

LES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES LIÉES À L'IMMUNOTHÉRAPIE

FRÈRES P (1), PONCIN A (1), LECOCQ M (1)

RÉSUMÉ : L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers ces dernières années et concerne de plus en plus de patients. Les manifestations indésirables de l'immunothérapie sont spécifiques, de type dysimmunitaire, et leur reconnaissance et prise en charge précoces sont primordiales. Dans cet article, nous décrivons les principaux effets secondaires de l'immunothérapie et leurs principes généraux de prise en charge.

MOTS-CLÉS : Cancer - Immunothérapie - Effets secondaires - Toxicité

IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS

SUMMARY : Immunotherapy has revolutionized cancer management in recent years and is affecting more and more patients. Immunotherapy side effects are specific, immune-related, and their early recognition and management are essential. Here we describe the main adverse effects of immunotherapy and their general principles of management.

KEYWORDS : Cancer - Immunotherapy - Immune-related adverse events - Toxicity

INTRODUCTION

Une des propriétés définissant les cellules cancéreuses est leur capacité à échapper au système immunitaire. L'arrivée des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (immune checkpoint inhibitors) en 2011, a révolutionné la prise en charge des cancers en l'espace de quelques années. Ces médicaments ne ciblent pas directement les cellules cancéreuses, mais le système immunitaire du patient, afin de le réactiver contre les cellules cancéreuses.

Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules de co-inhibition des lymphocytes T : le PD-1 (programmed cell death 1, nivolumab, pembrolizumab), le PD-L1 (programmed cell death ligand 1, atézolizumab, durvalumab, avélumab) ou le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, ipilimumab) (**Tableau I**). Ces différentes protéines sont utilisées par les cellules tumorales pour inhiber les cellules immunitaires, aussi bien dans leur microenvironnement qu'au niveau systémique. Leur inhibition par les médicaments d'immunothérapie permet donc de réactiver l'immunité anti-tumorale (1). Le mécanisme d'action de l'immunothérapie est illustré dans la **Figure 1**.

Les premiers essais ont été menés dans le mélanome cutané. Aujourd'hui, en proposant une association d'immunothérapie à des patients atteints d'un mélanome de stade IV (avec des métastases à distance), on obtient un taux de rémission de 50 % à 5 ans (2). Il est probable que ces patients avec une rémission prolongée soient guéris de leur cancer métasta-

tique. Ces résultats ont constitué une révolution sachant que le taux de survie à 5 ans du mélanome métastatique était inférieur à 5 % avec la chimiothérapie. L'immunothérapie est maintenant utilisée comme traitement adjuvant après une chirurgie pour un mélanome associé à un envahissement ganglionnaire, comme discuté dans un autre article de ce numéro (3). Un traitement adjuvant d'une année réduit de 50 % les rechutes locales et à distance (4).

À partir de 2015, l'immunothérapie a été introduite dans le cancer du poumon non à petites cellules (non small cell lung cancer, NSCLC) au stade métastatique. Avant l'immunothérapie, le NSCLC connaissait un pronostic catastrophique. La plupart des patients évoluaient notamment vers une carcinomatose cérébrale, particulièrement pénible sur le plan symptomatique. L'immunothérapie est maintenant prescrite à l'immense majorité des patients atteints d'un NSCLC avancé, ainsi que détaillé dans un autre article consacré au traitement de ce type de cancer (5). Comme dans le mélanome, ce traitement a permis d'obtenir des rémissions prolongées et est aussi utilisé en schéma adjuvant après la radio-chimiothérapie pour diminuer

Tableau I. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire («immune checkpoint inhibitors»)

Cibles	Molécules	Spécialités	Firmes
Anti-PD-1	Nivolumab	Opdivo®	Bristol-Myers Squibb
	Pembrolizumab	Keytruda®	Merck Sharp Dohme
Anti-PDL-1	Atézolizumab	Tecentriq®	Roche
	Durvalumab	Imfinzi®	AstraZeneca
	Avélumab	Bavencio®	Pfizer
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

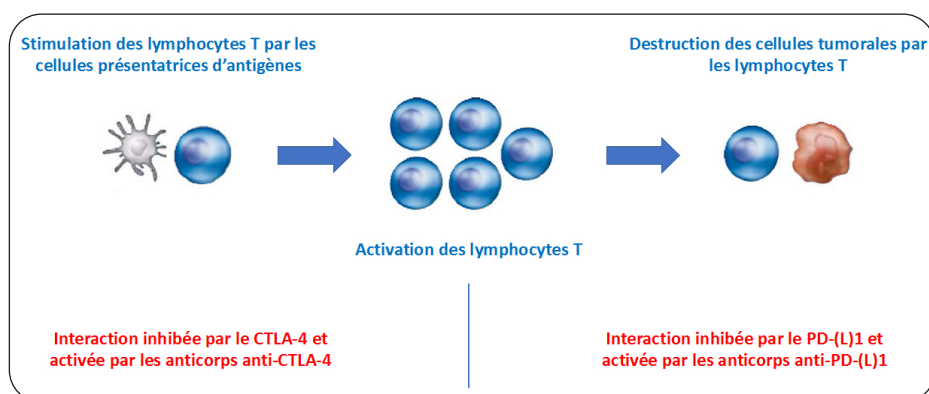


Figure 1. Mécanisme d'action des deux principales immunothérapies anti-cancéreuses.

le risque de récurrence sur le long terme. L'effet thérapeutique est tel que, pour la première fois, la mortalité liée au cancer du poumon diminue rapidement depuis 2016 (6).

Au fil du temps, l'immunothérapie s'est ainsi fait une place de choix dans le traitement de multiples cancers : les cancers des voies urinaires, du rein, de la sphère ORL, des voies digestives, hématologiques ou l'hépatocarcinome.

Tout n'est cependant pas rose dans le domaine. D'abord, le taux de réponse est compris entre 20 et 30 % pour la majorité des cancers, laissant de nombreux patients en bord de route. Ensuite, l'immunothérapie est associée à une toxicité spécifique (immune-related Adverse Events, irAEs). Comme ces médicaments sont utilisés de plus en plus fréquemment, et que la durée du traitement peut excéder les 2 ans, les équipes médicales seront exposées à une incidence croissante des irAEs.

L'objectif de cet article est de décrire les principales manifestations indésirables liées à l'immunothérapie afin qu'elles soient rapidement identifiées par les médecins de toutes les lignes (médecine générale, urgence, médecine interne, soins intensifs, ...). Nous décrivons ensuite les recommandations pour la gestion de ces différentes toxicités.

LES PRINCIPALES TOXICITÉS LIÉES À L'IMMUNOTHÉRAPIE

Malgré son bénéfice important pour les patients cancéreux, l'immunothérapie est associée à un spectre unique d'effets secondaires. Les irAEs consistent principalement en une fatigue, une réaction à la perfusion, une fièvre modérée ou une toxicité dermatologique et endocrinienne. Les irAEs sont, le plus souvent, spontanément résolutifs ou rapidement contrôlés par les corticoïdes (7, 8). Exceptionnellement, ces toxicités peuvent se présenter de manière fulminante et

toucher un organe vital (9). Leur identification précoce et l'initiation immédiate d'un traitement immunosuppresseur sont donc primordiales.

La cinétique d'apparition des irAEs dépend du type d'irAEs et du type d'immunothérapie utilisée. La majorité des toxicités sont rencontrées durant les 3 premiers mois de traitement. Les irAEs peuvent cependant apparaître plus précocement ou plus tardivement, jusqu'à plusieurs années après la fin de l'immunothérapie. Une vigilance constante est donc nécessaire dans le déroulement de ces traitements (10). L'incidence, le délai moyen d'apparition et la mortalité des différents irAEs sont résumés dans la Figure 2 (9).

TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

Le rash maculo-papuleux et prurigineux est une des manifestations indésirables les plus fréquentes liées à l'immunothérapie. Il touche près de la moitié des patients. Il survient de manière précoce, environ 3 semaines après le début du traitement, et s'estompe spontanément quelques semaines plus tard. Les antihistaminiques et la corticothérapie locale permettent généralement de rapidement contrôler la symptomatologie. À la biopsie cutanée, on retrouve une infiltration lymphocytaire péri-vasculaire dans le derme profond (7).

Plus rarement, l'immunothérapie peut également provoquer un vitiligo (particulièrement lorsqu'elle est utilisée dans le mélanome), une alopécie, une mucite ou un syndrome de Stevens-Johnson (11).

TOXICITÉS DIGESTIVES

L'immunothérapie peut également provoquer une colite. Cet effet secondaire se manifeste, en moyenne, après 6 semaines de traitement. Les principaux symptômes sont une diarrhée et des douleurs abdominales. Le scanner démontre, le plus souvent, un aspect de colite diffuse (7).

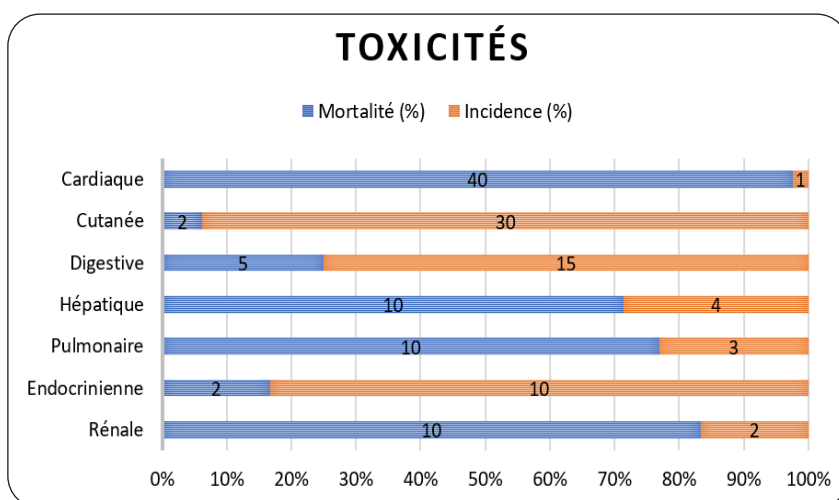


Figure 2. Incidence, cinétique d'apparition et mortalité des irAEs. Les toxicités sont classées de la présentation la plus précoce à la plus tardive.

Il est indispensable de rapidement faire un diagnostic différentiel avec une origine infectieuse. La colonoscopie est indiquée uniquement si un doute persiste et la biopsie permet généralement de confirmer une infiltration lymphocytaire au sein de la muqueuse intestinale.

L'identification et le traitement rapide (corticothérapie, voir plus loin) d'une colite secondaire à l'immunothérapie sont indispensables pour prévenir une évolution fatale vers une perforation digestive ou un choc hypovolémique (12).

TOXICITÉS HÉPATIQUES

Cette toxicité se traduira, le plus souvent, par une élévation des transaminases sans traduction symptomatique. Rarement, de la fièvre et une élévation de la bilirubine ont été observées. Ces anomalies apparaissent, en moyenne, 8 à 12 semaines après le début de l'immunothérapie (7).

Le diagnostic différentiel nécessitera d'exclure une hépatite virale ou une toxicité liée à un autre médicament. Il est d'ailleurs recommandé de réaliser une recherche systématique d'une infection par le virus de l'hépatite B avant de débuter une immunothérapie. Bien plus fréquente qu'une toxicité hépatique liée à l'immunothérapie, il faudra d'abord exclure une progression néoplasique au niveau hépatique. La réalisation d'un scanner abdominal est donc indispensable dans ce contexte (13).

TOXICITÉS PULMONAIRES

La pneumopathie liée à l'immunothérapie est rare, mais potentiellement fatale. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et une origine infectieuse, ou néoplasique, doit d'abord être exclue. L'épidémie de COVID-19 (coronavirus disease

2019) a rendu le diagnostic différentiel particulièrement difficile. Un scanner thoracique et un lavage broncho-alvéolaire systématiques sont donc recommandés.

Les symptômes apparaissent, en moyenne, après 3 mois de traitement et se traduisent par l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires tels que de la toux ou une dyspnée. Un tiers des patients resteront asymptomatiques.

Les principaux facteurs de risque sont une association d'immunothérapie (anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4), un antécédent de radiothérapie thoracique, y compris plusieurs années auparavant, ou une fibrose pulmonaire préexistante. L'aspect radiologique n'est pas caractéristique, mais des verres dépolis bilatéraux sont souvent présents. Un quart des patients n'auront aucune anomalie radiologique. Une chute de la diffusion du monoxyde de carbone à l'épreuve fonctionnelle respiratoire constitue aussi un indice utile au diagnostic.

ENDOCRINOPATHIES

Des perturbations de la fonction thyroïdienne, hypophysaire ou surrénalienne peuvent se rencontrer chez les patients traités par immunothérapie. Les symptômes sont aspécifiques et consistent en une fatigue, des nausées, des céphalées ou des troubles visuels (14).

Les endocrinopathies sont généralement tardives et leur incidence est cumulative, avec une élévation continue du risque durant le traitement. L'hypothyroïdie est un bon exemple. Elle pourrait survenir chez la plupart (90 %) des patients traités par anti-PD-1 depuis 5 ans (15). L'hyperthyroïdie est nettement plus rare et évolue systématiquement vers une hypothyroïdie secondaire.

L'hypophysite, l'insuffisance surrénalienne et le diabète sucré apparenté au diabète de type 1 se rencontrent exceptionnellement sous immunothérapie.

Le diagnostic précoce des toxicités endocriniennes nécessite un suivi régulier des différentes valeurs biologiques (glycémie, T4, TSH,...) pendant et même après le traitement par immunothérapie.

AUTRES TOXICITÉS RARES

Parmi les effets secondaires plus rares, on retrouve notamment les toxicités neurologiques dont l'incidence est d'environ 1,6 %, mais dont la sévérité mérite d'y être attentif. Les formes cliniques sont diverses et trompeuses. On retiendra essentiellement la myasthénie, la polyradiculonévrite, la méningite aseptique, les atteintes démyélinisantes de type sclérose en plaques et l'encéphalite. Le délai d'apparition est habituellement précoce (2-4 semaines) et le taux de mortalité, pour les encéphalites, atteint 30 à 50 % (16).

La myocardite aiguë a été décrite pour la première fois en 2016 (17). Son incidence varie entre 0,07 % et 1 % selon les études. Le seul facteur de risque identifié consiste en l'association de deux immunothérapies dirigées contre le PD-1 et le CTLA-4 (nivolumab et ipilimumab). Elle survient, en général, précocement (2 à 3 semaines après la mise en route de l'immunothérapie) et est souvent associée à d'autres toxicités dont la myosite et l'hépatite. On constate, sur les biopsies myocardiques, une infiltration massive par des lymphocytes T CD8+, mimant un rejet de greffe cardiaque. Ceci peut entraîner divers dysfonctionnements, à savoir une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou des troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire, arythmie ventriculaire). Les manifestations cliniques initiales sont peu spécifiques (dyspnée, palpitations). Par contre, l'électrocardiogramme est fréquemment anormal et on constate toujours une élévation des troponines. La myocardite est l'irAE avec la mortalité la plus élevée, de l'ordre de 40 à 50 % (18).

PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE DES IRAES

La gestion des irAEs est dictée par des recommandations nationales et internationales (7, 19). Les principes généraux sont une interruption de l'immunothérapie et la mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

La première étape en cas d'irAE est de définir un grade selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). L'immunothérapie peut généralement être poursuivie si l'irAE est de grade 1 : il s'agit d'une forme asymptomatique ou avec des symptômes mineurs qui n'interfèrent pas avec le quotidien du patient. La mise en attente du traitement et l'initiation de corticoïdes sont recommandées à partir du grade 2, c'est-à-dire quand la toxicité interfère avec les activités de la vie quotidienne du patient.

Pour la corticothérapie, on utilisera la méthylprednisolone à une dose comprise entre 0,5 et 2 mg/kg/jour. Les patients qui bénéficient des corticoïdes s'améliorent généralement en 48 à 72 heures. La dose de corticoïdes est alors progressivement réduite sur une période de minimum 6 semaines.

Si les symptômes liés à l'irAE ne s'améliorent pas rapidement avec les corticoïdes, un traitement par infliximab, avec une dose de 5 mg/kg, est suggéré. Une seconde dose, toujours à 5 mg/kg, peut être prescrite 15 jours après la première. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas d'hépatite en raison de sa propre hépatotoxicité. Plusieurs immunosuppresseurs peuvent être utilisés en alternative, comme le mycophénolate mophétil par exemple.

Il est indispensable de prévenir au maximum la toxicité liée à la corticothérapie à hautes doses (ulcère digestif, diabète, amyotrophie, ostéoporose,...). Une prévention des pneumonies à *Pneumocystis* par triméthoprime-sulfaméthoxazole est également importante en cas d'immunosuppression prolongée.

Il n'a jamais été démontré que la corticothérapie utilisée pour traiter les irAEs diminue l'efficacité de l'immunothérapie. Au contraire, les patients qui présentent un irAE tendent à avoir une réponse prolongée à leur traitement anticancéreux (20).

CONCLUSION

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Son spectre spécifique de manifestations indésirables nécessite néanmoins une surveillance accrue. Tout retard diagnostique risque, en effet, de mettre en péril la suite du traitement. La prise en charge des irAEs sera impérativement multidisciplinaire, étant donné que chaque organe peut être affecté. L'éducation du patient à l'aide d'outils pédagogiques est également un élément clé pour lui permettre de rapidement identifier un effet secondaire lié à son immunothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol* 2014;**41**:S3-13.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;**381**:1535-46.
3. Absil G, Damsin T, Lebas E, et al. Le mélanome : le trajet de soins du patient. Du diagnostic au traitement. *Rev Med Liege* 2021;**76**:489-95.
4. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;**378**:1789-801.
5. Sibille A, Corhay JL, Vaillant F, et al. Traitements ciblés et cancer bronchique non à petites cellules : le point en 2021. *Rev Med Liege* 2021;**76**:458-64.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;**70**:7-30.
7. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;**26**:2375-91.
8. 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.
9. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:1721-8.
10. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;**35**:785-92.
11. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014;**71**:161-9.
12. Haanen JB, 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**:119-42.
13. Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;**50**:800-8.
14. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:173-82.
15. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol* 2019;**37**:2518-27.
16. Fellner A, Makranz C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol* 2018;**137**:601-9.
17. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;**375**:1749-55.
18. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;**141**:2031-4.
19. 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.
20. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;**6**:519-27.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Frères, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.
Email : pfreres@chuliege.be