômes à grade ≤1 puis sevrer sur une période de 3 jours ⁴.

4	<p>Si <i>ICANS</i> concomitant : voir le guide de prise en charge du <i>ICANS</i> sur le site du GEOQ</p> <p>Cesser définitivement l'administration du <i>BiTE</i></p> <p>Admission aux SI ¹ (gestion des vasopresseurs et de la ventilation)</p> <p>Débuter une prophylaxie contre l'aspergillose invasive*</p> <p><u>Traitement par un anticytokine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) IV en 1 h d'emblée ¹ <ul style="list-style-type: none"> ◦ Répéter aux 8 heures si les symptômes persistent ^{3,14} ◦ Max : 3 doses/24h (bien que certaines références vont jusqu'à max : 4 doses au total);^{3-4,14-15}. • Si absence de réponse après 2 doses de tocilizumab, considérer l'ajout d'anakinra (100 mg SC DIE X 7 jours). • Autres options: Anticorps anti-TNF tel que infliximab, adalimumab, ou d'autres agents comme (etanercept, ruxolitinib, itacitinib, siltuximab, cyclophosphamide, ATG)^{1,17} <p><u>Traitement par un corticostéroïde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone 1g IV DIE X 3 jours ou jusqu'à amélioration clinique ^{1,13} • Poursuivre ad résolution des symptômes à grade ≤1 puis sevrer sur une période de 3 jours ⁴.
---	--

*Consensus d'experts

3. Prophylaxie anti-infectieuse

Lors de l'initiation d'un corticostéroïde, une prophylaxie antivirale, antibiotique et/ou antifongique pourrait être instaurée selon le jugement clinique et les facteurs de risques inhérents au patient.

4. Suivi et retraitement

Grade	Action
1	<ul style="list-style-type: none"> • Le CRS doit être résolu avant d'administrer la prochaine dose. • Prévoir une prémédication à base de corticostéroïdes avant la prochaine dose • Il peut être envisagé de ralentir la perfusion à la prochaine dose si administrée par voie IV^{14,15}. <p>Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer)^{3-5,14-15}.</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> • Le CRS doit être résolu avant d'administrer la prochaine dose^{3,4,14}. • Prévoir une prémédication à base de corticostéroïdes avant la prochaine dose. • Dans le cas d'un <i>BiTE</i> administré par une perfusion IV, une réduction du débit est recommandée¹⁵. • Dans le cas de l'epcoritamab, le corticostéroïde est recommandé aussi X 3 jours post dose en prévention dans la monographie³. La pertinence de cette mesure est incertaine selon les experts.

	Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer) ^{3-5,14-15}
3	Le <i>BiTE</i> peut être repris avec une prémédication augmentée et une perfusion ralentie de 50% si administré par voie IV mais si récurrence de <i>CRS</i> de grade ≥ 3 , cesser définitivement le traitement ¹⁴⁻¹⁵ . Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer). ^{3-5,14-15}
4 ou ICANS concomitant	Cesser définitivement l'agent causal.

5. Références :

- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA et coll. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023;24(6):e255-e269.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et coll. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38.
- Corporation Abbvie. Monographie de l'epcoritamab (Epkinly). Saint-Laurent, Québec. Octobre 2023
- Janssen Inc. Monographie du teclistamab (Tecvayli). Toronto, Ontario. Juillet 2023.
- Pfizer Canada. Monographie de l'elranatamab (Elrexfio). Kirkland, Québec. Décembre 2023.
- Anticorps bispécifiques (BiTE – bispecific T-cell engager). Département de pharmacien du Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. Règle d'utilisation des médicaments. Rédigé le : Novembre 2023.
- Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Toxicity Assessment and Management Algorithm Day 0-30. MUHC Immune Effector Cell Program. Version: 2023/04/23.
- Gestion des toxicités liées à l'administration de cellules immunes effectrices. Politiques et procédures. Programme de greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal. Date : 2023-01-30.
- Mateos MV, Bahlis NJ, Spencer A, Kaedbey R, Rodríguez-Otero P, Harrison S et coll. P946: Tocilizumab Pre-treatment Significantly Reduces the Incidence of Cytokine Release Syndrome in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) who Receive Cevostamab. *Hemasphere* 2023;7(Suppl): e75458a8.
- NIELS van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosinol L et coll. Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1. *J Clin oncol* 2023;41 (suppl. 16), 8033-8033.
- Scott SA, Marin EM, Maples KT, Joseph NS, Hofmeister CC, Gupta VA et coll. Prophylactic tocilizumab to prevent cytokine release syndrome (CRS) with teclistamab: A single-center experience. *Blood Cancer J.* 2023 Dec 20;13(1):191.
- Kowalski A, Lykon JL, Diamond B, Coffey D, Kaddoura M, Maura F et coll. Tocilizumab Prophylaxis for Patients Treated with Teclistamab: A Single-Center Experience. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 4709
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Loghin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47-62.

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

14. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie du glofitamab (Columvi). Mississauga, Ontario. Mars 2023.
15. Genentech Inc. Monographie du mosunetuzumab (Lunsumio). South San Francisco (CA). Décembre 2022
16. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F et coll. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297-316.
17. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M et coll. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3978-3992.