

Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: diagnostic et prise en charge

Drs CLAIRE PERRINJAQUET^{a*}, MAGED ZAHER^{a*}, DANIELA ALEIDA FERRARO^a, DENIS COMTE^b, LIONEL TRUEB^a, STEFAN ZIMMERMANN^a, Pr GEORGE COUKOS^a et Dr ANGELA ORCURTO^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1010-6

Les nouvelles thérapies oncologiques, dont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, permettent une stimulation lymphocytaire antitumorale. Ces traitements ont amélioré de manière significative le pronostic oncologique de nombreux patients, mais présentent néanmoins un nouveau spectre de toxicités, d'ordre immunologique. Les toxicités immunes les plus fréquentes sont le rash cutané, la colite, la dysthyroïdie, l'hypophysite, l'hépatite et la pneumonie. Une détection précoce de ces effets secondaires est cruciale afin de réaliser un bilan étiologique adéquat puis d'introduire un traitement immunosuppresseur temporaire, qui permet une résolution de la toxicité dans la grande majorité des cas. Une évaluation multidisciplinaire est souvent indispensable pour une prise en charge optimale.

Side effects of immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management

New oncological approaches using immune checkpoint inhibitors aim to reinvigorate lymphocytes against the tumor. The prognosis of cancer has been significantly improved by these treatments, which nonetheless lead to a new spectrum of immune-related side effects. The most frequent are skin rash, colitis, thyroid dysfunction, hypophysitis, hepatitis and pneumonitis. Early detection of these toxicities is crucial to determine the etiology and to introduce a temporary immunosuppressive therapy, allowing resolution of toxicity in most of cases. A multidisciplinary team is essential for optimal management.

INTRODUCTION

L'immunothérapie dans le contexte oncologique est définie comme un traitement consistant à moduler le système immunitaire afin d'obtenir une réponse antitumorale. La cible de l'immunothérapie n'est donc pas la cellule tumorale, mais les cellules effectrices du système immunitaire, notamment les lymphocytes T. Ces derniers, après avoir reconnu des antigènes tumoraux (cibles localisées à la surface des cellules tumorales), sont activés afin d'induire une réponse cytotoxique antitumorale.¹

^a Service d'immuno-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Service d'immunologie et d'allergologie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne

claire.perrinjaquet@chuv.ch | maged.zaher@chuv.ch
daniela-aleida.ferraro@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch
lionel.trueb@chuv.ch | stefan.zimmermann@chuv.ch
george.coukos@chuv.ch | angela.orcurto@chuv.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de façon égale à cet article.

Deux types d'immunothérapie ont été principalement utilisés dans les deux dernières décennies et ont permis un changement drastique de pronostic pour plusieurs types de tumeurs solides et hématologiques:

- La thérapie avec des anticorps monoclonaux dirigés contre une molécule qui inhibe la réponse immunitaire, appelés les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI; en anglais: ICI pour *immune checkpoint inhibitors*).
- La thérapie cellulaire adoptive à base de *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) ou de lymphocytes modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur de cellule T dirigé contre un antigène tumoral spécifique (*T-cell receptor*, TCR) ou un récepteur chimérique (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR).

D'autres types d'immunothérapie, dont certaines en cours de développement, comme des vaccins ciblant des antigènes tumoraux, des virus oncolytiques ou des cytokines, ne seront pas discutés ici.

Compte tenu de son mécanisme d'action, la toxicité de l'immunothérapie diffère de celle de la chimiothérapie et est d'ordre immunologique. Tous les organes du corps pouvant être atteints, le spectre des effets secondaires est large. La reconnaissance précoce des effets indésirables est cruciale, car leurs symptômes sont potentiellement réversibles, mais peuvent entraîner le décès s'ils ne sont pas traités précocement et correctement.

Cet article se focalisera sur les toxicités liées au traitement par IPCI. En effet, les thérapies cellulaires adoptives sont à l'heure actuelle administrées exclusivement dans le contexte d'études cliniques, leurs effets secondaires se présentent principalement de manière aiguë et sont donc pris en charge durant le séjour hospitalier.

Nous décrivons ici de manière non exhaustive les effets secondaires les plus fréquents des IPCI, leurs symptômes et signes d'appel ainsi que les premiers pas de la prise en charge. Des recommandations internationales publiées par les sociétés américaine² et européenne³ d'oncologie sont mises à jour régulièrement.

RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTITUMORALE ET IPCI

La réponse immunitaire antitumorale se déroule en plusieurs étapes. La première est déterminée par la libération de peptides antigéniques par les cellules tumorales, qui sont

NEW

The newly approved maintenance treatment for recurrent ovarian cancer regardless of *BRCA* status.*,¹

1x daily



*Zejula is indicated for the maintenance treatment of adult patients with high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal platinum-sensitive relapsed cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.¹

BRCA = breast cancer susceptibility gene.

1. Zejula® (niraparib), www.swissmedinfo.ch. November 2018

Zejula® Niraparib 100 mg (as tosylate monohydrate). **Indication:** Zejula is indicated for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy. **Dosage and administration:** two 100 mg capsules once daily, equivalent to a total daily dose of 200 mg. For patients weighing ≥ 77 kg and with normal platelet counts ($\geq 150,000/\mu\text{L}$), the starting dose is three 100 mg capsules once daily, equivalent to a total daily dose of 300 mg. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Breast-feeding during treatment and 1 month after the last dose. **Warnings and Precautions:** Testing complete blood counts weekly for the first month followed by monthly monitoring for the next 11 months of treatment. If a patient develops severe persistent hematologic toxicity that does not resolve within 28 days following interruption, Zejula should be discontinued.

Undesirable effects: Nausea, thrombocytopenia, fatigue/asthenia, anaemia, constipation, vomiting, abdominal pain/distention, neutropenia, insomnia, headache, decreased appetite, nasopharyngitis, rash, mucositis/stomatitis, diarrhoea, dyspnea, hypertension, myalgia, dyspepsia, back pain, dizziness, leukopenia, cough, urinary tract infection, arthralgia, anxiety, palpitations, dry mouth, AST/ALT elevation, and dysgeusia. **Interactions:** Inhibition of CYPs in in vitro studies: Neither niraparib nor the major primary metabolite M1 is an inhibitor of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. **Presentation:** 1 hard capsule contains 100 mg of niraparib (as tosylate monohydrate). **Distribution category:** A. See Summary of Product Characteristics: www.swissmedinfo.ch. **Authorization holder:** Tesaro Bio GmbH, Poststrasse 6, 6300 Zug, T 041 588 08 55, Kontakt-Schweiz@tesarobio.com. Further information under www.swissmedinfo.ch

phagocytés et traités par les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques principalement). La cellule dendritique présente ces peptides aux lymphocytes T, par le biais du CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I (interaction avec les lymphocytes T-CD8+) et de classe II (interaction avec les lymphocytes T-CD4+). Il s'ensuit une phase d'initiation (*priming*) et d'activation des cellules immunitaires, déclenchée par la liaison du récepteur des cellules T (TCR) avec l'antigène exposé sur le CMH présent sur les cellules dendritiques. Les lymphocytes T activés migrent alors vers la tumeur et reconnaissent ainsi les cellules tumorales via leur TCR. Une prolifération suffisante de lymphocytes T permettra de détruire les cellules tumorales.

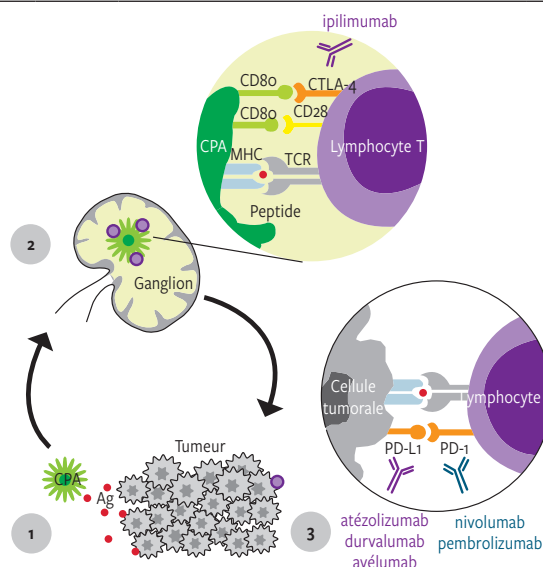
Tant la phase d'activation des lymphocytes naïfs que leur phase effectrice dans l'environnement tumoral sont fortement modulées par des molécules de surface exprimées au niveau des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et les cellules dendritiques, ainsi que les cellules tumorales. L'expression et l'activation à la surface des lymphocytes T de molécules comme CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) et PD-1 (*Programmed Death-1*) garantissent une inhibition lymphocytaire permettant d'éviter une réponse immunitaire exagérée, comme c'est le cas dans les maladies autoimmunes. Les cellules tumorales, via l'expression du ligand PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) qui se lie au PD-1, peuvent détourner à leur avantage ce signal de régulation, établissant une tolérance des lymphocytes T vis-à-vis de la tumeur. L'efficacité large des IPCI témoigne de leur importance en tant qu'inhibiteurs d'un mécanisme d'échappement majeur des cancers à la réponse immunitaire.

Divers anticorps monoclonaux contre PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (atézolizumab, durvalumab, avélumab) et CTLA-4 (ipilimumab) sont utilisés quotidiennement en clinique (tableau 1). Leur action inhibitrice contre les molécules cibles favorise le renforcement de la réponse immunitaire contre la tumeur en «levant le frein» à la tolérance immunologique.

Les sites d'action de l'anti-CTLA-4 et des anti-PD-1/PD-L1 diffèrent. En effet, l'anti-CTLA-4 agit au niveau ganglionnaire au moment du priming et les anti-PD-1/PD-L1 sont actifs au niveau du site tumoral, plus tardivement dans la cascade

FIG 1 Mécanisme d'action de l'immunothérapie

1. Libération d'antigènes tumoraux (Ag) phagocytés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Lieu: site tumoral.
 2. Présentation de l'antigène tumoral aux cellules T (lymphocytes T). Phase de priming: costimulation positive: CD28/CD80; costimulation négative: CD28/CTLA-4. Lieu: ganglion lymphatique.
 3. Cellule T activée reconnaissant l'antigène tumoral avec induction d'une mort cellulaire, inhibée par l'interaction PD-1/PD-L1. Lieu: site tumoral.
- CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4; PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1.



(Adaptée de réf.1).

d'activation. Leurs mécanismes d'action complémentaires permettent l'utilisation de ces deux types de traitement en combinaison dans certaines indications. La figure 1 décrit les différentes interactions cellulaires et les cibles thérapeutiques.

EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

La prise en charge peut se diviser en trois étapes: la détection des symptômes, la gradation des symptômes et le traitement selon les algorithmes à disposition.^{3,4} Afin de décrire précis-

TABLEAU 1 Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, mécanisme d'action et indications

EMA: European Medicines Agency; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4; PD-(L)1: programmed death-(ligand)-1; CPNPC: cancer bronchique non à petites cellules; CCR: carcinome à cellules rénales; LHC: lymphome de Hodgkin classique; CETC: carcinome épidermoïde de la tête et du cou; CRC: carcinome colorectal; dMMR: déficience du système réparation d'ADN; MSI-H: haute instabilité microsatellitaire; CU: carcinome urothélial; CG/JOG: carcinome gastrique ou jonction œsogastrique; CCM: carcinome à cellules de Merckel.

	Mécanisme d'action	Indication Suisse (Swissmedic)	Indication Europe (EMA)
Ipilimumab (Yervoy)	Anti-CTLA-4	Mélanome	Mélanome
Nivolumab (Opdivo)	Anti-PD-1	Mélanome, CPNPC, CCR, LHC, CETC, CRC (dMMR, MSI-H), CU, CG/JOG	Mélanome, CPNPC, CCR, LHC, CETC, CU
Pembrolizumab (Keytruda)	Anti-PD-1	Mélanome, CPNPC, LHC, CU	Mélanome, CPNPC, LHC, CETC, CU
Atézolizumab (Tecentriq)	Anti-PD-L1	CPNPC	CPNPC, CU
Durvalumab (Imfinzi)	Anti-PD-L1	CPNPC	CPNPC
Avélumab (Bavencio)	Anti-PD-L1	CCM	CCM
Ipilimumab + nivolumab	Combinaison	Mélanome, CCR	Mélanome, CCR

TABLEAU 2 Sévérité des effets indésirables et conséquences sur l'immunothérapie

Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event).
A(I)VQ: activités (instrumentales) de la vie quotidienne.

Grade	Sévérité	Prise en charge de l'effet secondaire	Conséquence sur l'immunothérapie
1	Asymptomatique ou symptômes légers	Traitement symptomatique et/ou surveillance	Poursuite de l'immunothérapie
2	Modéré, interférant avec les AIVQ	Traitement minimal, local ou non invasif	Mise en suspens de l'immunothérapie, jusqu'au retour grade 1
3	Sévère ou médicalement significatif, sans mise en danger du pronostic vital, interfère avec les AVQ	Hospitalisation pour traitement intraveineux	Arrêt de l'immunothérapie, reprise possible dans des situations particulières
4	Pronostic vital engagé	Prise en charge immédiate intrahospitalière pour traitement intraveineux	Arrêt définitif du traitement
5	Décès		

ment les symptômes et leur sévérité, l'utilisation du système de gradation CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) est fréquente en oncologie. Cet outil, bien que principalement utilisé dans le cadre d'études cliniques, permet d'avoir une terminologie descriptive harmonisée pour la déclaration des effets indésirables, dont la sévérité est évaluée sur une échelle de 1 à 5 (**tableau 2**).

LISTE DES EFFETS INDÉSIRABLES³

Les réactions immédiates qui apparaissent lors de l'administration du traitement ne seront pas abordées ici. La plupart des autres effets secondaires apparaissent généralement dans les premiers mois après l'initiation du traitement. Cependant, il arrive que les effets secondaires se manifestent après une seule dose, mais aussi plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La combinaison de différentes immunothérapies augmente le risque, la fréquence et la sévérité des effets secondaires de manière significative.

L'effet indésirable rapporté le plus fréquent (tous types de traitements confondus) est la fatigue, généralement modérée. Elle concerne environ un quart des patients recevant un anti-PD-1/PD-L1 et n'est que rarement en lien avec une toxicité endocrinienne. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont discutés ci-après.

Effets indésirables cutanés

Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents. Ils peuvent se présenter sous forme d'un rash, d'un prurit ou d'un vitiligo (ce dernier surtout chez les patients atteints de mélanome). Lorsqu'un patient présente un tel effet secondaire, il est important d'exclure d'autres pathologies cutanées (infection, notamment virale, autre origine médicamenteuse), et d'évaluer la surface cutanée atteinte en utilisant la règle des 9 de Wallace. Une évaluation des muqueuses doit aussi être effectuée. En cas d'altération de l'état général, un bilan biologique complet (formule sanguine complète, bilan rénal et hépatique) est nécessaire. Des formes sévères d'allergies médicamenteuses retardées ont été rapportées: syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou encore syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique). L'identification précoce et

la prise en charge rapide de ces syndromes sévères sont indispensables. Selon la gravité des symptômes, le traitement comprend des émoullients topiques, des antihistaminiques, des stéroïdes topiques ou systémiques. Fait intéressant, l'apparition de vitiligo est habituellement corrélée à une meilleure réponse clinique.

Effets indésirables endocriniens

Thyroïde

Une dysthyroïdie (sous forme de thyroïdite) peut se développer au cours d'une immunothérapie. Elle débute habituellement sous forme d'une hyperthyroïdie et se convertit en moyenne en 42 jours en hypothyroïdie.^{5,6} C'est donc plus souvent en phase d'hypothyroïdie qu'elle est diagnostiquée. La pathogenèse est parfois similaire à celles des maladies autoimmunes avec la présence d'autoanticorps, mais plusieurs autres mécanismes physiopathologiques sont également décrits.⁷ L'introduction d'une substitution thyroïdienne permet la poursuite du traitement d'immunothérapie. Cet effet secondaire est le plus souvent irréversible et nécessite une substitution à vie.

Hypophyse

L'hypophysite est une inflammation de l'hypophyse, principalement décrite chez les patients traités par anti-CTLA-4 ou en combinaison. Cette toxicité peut être expliquée par le fait que l'hypophyse exprime de façon ectopique l'antigène CTLA-4 sur la surface de ses cellules endocriniennes qui devient donc une cible pour l'anti-CTLA-4. Un autre mécanisme d'action semble être lié au développement d'anticorps antihypophyse qui apparaissent après l'administration d'anti-CTLA-4.⁸

Les symptômes d'appel sont variés (céphalées, fatigue, troubles visuels) et nécessitent une prise en charge immédiate, notamment en effectuant un bilan endocrinien comprenant les différents axes potentiellement impliqués (ACTH et cortisol basal, TSH et T₄ libre, FSH, LH, testostérone totale et SHBG (pour les hommes), prolactine et IGF-1). Une imagerie permet de confirmer le diagnostic (on retrouve habituellement une hypophyse élargie ou œdématisée) et d'exclure d'autres diagnostics différentiels (métastases, carcinome leptoméningée, maladie cérébrovasculaire). Une fois la substitution hormonale introduite, l'immunothérapie peut être poursuivie. De manière similaire aux effets secondaires thyroïdiens, une substitution au long cours est souvent nécessaire.

Diabète de type 1

Effet secondaire rare, un diabète de type 1 peut se manifester dans le cadre d'une immunothérapie, plus fréquemment avec les anti-PD-1/PD-L1. Un traitement d'insuline est toujours nécessaire suite à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Le point commun des toxicités endocriniennes est leur traitement. En effet, les corticoïdes à haute dose ne sont plus recommandés et un traitement de substitution (hormones thyroïdiennes, hypophysaires ou insuline) au long cours est souvent nécessaire.

Effets indésirables digestifs

La toxicité digestive incombe préférentiellement à l'anti-CTLA-4, avec une prédominance de colites, se présentant sous forme de diarrhées (> 90%), de douleurs abdominales, d'hématochézies, de fièvre. Des gastrites ou des duodénites sont également possibles. En cas d'apparition de diarrhées chez un patient sous immunothérapie, une culture de selles standard et une recherche de *Clostridium* est nécessaire, ainsi qu'un bilan sanguin permettant d'évaluer les répercussions biologiques des diarrhées. Selon l'importance des symptômes, un examen endoscopique (une rectosigmoïdoscopie est suffisante car les lésions touchent principalement le côlon distal) devra être réalisé pour confirmer l'aspect endoscopique des lésions montrant un érythème avec perte de la trame vasculaire, des ulcères ou des érosions. Le traitement en cas de diarrhées peu sévères comprend des antidiarrhéiques. En cas de non-amélioration des symptômes ou de diarrhées sévères, un traitement de corticoïdes doit être débuté sans délai. Si les symptômes persistent après quelques jours de traitement bien conduit, un traitement d'infliximab devra être administré après discussion multidisciplinaire. Une dose unique est généralement suffisante.

Effets indésirables hépatiques

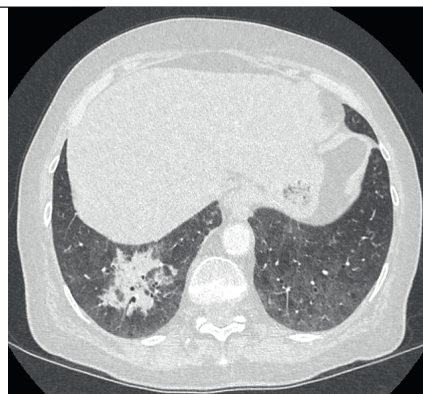
Une hépatite, souvent asymptomatique, peut survenir tant sous traitement d'anti-PD-1/PD-L1 que d'anti-CTLA-4. Pour cette raison, un bilan hépatique est réalisé avant chaque traitement d'immunothérapie. En cas d'anomalie, il est impératif d'explorer les autres étiologies incriminables (alcool, médicaments y compris phytothérapie, infection, hépatite auto-immune) en réalisant notamment des sérologies virales et un panel autoimmun de même qu'en testant la fonction hépatique (albumine, INR, bilirubine). Une échographie-doppler afin d'exclure une thrombose, une lithiase ou une métastase doit être effectuée. Tous les traitements potentiellement hépatotoxiques doivent être supprimés. La première ligne de traitement comprend des corticoïdes. En cas d'échec, un traitement de mycophénolate mofétil peut être ajouté. Une biopsie doit être discutée en fonction de la sévérité de l'atteinte en cas de doute diagnostique.

Effets indésirables pulmonaires

Les toxicités pulmonaires sont plus fréquentes lors du traitement anti-PD-1/anti-PD-L1. Les symptômes respiratoires principaux sont la toux ou une dyspnée. L'imagerie par CT-scan thoracique est nécessaire afin d'exclure une progression

FIG 2 Pneumonie sous durvalumab (Imfinzi)

L'image combine des plages d'aspect en verre dépoli et de condensations.



oncologique ou une pathologie infectieuse. Les images de pneumonie induite par l'immunothérapie peuvent être extrêmement variables, allant d'une image en verre dépoli aux images mimant celles d'une pneumopathie cryptogénique organisée ou encore d'une pneumonie d'hypersensibilité (figure 2). Une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire permet d'effectuer des prélèvements microbiologiques et cytologiques appropriés. Le traitement de première ligne est une corticothérapie.⁹

Autres toxicités

Tous les organes peuvent potentiellement présenter des effets secondaires de l'immunothérapie, même si leurs incidences sont plus faibles. Ont été décrites en particulier des toxicités neurologiques (polyneuropathies, syndromes de Guillain-Barré, encéphalites, myélites transverses), cardiaques (myocardites, péricardites, cardiomyopathies, diminutions de la fraction d'éjection, arythmies), rhumatologiques (arthralgies, vasculites, polymyosites, myosites, artérites temporales), rénales (insuffisances rénales) ou oculaires (uvéites, kératites, inflammations orbitaires, maladies rétinienne ou choroïdiennes).

PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE⁴

La prise en charge dépendra du grade de toxicité selon le système CTCAE: les grades plutôt bas (1 ou 2) peuvent être gérés en ambulatoire avec un traitement symptomatique ± corticothérapie locale ou systémique sans interruption ou interruption temporaire du traitement par IPCI. Le recours à un autre traitement immunosuppresseur est exceptionnel. A partir du grade 3, une hospitalisation est recommandée, avec une corticothérapie à dose majorée PO ou IV. Après avoir effectué un bilan étiologique, le début rapide de la corticothérapie (hormis pour les toxicités endocriniennes) est crucial et permet un meilleur contrôle des symptômes. De plus, un sevrage progressif est recommandé sur plusieurs semaines (minimum 4) afin de diminuer le risque de réapparition de la toxicité.

En cas de symptômes réfractaires malgré une corticothérapie, le recours à un autre traitement immunosuppresseur ou

agent biologique (influximab, mycophénolate mofétil, tocilizumab, etc.) est à discuter avec les spécialistes concernés. La **figure 3** décrit les principaux organes atteints ainsi que leur fréquence et leur prise en charge.

AUTRES CONSIDÉRATIONS CONCERNANT LES IPCI IPCI chez les patients atteints d'une maladie autoimmune

Les patients atteints d'une maladie autoimmune sont généralement exclus des études cliniques. Néanmoins le pronostic oncologique prenant le pas sur le pronostic immunologique, la contre-indication aux traitements d'immunothérapie devient relative. Lors du traitement avec IPCI, trois quarts des patients souffrant d'une maladie autoimmune sous-jacente présentent une exacerbation de leur maladie ou une toxicité autoimmune nouvelle, pour laquelle un traitement de corticoïdes est souvent suffisant et ne nécessite pas l'interruption du traitement oncologique dans la plupart des cas.¹⁰

Reprise du traitement d'IPCI après une toxicité autoimmune

Après résolution ou amélioration à un grade 1 de la toxicité autoimmune, la reprise du traitement doit être soigneusement évaluée, en tenant compte du type et de la gravité de l'effet secondaire, du bénéfice retiré de l'immunothérapie et du souhait du patient. De manière générale, le traitement peut être repris après une toxicité de grade 1-2 et est discutable pour les toxicités de grade 3. La reprise du traitement est contre-indiquée en cas de toxicité de grade 4, à l'exception

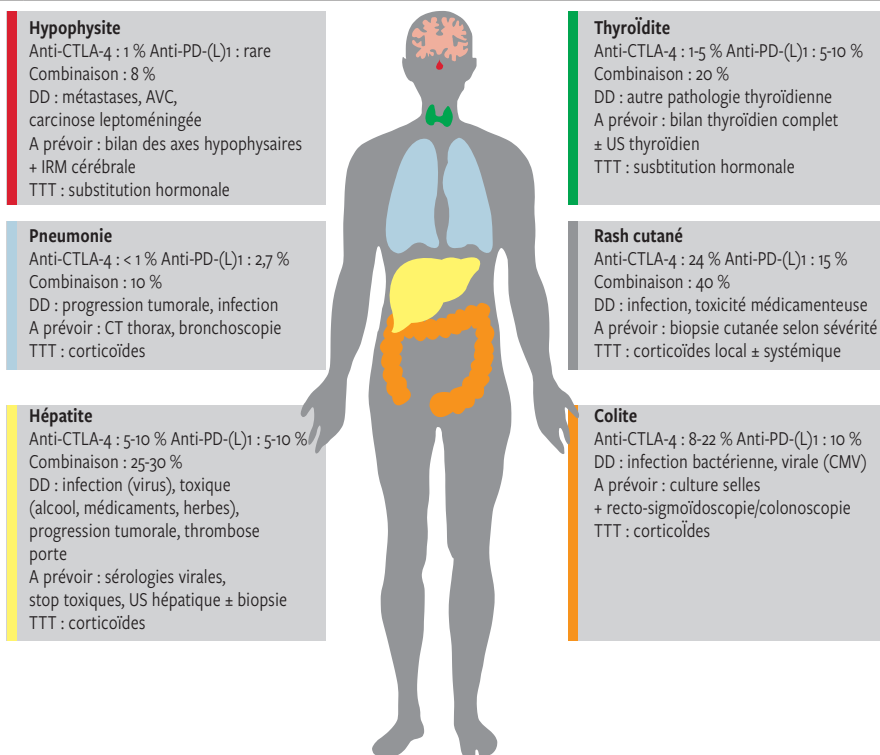
des toxicités endocriniennes où le traitement peut être repris après l'amélioration des symptômes sous substitution et sous la supervision d'un spécialiste. Lors de la reprise du traitement, la dose ne doit pas être adaptée, contrairement à la chimiothérapie. Suite à une toxicité importante sous anti-CTLA-4, l'indication à un traitement anti-PD-1/L1 doit être évaluée. En effet, une minorité de patients présente le même effet secondaire mais un tiers développe une nouvelle toxicité autoimmune.¹¹

Conséquences des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic oncologique

À l'heure actuelle, l'impact de la corticothérapie sur la réponse tumorale n'est pas bien établi. En effet, certaines études suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur ne modifierait pas le pronostic oncologique,¹²⁻¹⁴ mais une autre étude a démontré que des hautes doses de corticostéroïdes diminueraient la survie chez des patients avec un mélanome ayant développé une hypophysite sur ipilimumab.¹⁵ Davantage d'études cliniques sont nécessaires afin de clarifier cette constatation. Une récente publication a d'ailleurs montré qu'un traitement de prednisone > 10 mg/j au début du traitement d'anti-PD-L1 a un effet négatif tant sur le taux de réponses que sur la survie globale des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules.¹⁶ Par ailleurs, la survenue d'une toxicité est associée à une meilleure survie chez les patients atteints de mélanome sous anti-PD-1,¹⁷ mais ce résultat n'a pas été retrouvé dans une autre étude chez des patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules.¹⁸

FIG 3 Effets secondaires les plus fréquents (tous grades confondus)

DD: diagnostic différentiel; TTT: traitement; AVC: accident vasculaire cérébral; CMV: cytomégalovirus.



Traitements de support

Dans le cadre d'une corticothérapie prolongée (> 4 semaines), une prophylaxie primaire pour la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (co-trimoxazole ou aérosols de pentamidine) est indiquée de même qu'une supplémentation vitamino-calcique. De plus, un dépistage du diabète doit être effectué de manière régulière.¹⁹ Finalement, les règles hygiéno-diététiques (activité physique, apport vitamino-calcique, régime pauvre en sel et riches en protéines) s'appliquent. En cas d'ajout d'un autre traitement immunosuppresseur, la recherche d'une tuberculose s'impose. De ce point de vue, il est recommandé de réaliser un dépistage de la tuberculose latente (ELISpot ou Quantiferon) avant l'introduction de la corticothérapie.

CONCLUSION

Les traitements d'immunothérapie en oncologie engendrent un nouveau spectre de toxicités autoimmunes qui diffèrent de celles oncologiques «classiques». Les indications à un traitement d'immunothérapie allant grandissant, le nombre de patients traités et donc la fréquence des toxicités rencontrées en ambulatoire peuvent augmenter. La plupart d'entre elles restent modérées et réversibles, mais une minorité de patients va développer une toxicité sévère, parfois mortelle. Une éducation thérapeutique au sujet des effets secondaires

est primordiale tant auprès du patient que des proches et des soignants.

Une surveillance rapprochée, une reconnaissance rapide (anticipation et détection), une prise en charge adaptée (de préférence en concertation pluridisciplinaire) avec un suivi bien conduit, permettent généralement une évolution favorable.⁴

Conflit d'intérêts: Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- De plus en plus de patients oncologiques sont exposés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) suite à l'augmentation des indications reconnues
- Les effets secondaires liés aux IPCI nécessitent une prise en charge rapide, car ils sont potentiellement mortels si non reconnus et non traités
- Un traitement immunosuppresseur est introduit en cas de toxicité modérée (à l'exception des endocrinopathies pour lesquelles une substitution est d'emblée introduite)
- Une corticothérapie prolongée nécessite un traitement de support (calcium-vitamine D, prophylaxie des pneumonies à *P. jirovecii*)

1 Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1-10.

2 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.

3 **Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-iv42.

4 Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-74.

5 Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res* 2017;5:1133-40.

6 Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in

patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:583-9.

7 Alhusseini M, Samantray J. Hypothyroidism in cancer patients on immune checkpoint inhibitors with anti-PD1 agents: Insights on underlying mechanisms. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:267-9.

8 Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014;6:230ra45.

9 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.

10 Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:121-30.

11 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting

autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-76.

12 Shah N, Kelly W, Ma B, et al. P2.07-050 impact of steroid use for immune related adverse events on outcomes in non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with checkpoint inhibitors. *J Thor Oncol* 2017;12:S2148.

13 Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL, et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:9018-.

14 Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193-8.

15 Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018;124:3706-14.

16 Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2872-8.

17 Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:511-21.

18 Owen DH, Wei L, Bertino EM, et al. Incidence, risk factors, and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e893-e900.

19 Viatte S, Waeber G, Vollenweider P. Effets secondaires méconnus des glucocorticoïdes: prévention et traitement spécifiques requis? *Rev Med Suisse* 2007;3:2472-7.

* à lire

** à lire absolument