

Mise à jour 2019

Effets indésirables des immunothérapies oncologiques

Prof. Dr méd. Oliver Gautschi^a, Prof. Dr méd. Christoph Brand^b, Prof. Dr méd. Michael Christ^c,
Dr méd. Dominique Criblez^d, Prof. Dr méd. Joachim Diebold^e, Dr méd. Stefan Fischli^f, Dr méd. Michael Gregor^g,
PD Dr méd. Richard Kobza^h, Dr méd. Urs Odermattⁱ, PD Dr méd. Justus E. Roos^j, Dr méd. Lukas Schmid^k,
Dr méd. Bernhard Schwizer^l, Prof. Dr méd. Einar Wilder-Smith^m, Prof. Dr méd. Stefan Aebi^a

Luzerner Kantonsspital, Luzern

^a Medizinische Onkologie; ^b Dermatologie; ^c Notfallzentrum; ^d Gastroenterologie; ^e Pathologie; ^f Endokrinologie; ^g Hämatologie; ^h Kardiologie; ⁱ Nephrologie;^j Radiologie; ^k Rheumatologie; ^l Pneumologie; ^m Neurologie

En présence de symptômes, les patients cancéreux se présentent souvent chez le médecin de famille, au cabinet d'urgences ou dans un centre d'urgences pour la clarification du problème aigu. Le principal diagnostic différentiel est la progression du cancer, mais les effets indésirables des traitements systémiques oncologiques doivent également entrer en ligne de compte.

Contexte

En 2016, nous avons publié dans le *Forum Médical Suisse* nos recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables les plus fréquents des immunothérapies [1]. Depuis lors, de nouvelles connaissances, qui sont non seulement pertinentes pour les oncologues mais également pour les médecins de premier recours, sont disponibles. Nous les résumons brièvement dans les lignes qui suivent.

L'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire («immune checkpoint inhibitors» [ICI]) dans le domaine de l'oncologie est en forte augmentation. La

liste des préparations autorisées s'allonge chaque année. Outre le mélanome et le cancer du poumon, les indications thérapeutiques palliatives englobent aujourd'hui aussi le lymphome hodgkinien, le carcinome à cellules rénales, le carcinome à cellules de Merkel, le carcinome urothélial, l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne, ainsi que le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (tab. 1). Par ailleurs, il existe des preuves attestant du bénéfice d'un traitement adjuvant par ICI à visée curative chez les patients atteints de mélanome ou de cancer du poumon localement avancé.

Avec l'extension continue des indications, le nombre de patients souffrant d'effets indésirables immuno-médiés («immune-related adverse events» [IRAE]) augmente lui aussi. Les IRAE se distinguent considérablement des effets indésirables induits par la chimiothérapie. Sous ICI, l'alopécie, les vomissements, les modifications de l'hémogramme et les infections sont rares; en revanche, les ICI provoquent un vaste spectre de phénomènes auto-immuns, qui surviennent souvent en combinaison (fig. 1).

Les IRAE peuvent encore persister longtemps après la fin d'un traitement par ICI. Pour ces raisons, dans notre hôpital, tous les traitements par ICI sont initiés et surveillés par des oncologues médicaux. Avant toute perfusion d'ICI, nous réalisons un examen clinique et un examen de laboratoire (tab. 2).

Nous évaluons la sévérité des IRAE au moyen des «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE), tels qu'ils sont utilisés dans les études cliniques



Oliver Gautschi

Tableau 1: Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Structure cible	Anticorps (nom commercial)	Autorisations Swissmedic (janvier 2019)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy [®])	Mélanome
PD-1	Nivolumab (Opdivo [®])	Cancer bronchique non à petites cellules, mélanome, carcinome à cellules rénales, lymphome hodgkinien classique, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, cancer colorectal avec MMR défectueux ou MSI élevée, carcinome urothélial, adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne
	Pembrolizumab (Keytruda [®])	Cancer bronchique non à petites cellules, mélanome, lymphome hodgkinien classique, carcinome urothélial
PD-L1	Atézolizumab (Tecentriq [®])	Cancer bronchique non à petites cellules
	Avélumab (Bavencio [®])	Carcinome à cellules de Merkel
	Durvalumab (Imfinzi [®])	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé après chimio-radiothérapie

Abréviations: CTLA-4 = «cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4»; MMR = «DNA mismatch repair»; MSI = «microsatellite instability»; PD-1 = «programmed cell death 1»; PD-L1 = «programmed cell death ligand 1»

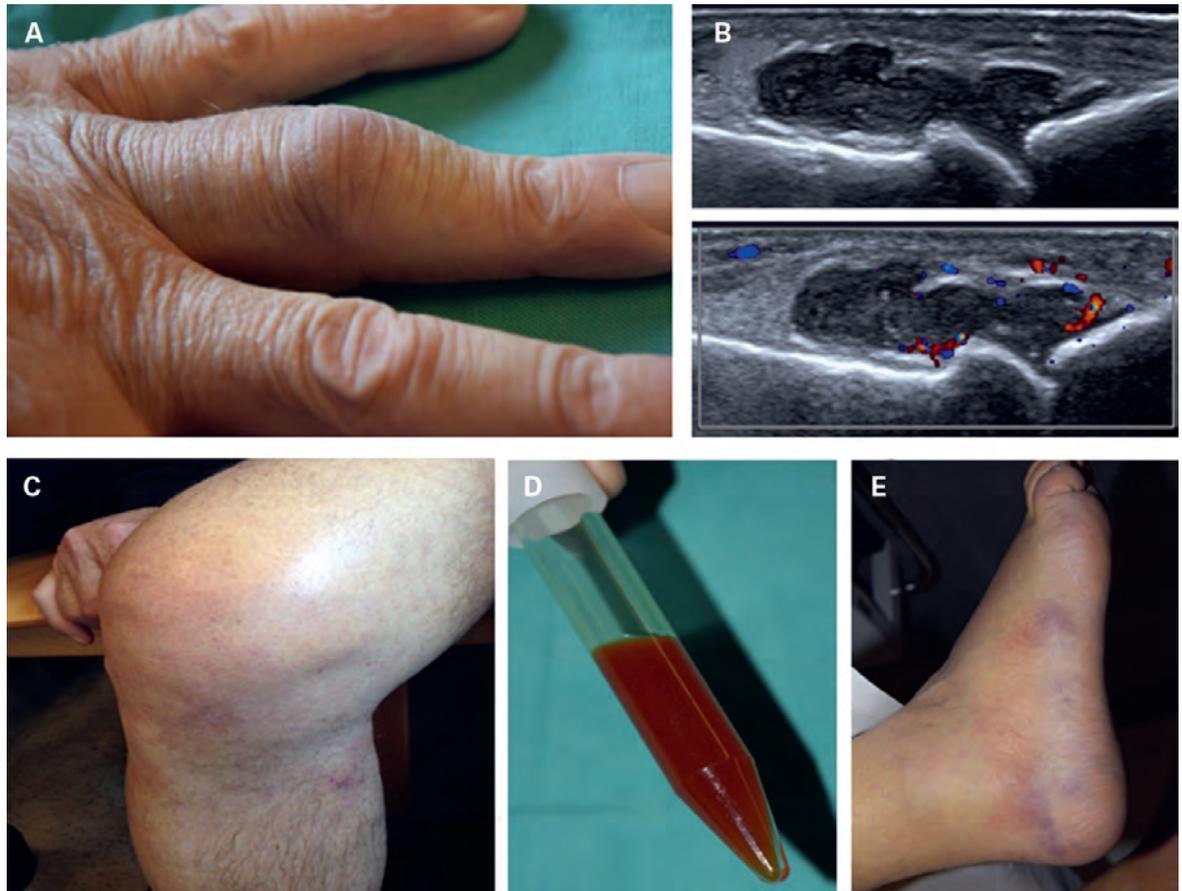


Figure 1: Patient avec de multiples effets indésirables immuno-médiés (IRAE) simultanés: gonflement de l'articulation interphalangienne (A) avec signaux Doppler correspondants à l'échographie (B), épanchement de l'articulation du genou (C) avec liquide synovial aspiré hémorragique (D), panniculite du membre inférieur (E) et hépatite (non représentée).

Tableau 2: Contrôles de routine.

Examen	Recommandation
Moment	Avant le début du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement
Intervalle	Avant chaque perfusion, au minimum une fois par mois
Anamnèse	Fatigue, douleurs, altérations cutanées, prurit, toux, détresse respiratoire, miction, défécation
Examen clinique	Pression artérielle, pouls, poids, système tégumentaire, auscultation pulmonaire
Analyses de laboratoire	Hémogramme, glucose, sodium, potassium, créatinine, ALAT, TSH, ft4, analyse urinaire avec sédiment
Examens complémentaires	Chez les patients à risque ou en cas de suspicion d'IRAE, en concertation avec des oncologues et des spécialistes des organes concernés

Abréviations: ALAT = alanine aminotransférase; ft4 = thyroxine libre; TSH = thyroïdostimuline; IRAE = effets indésirables immuno-médiés.

et les lignes directrices des sociétés de discipline médicale européennes et américaines [2–4]. En cas d'IRAE légers (grade 1 et 2), nous poursuivons le traitement par ICI; en cas d'IRAE modérés (grade 3), nous l'interrompons temporairement; en cas d'IRAE sévères (grade 4), nous l'interrompons en général définitivement. En cas d'IRAE de grade 3 et 4, nous sommes réticents à une réexposition. Des données rétrospectives suggèrent certes

un avantage pronostique pour les patients avec IRAE par rapport à ceux sans IRAE, mais une réexposition est néanmoins le plus souvent à l'origine d'une recrudescence des IRAE. Dans une méta-analyse, le risque d'IRAE fatals (grade 5) était compris entre 0,3% et 1,2%, selon que le traitement par ICI était administré dans le cadre d'une étude (risque plus faible qu'en dehors des études) ou en tant que traitement d'association (risque plus élevé qu'en monothérapie) [5].

Nouvelles données relatives aux effets indésirables fréquents

Des réactions cutanées s'observent chez quasiment tous les patients sous traitement par ICI. Le plus souvent, il s'agit de réactions discrètes avec sécheresse cutanée, pouvant néanmoins donner lieu à un prurit gênant. Nous prescrivons dès lors une lotion neutre à visée prophylactique. Dans les formes plus sévères, une évaluation par un spécialiste et une recherche d'IRAE au niveau des organes internes sont indiquées (fig. 1). Les IRAE peuvent se manifester sous forme d'altérations cutanées diverses et imiter des affections cutanées

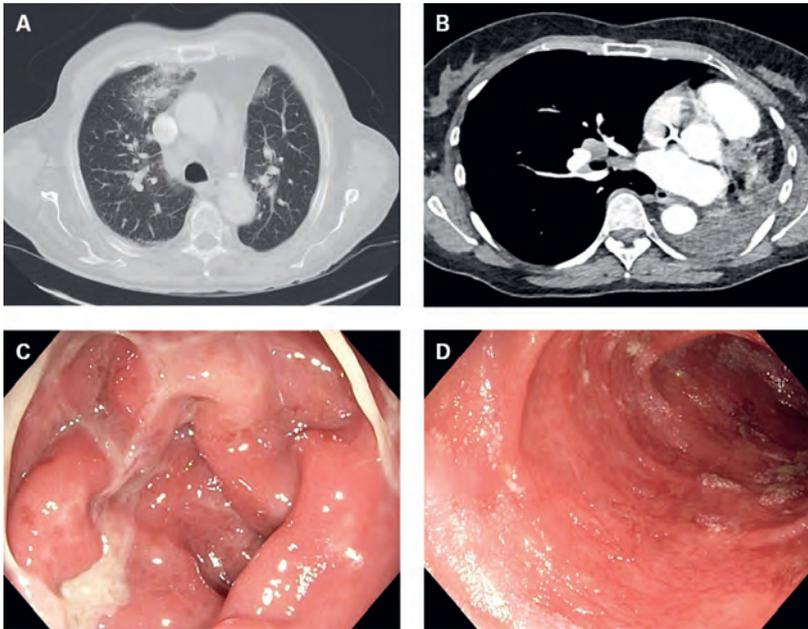


Figure 2: Pneumonite et colite. Tomodensitométrie thoracique avec infiltrats en verre dépoli bilatéraux dans le cadre d'une pneumonite (A). Lymphadénopathie hilare droite dans le cadre d'une réaction inflammatoire pseudo-sarcoïdique (B). Coloscopie avec altérations inflammatoires aiguës des muqueuses chez deux patients avec colite (C, D).

classiques. Nous réalisons des biopsies cutanées en cas de suspicion de vascularite ou de pemphigus, ainsi que pour exclure des métastases. Un traitement par glucocorticoïdes topiques est souvent suffisant en cas de réactions cutanées légères. En cas de syndrome de Stevens-Johnson, outre la méthylprednisolone intraveineuse, il convient également d'envisager l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) ou de ciclosporine. Les ICI peuvent être responsables d'une exacerbation d'une maladie cutanée auto-immune préexistante. En cas d'exacerbation d'un psoriasis, un traitement par l'anticorps anti-interleukine-17 sécukinumab est efficace, mais vraisemblablement associé à une perte de la réponse tumorale [6].

Une pneumonite s'observe régulièrement (3–5%) [7]. Sur le plan radiologique, il n'est guère possible de la distinguer d'une pneumonie ou d'une lymphangite carcinomateuse (fig. 2A). Dès lors, nous procédons à une concertation interdisciplinaire pour chaque patient, réalisons un lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour les formes modérées et sévères, et initions ensuite un traitement empirique (et en général intraveineux) par antibiotique à large spectre et glucocorticoïde à dose élevée. Pour ce dernier, nous réduisons la dose très lentement pour éviter une réactivation de la pneumonite. Des observations personnelles et des données de la littérature indiquent différents profils de réaction cellulaire: il existe des réactions lymphocytaires, des réactions

neutrophiliques et des réactions pseudo-sarcoïdiques. Les alvéolites neutrophiliques répondent le plus mal aux glucocorticoïdes. Les réactions pseudo-sarcoïdiques avec lymphadénopathie hilare ne requièrent pas nécessairement un traitement chez les patients asymptomatiques (fig. 2 et 3).

La colite est fréquente sous ipilimumab (9%), mais rare sous inhibiteurs de PD-(L)1 (1%) [8]. En raison du risque potentiel de perforation, nous ne pratiquons pas de coloscopie complète et privilégions une sigmoïdoscopie avec biopsie (fig. 2 et 3). Les glucocorticoïdes sont le plus souvent efficaces; l'infliximab peut accélérer la guérison de la colite et permettre une épargne cortisonique. Nous observons aussi régulièrement une hépatite sous inhibiteurs de PD-(L)1 (2–5%) [9]. En raison du risque d'hémorragie, nous ne réalisons généralement pas de biopsie hépatique et en cas de sérologie virale négative, nous initions rapidement une corticothérapie intraveineuse à dose élevée en raison du risque d'évolution fulminante. En l'absence de régression des transaminases sériques après 3 jours, il est en plus possible d'envisager le mycophénolate mofétil oral (pas d'infliximab en raison de l'hépatotoxicité). La gastrite, la pancréatite et la cholécystite sont rares.

Les IRAE rhumatologiques (20%) surviennent le plus souvent sous forme d'arthralgies et myalgies légères, qui ne nécessitent pas d'interruption du traitement par ICI [10]. D'après notre expérience, ces IRAE ne répondent pas toujours bien aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux analgésiques, mais ils répondent fréquemment à la prednisolone à faible dose (10–20 mg/jour). Les mono- à polyarthrites inflammatoires sévères, les états inflammatoires polymyalgiques, les vascularites, le lupus et le syndrome de Sjögren/syndrome sec sont rares. Les examens immuno-sérologiques peuvent être utiles sur le plan diagnostique, mais à la fois des formes positives et négatives sont possibles. L'analyse du liquide synovial permet de confirmer l'arthrite en cas de nombre élevé de cellules (fig. 1). A la même occasion, il est également possible de procéder à une injection intra-articulaire de corticoïdes en cas d'anomalies arthritiques mono- à oligoarticulaires. En cas d'arthrites réfractaires aux corticoïdes, le tocilizumab et l'infliximab semblent s'établir en tant que médicaments biologiques à côté du méthotrexate [11].

Les IRAE rénaux sont plus fréquents (3–9%) que ce qui était autrefois admis, raison pour laquelle nous réalisons des contrôles de laboratoire de façon routinière [12]. Des néphrites à la fois aiguës et tardives ont été décrites. Une biopsie rénale est utile pour confirmer le diagnostic de suspicion. Les corticoïdes sont souvent efficaces, tandis que les données relatives aux autres immunosuppresseurs sont limitées.

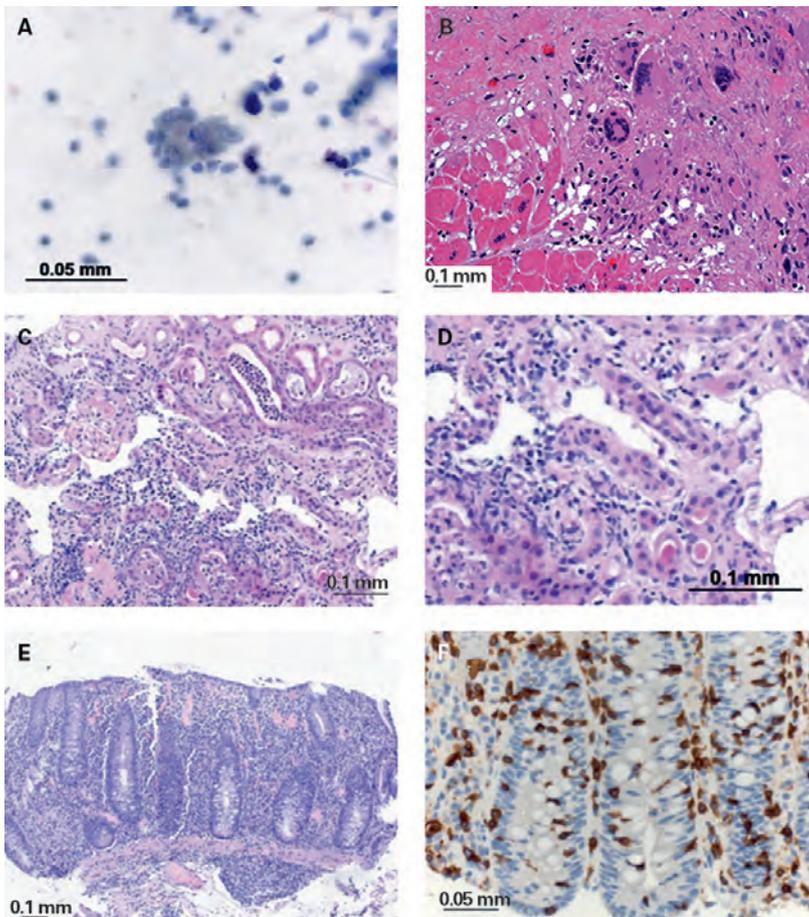


Figure 3: Anomalies histopathologiques et cytopathologiques. Ponction transbronchique à l'aiguille fine avec histiocytes épithélioïdes dans le cadre d'une réaction inflammatoire pseudo-sarcoïdique (A). Autopsie avec granulomes à cellules géantes dans le cadre d'une myocardite fatale (B). Biopsie rénale montrant une néphrite sévère avec infiltrats inflammatoires interstitiels, vue d'ensemble (C) et fort grossissement (D). Colite avec nombre accru de cellules dans la muqueuse (E) et multiplication des lymphocytes T CD3-positifs (brun) dans l'épithélium des cryptes (F). A–E: Colorations à l'hématoxyline-éosine. F: Immunohistochimie pour CD3.

Les IRAE endocriniens sont fréquents (en fonction de la manifestation organique, jusqu'à 20%) et nous renvoyons les lecteurs à un article publié par nos collègues d'endocrinologie [13]. La forme la plus fréquente est la dysthyroïdie (hypothyroïdie/hyperthyroïdie), qui évolue souvent de façon insidieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une thyroïdite destructrice avec libération inflammatoire d'hormones thyroïdiennes et hyperthyroïdie. Par la suite, la situation évolue typiquement en hypothyroïdie, qui doit être substituée. Les thyrostatiques, tels que le carbimazole, sont inefficaces dans ces cas et ne doivent pas être utilisés. Les symptômes de l'hyperthyroïdie (sueurs, palpitations) peuvent être traités avec succès par bêtabloquant. Etant donné que nous mesurons de façon routinière la TSH et la fT4 sous traitement par ICI, nous décelons le plus souvent la thyroïdite à un stade précoce subclinique. La détermina-

tion concomitante de la TSH et de la fT4 peut apporter des indications décisives pour le diagnostic différentiel quant à la présence d'une forme centrale d'hypothyroïdie (hypothyroïdie secondaire dans le cadre d'une hypophysite). La détermination des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) et des anticorps anti-TPO permet de diagnostiquer une genèse auto-immune de la dysthyroïdie (par ex. maladie de Basedow). L'hypophysite et très rarement aussi la surrénalite s'observent typiquement sous ipilimumab. Dans quelques rares cas, des premières manifestations d'un diabète de type 1 ont été décrites sous traitement immunomodulateur. Contrairement au diabète de type 1, qui s'accompagne le plus souvent de signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids), l'hypophysite et la surrénalite peuvent causer des symptômes non spécifiques (nausées, douleurs abdominales, céphalées, fatigue, baisse de performance). Les contrôles de laboratoire correspondant en cas de suspicion devraient être réalisés après concertation avec l'endocrinologue. Les valeurs de cortisol basal peuvent fournir des indices quant à la présence d'une insuffisance surrénalienne; un test dynamique, sous forme de test au Synacthen® (tétracosactide), est souvent nécessaire.

Effets indésirables rares, mais dangereux

Les IRAE neurologiques (3%) ont le plus souvent une évolution légère, se traduisant par des symptômes non spécifiques, tels que céphalées, dysgueusie et troubles de la sensibilité. Les formes sévères, telles que myasthénie, méningite, encéphalopathie et syndrome de Guillain-Barré, surviennent davantage chez les patients avec maladies auto-immunes préexistantes, néoplasies thymiques ou traitements d'association par ICI. Ces IRAE peuvent avoir une évolution fulminante et doivent faire l'objet d'une mise au point rapide par imagerie par résonance magnétique (IRM) et ponction lombaire. Nous utilisons l'algorithme diagnostique de Paris, les glucocorticoïdes à dose élevée sont indiqués et des IVIG ou une plasmaphérese peuvent être utilisées en plus [14]. Les IRAE oculaires sont rares et le plus souvent légers (sécheresse oculaire ou uvéite).

Les IRAE cardiaques (1%) englobent la myocardite, la vascularite, l'ischémie, l'arythmie et la péricardite [15]. Typiquement, la myocardite survient précocement, elle a une évolution fulminante et elle est associée à une mortalité élevée de 40–50% [16]. Elle s'accompagne souvent d'une inflammation des muscles squelettiques (myosite) et s'observe davantage sous traitements d'association par ICI; d'autres facteurs de risque ne sont pas connus. Contrairement aux autres formes de myocardite, la fraction d'éjection ventriculaire gauche peut

Correspondance:
 Prof. Dr méd. Oliver Gautschi
 Universität Bern und
 Kantonsspital Luzern
 CH-6000 Luzern
 oliver.gautschi[at]luks.ch

être normale en cas de myocardite immuno-médiée, ce qui ne doit pas être mal interprété [17]! Une valeur de troponine élevée est associée à un pronostic défavorable et peut, comme le «brain natriuretic peptide» (BNP), servir de marqueur d'évolution. La biopsie permettrait certes de poser le diagnostic, mais elle est rarement réalisable immédiatement et elle ne doit pas retarder l'initiation du traitement par glucocorticoïdes.

Les IRAE hématologiques (<1%) peuvent affecter une ou plusieurs lignées cellulaires. Le plus fréquent est la thrombocytopenie immune (TPI) qui, en fonction de sa sévérité, peut être dangereuse en raison du risque hémorragique. L'évaluation est assurée par le spécialiste et comprend souvent aussi un examen de la moelle osseuse pour exclure d'autres causes. Les glucocorticoïdes sont le plus souvent efficaces; dans les formes sévères, ils sont complétés par du rituximab ou des IVIG.

Groupes de patients particuliers

Les patients d'âge avancé, ceux présentant des dysfonctions organiques et ceux atteints de maladies auto-immunes n'étaient pas représentés dans les études ayant mené à l'autorisation des ICI, mais ils sont pourtant fréquents dans la pratique clinique quotidienne. En conséquence, les connaissances portant sur ces groupes ne cessent de croître dans la période post-commercialisation. Des données rétrospectives ont montré que les traitements par ICI ne sont pas plus mal tolérés (mais pas mieux non plus) par les patients âgés que par les patients jeunes [18]. Un traitement préexistant par

antibiotiques ou glucocorticoïdes est potentiellement corrélé à une action anti-tumorale réduite des ICI [19, 20]. En cas d'administration prolongée de glucocorticoïdes, nous prescrivons à titre prophylactique du co-trimoxazole et du calcium/de la vitamine D3. En outre, nous prescrivons un inhibiteur de la pompe à protons en cas d'administration concomitante d'un AINS. Les vaccinations sont possibles sous traitement par ICI [21].

Les maladies auto-immunes préexistantes ne représentent pas une contre-indication au traitement par ICI [22, 23]. Dans la mesure où il y a un risque accru à la fois de réactivation de la maladie auto-immune préexistante et de survenue d'autres IRAE, nous informons les patients au préalable et les surveillons étroitement. Les patients présentant une hépatite B chronique ou une infection par le VIH devraient recevoir un traitement antiviral avant le traitement par ICI [24, 25]. Les expériences chez les patients atteints d'hépatite C sont limitées, raison pour laquelle il convient là aussi de faire appel à un spécialiste expérimenté (avant l'initiation d'un traitement par ICI). Chez les patients ayant contracté la tuberculose par le passé, une prophylaxie antibiotique doit être discutée [26]. Sous inhibiteurs de PD-(L)1, les patients ayant reçu une transplantation d'organe ont un risque de jusqu'à 100% de rejet de la greffe [27]. Les inhibiteurs de PD-(L)1 sont dès lors contre-indiqués chez les patients transplantés. Une alternative thérapeutique (l'ipilimumab semble être un peu plus sûr) doit être envisagée avec le centre de transplantation compétent et, le cas échéant, une immunosuppression prophylactique doit être discutée. Les ICI sont contre-indiqués durant la grossesse, ainsi que chez les femmes en âge de procréer sans contraception sûre. Nous recommandons aux femmes jeunes, qui reçoivent un traitement adjuvant par ICI d'1 an, d'utiliser une méthode contraceptive sûre durant au minimum 1 an après la fin du traitement.

Remerciements

Nous remercions le Dr J. Wey (cabinet de médecine interne, Sursee) et le Prof. C. Henzen (responsable de département et médecin-chef à l'Hôpital cantonal de Lucerne) pour la lecture du manuscrit.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08038>.

L'essentiel pour la pratique

- Chez les patients cancéreux présentant de nouveaux symptômes, il convient toujours de songer à des effets indésirables immuno-médiés (IRAE) et de prendre contact avec l'oncologue traitant.
- Une progression tumorale doit être exclue par imagerie (vaut avant tout en cas de problèmes neurologiques, pulmonaires et abdominaux).
- En cas de suspicion d'IRAE, un traitement doit être initié immédiatement.
- Il convient d'interrompre l'immunothérapie, de se concerter avec des spécialistes, d'administrer généreusement des corticoïdes et de surveiller étroitement le patient, voire de l'hospitaliser.
- Les effets indésirables sévères et inattendus doivent être signalés au centre de pharmacovigilance.