

Minimiser l'impact des EI immuno-médiés tout en optimisant l'efficacité : la toxicité pulmonaire

Comment prendriez-vous en charge ces 2 patients souffrant de toxicités pulmonaires dues à un traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ?



<https://www.medscape.org/viewarticle/910787>

Cette activité s'adresse aux pneumologues, spécialistes d'hématologie/oncologie, médecins urgentistes et infirmiers.

L'objectif de cette activité est de sensibiliser les membres de l'équipe pluridisciplinaire et interprofessionnelle impliqués dans la prise en charge du cancer à reconnaître et comprendre comment gérer les événements indésirables immuno-médiés (imAE, immune-mediated adverse events) associés à l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le traitement de multiples cancers.

Au terme de cette activité, les participants auront :

Amélioré leurs connaissances concernant

- Les données des essais cliniques sur les imAE résultant d'un traitement par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- Les données en vie réelle concernant l'impact des stéroïdes sur l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de cancer

Amélioré leurs compétences concernant

- L'identification des stratégies permettant d'optimiser les résultats cliniques des patients recevant des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- La prise en charge de l'ensemble du spectre de sévérité des imAE associés aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Intervenants et déclarations d'intérêts

En tant qu'organisation accréditée par l'ACCME, Medscape, LLC exige de toute personne en situation de contrôler le contenu d'une activité de formation qu'elle déclare toute relation financière pertinente comportant un intérêt commercial. L'ACCME définit « une relation financière pertinente » comme étant une relation financière, quel qu'en soit le montant, survenue au cours des 12 derniers mois, y compris les relations financières entre époux ou partenaires domestiques, qui serait susceptible de créer un conflit d'intérêts.

Medscape, LLC encourage les auteurs à identifier les produits expérimentaux ou les utilisations hors indication des produits réglementés par la Food and Drug Administration américaine, lorsqu'ils les mentionnent pour la première fois et là où cela est approprié dans le contenu.

Intervenant

Dr Jared Weiss, MD

Professeur associé de médecine

Lineberger Comprehensive Cancer Center

University of North Carolina, Chapel Hill, États-Unis

Déclaration d'intérêts : le Dr Jared Weiss, MD, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

- A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Celgene Corporation ; EMD Serono, Inc. ; G1 Therapeutics ; Immunicum ; Nanobiotix ; Pfizer Inc.

- A reçu des financements pour mener des recherches cliniques de : Celgene Corporation ; Merck & Co., Inc. ; Pfizer Inc.

Directrice pédagogique médicale

Davecia R. Cameron, MS

Directrice pédagogique médicale, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Davecia R. Cameron, MS, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Rédactrice

Christin Melton

Rédactrice médicale

Déclaration d'intérêts : Christin Melton n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Évaluatrice FMC / Infirmière planificatrice

Amy Bernard, MS, BSN, RN-BC, CHCP

Infirmière planificatrice principale, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Amy Bernard, MS, BSN, RN-BC, CHCP, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Pair examinateur

Cette activité a été révisée par des pairs et le relecteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts.

Minimiser l'impact des EI immuno-médiés tout en maximisant l'efficacité : la toxicité pulmonaire

<https://www.medscape.org/viewarticle/910787>

Contenu

Les cas suivants sont construits à partir de conférences scientifiques interactives. Les questions présentes dans cette activité sont conçues pour tester vos connaissances actuelles. Après chaque question, vous saurez si vous avez répondu correctement et vous pourrez lire les informations fondées sur des données probantes qui étayent le choix de la réponse la plus appropriée. Les questions sont volontairement difficiles. Vous ne serez pas pénalisé en cas de réponse incorrecte. À la fin de l'activité, vous trouverez une courte évaluation post-test élaborée à partir des informations présentées.

CAS 1 : antécédents du patient

Ken est un homme de 55 ans qui se présente un dimanche au service des urgences (SU) avec une toux sèche qui vient d'apparaître, une dyspnée et un essoufflement. Il éprouve des difficultés à accomplir ses activités quotidiennes. Ken a des antécédents d'hypertension et de diabète de type 2 pour lesquels il est traité par metformine et lisinopril. Il s'agit d'un ancien fumeur dont la consommation était de 30 paquets par an. Il y a sept mois, on lui a diagnostiqué un carcinome épidermoïde pulmonaire (SCC, squamous cell carcinoma) de stade III non résecable touchant les ganglions lymphatiques médiastinaux mais ne présentant pas de dissémination métastatique. Son score de proportion tumorale (TPS, Tumor Proportion Score) caractérisant l'expression de la protéine PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée 1, programmed death-ligand 1) était de 2 %. Il a été traité par une chimiothérapie à base de platine et une radiothérapie concomitantes. Un examen de tomodensitométrie (TDM) 2 semaines après la fin de sa chimiothérapie n'a pas révélé d'évolution. Ken a reçu un traitement de consolidation par durvalumab, un anticorps dirigé contre PD-L1. On lui a administré 9 cycles de 14 jours de durvalumab à 10 mg/kg par voie intraveineuse (IV), pendant lesquels la maladie n'a pas évolué. Un examen clinique révèle une saturation en oxygène de 98 % à l'air ambiant, une tension artérielle de 120/70 mm Hg, une fréquence respiratoire de 24 respirations par minute et une température de 37,7 °C. L'auscultation des poumons ne laisse entendre aucun bruit spécifique. Les résultats d'une formule sanguine complète (FSC) et d'autres analyses de laboratoire ne présentent aucune particularité. Le médecin urgentiste pense que Ken pourrait souffrir d'une pneumonite associée aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (CIP, checkpoint inhibitor-related pneumonitis).

Question 1: Parmi les examens suivants, lequel est spécifique de la CIP ?

Choix de réponses :

- Radiographie ordinaire du thorax
- TDM du thorax
- Bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA)
- Il n'existe pas d'examen spécifique pour la pneumonite

Réponse correcte : Il n'existe pas d'examen spécifique pour la pneumonite. Aucune caractéristique n'est pathognomonique de la pneumonite, qui est un diagnostic d'exclusion. Les directives du Réseau national américain de lutte contre le cancer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network)/de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO, American Society of Clinical Oncology) pour la prise en charge des EI immuno-médiés (imAE, immune-mediated adverse events) recommandent une TDM du thorax pour établir le bilan initial de la CIP. La TDM peut être utile pour l'évaluation de la pneumonite, mais aucun élément spécifique ne permet de diagnostiquer la pneumonite ni de l'exclure. Une radiographie ordinaire du thorax peut aider à exclure l'évolution mais, lors d'un examen unique, les nouvelles anomalies ne sont pas détectées chez environ 25 % des patients atteints de CIP. Une radiographie ordinaire du thorax et une TDM du thorax permettent également d'évaluer d'autres étiologies pour les symptômes pulmonaires. Même si une bronchoscopie avec LBA peut être utilisée pour identifier une infection ou une infiltration maligne, elle ne permet pas de confirmer la présence d'une CIP.

Discussion

Les ICI (inhibiteurs des points de contrôle immunitaire) ciblant l'axe récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1, programmed cell death protein-1)/PD-L1 ou l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4) sont approuvés pour différentes tumeurs et sont largement utilisés pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ces anticorps monoclonaux empêchent les cellules tumorales de détourner les voies inhibitrices de l'activation des lymphocytes T pour échapper à la destruction du système immunitaire.^[1] Même si « lâcher la bride » à l'activation des lymphocytes T peut entraîner une réponse antitumorale vigoureuse, cela peut également induire l'apparition d'imAE.^[1] La pneumonite, définie comme une « inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire », est l'un des imAE les plus préoccupants.^[2] La pneumonite survient chez environ 3 à 5 % des patients traités par un inhibiteur de PD-1/PD-L1^[3-6] et < 1 % des patients traités par un inhibiteur de CTLA-4.^[2]

Certaines données associent les inhibiteurs de PD-1 à un risque de CIP plus élevé que les inhibiteurs de PD-L1,^[6] mais la portée des conclusions est limitée par le manque d'essais cliniques de comparaison directe entre PD-1 et PD-L1. Khunger et son équipe ont effectué une méta-analyse de 19 essais cliniques qui évaluaient les inhibiteurs de PD-1 (n = 3 232) ou les inhibiteurs de PD-L1 (n = 1 609) chez des patients atteints de CBNPC.^[6] Dans l'analyse, l'incidence de la CIP tous grades confondus était significativement plus élevée dans la cohorte PD-1 que dans la cohorte PD-L1 (3,6 % contre 1,3 %, respectivement ; P = 0,001).^[6] Ils ont également observé une incidence significativement plus élevée de pneumonite de grade 3/4 avec les inhibiteurs de PD-1 comparés aux inhibiteurs de PD-L1 (1,1 % contre 0,4 %, respectivement ; P = 0,02).^[6] Des méta-analyses ont mis en évidence une incidence plus élevée de la CIP chez les patients atteints de CBNPC que chez les patients souffrant d'autres types de tumeurs^[6,7], de même qu'avec un traitement combiné avec des ICI par rapport à une monothérapie.^[3,7-9] L'élargissement de l'utilisation des ICI impose aux professionnels de santé de rester vigilants pour la CIP et d'autres imAE chez les patients atteints de cancer. Même si les schémas thérapeutiques ciblant CTLA-4 ne sont pas autorisés ni recommandés pour le CBNPC, l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, est approuvé en monothérapie pour traiter certains types de mélanomes et en association avec le nivolumab pour le carcinome à cellules rénales et le cancer colorectal. L'approche recommandée pour la prise en charge de la CIP est identique à celle de l'ensemble des autres schémas thérapeutiques avec des ICI.^[10]

Apparition médiane de la CIP 2 à 8 mois après l'instauration d'un traitement par ICI.^[3,9,11-13] L'apparition varie toutefois considérablement, avec des signalements de CIP apparaissant de quelques jours à 2 ans après la première dose^[3,9,14] ou même après l'arrêt des ICI.

^[10] Les symptômes de la CIP ne sont pas spécifiques et sont variables.^[2,14] La dyspnée et la toux sont courantes et affectent 20 à 50 % des patients.^[3,15] Les patients présentent plus rarement de la fièvre ou une douleur thoracique.^[3,9] D'autres peuvent souffrir d'un essoufflement nouveau ou d'une aggravation de celui-ci, de crépitations entendues à l'auscultation pulmonaire^[14] ou d'une hypoxie qui évolue rapidement.^[11] Alors que la CIP est généralement bénigne, une analyse des imAE de la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé a montré qu'environ 15 % des cas de CIP étaient mortels.^[16] Ce taux est nettement plus élevé que le taux d'incidence de 1 à 3 % de la CIP sévère ou potentiellement mortelle dans des essais cliniques de phase 3, dans lesquels les patients sont étroitement surveillés,^[13] ce qui souligne l'importance d'une identification et d'une prise en charge précoces. Le diagnostic de la CIP repose sur l'association d'une suspicion clinique et des résultats d'examen d'imagerie et d'analyse effectués pour exclure d'autres causes de lésions pulmonaires.^[2] Le diagnostic différentiel comprend les infections virales ou bactériennes ; l'infiltration maligne ; l'embolie pulmonaire et d'autres maladies induites par les ICI comportant des symptômes respiratoires telles que la myasthénie grave, la myocardite ou la réactivation de la tuberculose.^[14,17] La pneumocystose doit être envisagée chez un patient pour lequel on a récemment réduit progressivement les stéroïdes à haute dose administrés pour une autre maladie.^[14]

Outre un examen clinique et une étude des antécédents du patient rigoureux, le diagnostic de la CIP doit comprendre une TDM thoracique à haute résolution avec produit de contraste.^[1,10] Une radiographie thoracique, qui ne permet pas de détecter les signes de CIP chez un quart des patients, présente un intérêt limité.^[3,9] Dans le cas des patients symptomatiques avec des preuves radiographiques de CIP, les directives du NCCN/de l'ASCO sur la prise en charge des imAE recommandent une consultation pulmonaire.^[10] Les cliniciens doivent envisager un prélèvement nasal pour rechercher des pathogènes viraux ; des cultures d'expectorations, de sang et d'urine ainsi qu'un tableau clinique respiratoire pour les personnes immunodéprimées afin d'exclure l'infection.^[10] Chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères, une bronchoscopie avec LBA peut faciliter l'identification d'une infection sous-jacente ou d'une infiltration maligne.^[10,18] Une biopsie transbronchique ne permet pas de diagnostiquer la CIP et est inutile lorsque des observations cliniques étayent un diagnostic de CIP,^[2] mais elle peut être utile si le diagnostic est ambigu.^[14]

CAS 1 : suite

Le médecin urgentiste interroge l'oncologue de Ken et prescrit une TDM thoracique. Les résultats révèlent des condensations parenchymateuses bilatérales multifocales dans le lobe supérieur droit près de la tumeur primaire et dans le lobe inférieur droit, un épaississement interstitiel, des opacités en verre dépoli (OVD) et des opacités réticulaires. Un épanchement pleural limité est également présent. L'image ne montre aucune preuve de maladie évolutive, d'embolie pulmonaire, ni de pneumonie. Les résultats des cultures d'expectorations, de sang et d'urine, le prélèvement nasal et le tableau clinique respiratoire sont négatifs pour les organismes infectieux.

Question 2 : Quel diagnostic les observations cliniques et de la TDM suggèrent-elles ?

Choix de réponses :

- CIP de grade 1
- CIP de grade 2
- CIP de grade ≥ 3
- Absence de CIP

Réponse correcte : CIP de grade 2. La présence des symptômes, associée aux résultats d'une TDM montrant que plus d'un lobe pulmonaire est touché, s'accorde avec le diagnostic de CIP de grade 2. Comme le patient ne présente pas d'évolution de la maladie et qu'il n'y a pas de preuves d'infection microbienne ni d'autres complications pulmonaires, la CIP est le diagnostic le plus probable.

Discussion

Généralement, le grade de la CIP est établi d'après la sévérité des symptômes et l'étendue de l'atteinte pulmonaire (**Tableau 1**).^[2,10] Dans une série de cas de 43 patients atteints de CIP, 40 % des cas étaient de grade 1, 33 % de grade 2, 23 % de grade 3, 2 % de grade 4 et 2 % de grade 5 (mortels).^[3] Environ un tiers des patients souffrant de CIP sont asymptomatiques au début de la maladie et la CIP est alors découverte fortuitement au cours d'un examen d'imagerie.^[3]

Aucune caractéristique radiographique unique n'est spécifique de la CIP, qui est associée à un large spectre de motifs d'imagerie.^[9] La littérature décrit 4 sous-types radiographiques de pneumonite couramment observés chez les patients atteints de CIP : pneumonie organisée cryptogénique (POC), pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), pneumonite d'hypersensibilité (PH) et pneumonie interstitielle aiguë (PIA)/syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA ; Figure 1).^[1,9] Les OVD, les opacités réticulaires et la condensation sont couramment détectés, ainsi que l'épaississement des septa interlobulaires et l'épanchement pleural.^[1,11,20] Les patients atteints de POC peuvent également présenter des nodules pulmonaires.^[1] La distribution des anomalies radiologiques dans la CIP est plus souvent focale ou multifocale que diffuse^[1,21] et la partie inférieure des poumons a une plus forte probabilité d'être touchée que la partie centrale ou supérieure des poumons.^[11,22]

Dans une analyse des motifs radiographiques de 20 cas de CIP, Nishino et son équipe ont classé 65 % d'entre eux comme une POC, 15 % comme une PINS, 10 % comme une PH et 10 % comme une PIA/un SDRA.^[11] Leur étude a démontré que le motif de POC était prédominant dans l'ensemble des types tumoraux^[11] tandis que d'autres études ont indiqué une prévalence supérieure du motif de POC chez les patients atteints d'un cancer du poumon, par rapport aux autres cancers.^[3,21] Des analyses des motifs radiographiques par grade de toxicité ont associé la PIA/SDRA avec le grade le plus élevé, suivie de la POC, de la PINS et de la PH (grades médians, 3, 2, 1 et 1, respectivement).^[11]

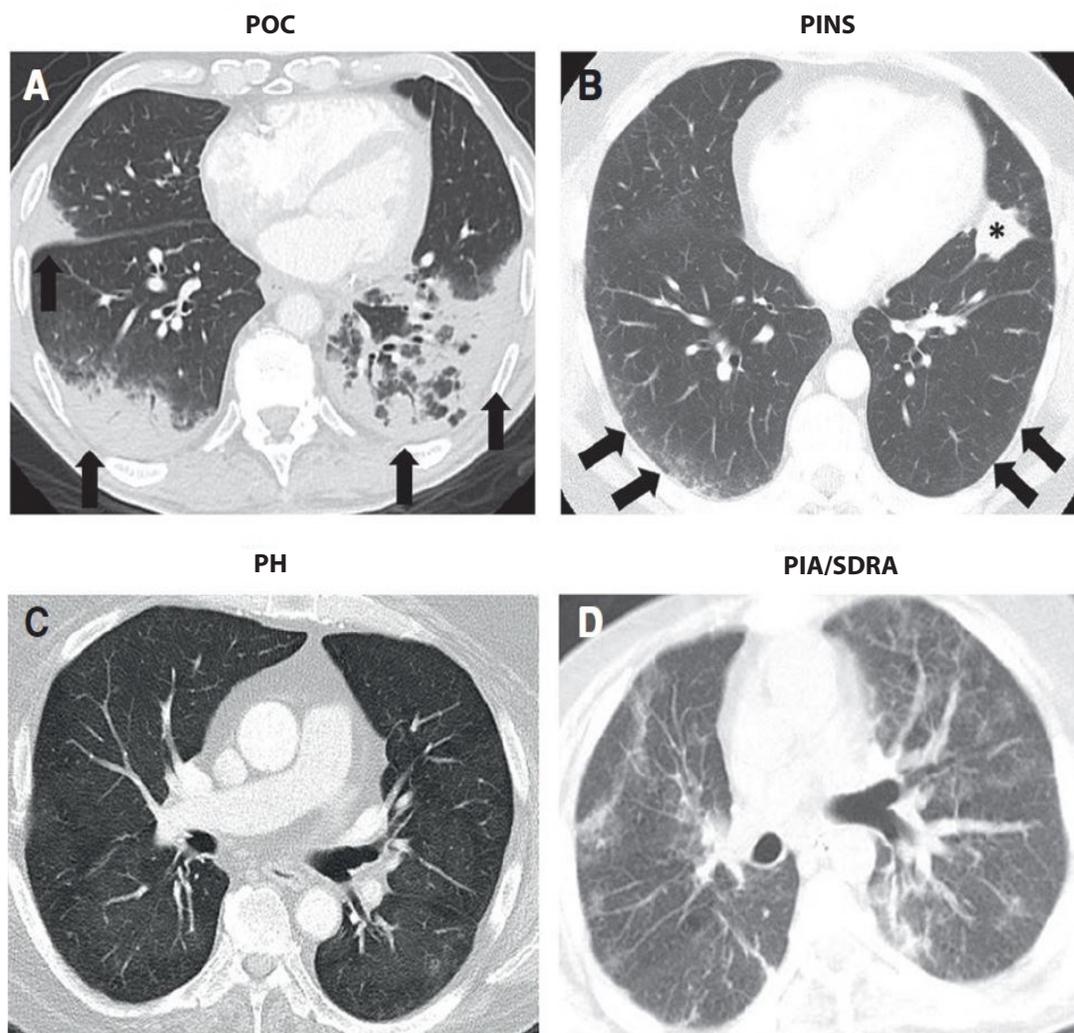
La radiographie peut détecter d'autres manifestations pulmonaires des ICI, y compris des réactions granulomateuses de type sarcoïdique telles que des opacités micronodulaires sous-pleurales, une lymphadénopathie hilare et un épanchement pleural.^[2] Il faut prendre soin de ne pas confondre des nodules pulmonaires ou des changements de type sarcoïdique avec une évolution tumorale.^[1,10]

Tableau 1. Détermination du grade de la pneumonite^[2,10]

Grade	Présentation clinique	Étendue de l'atteinte pulmonaire
Grade 1 (légère)	Asymptomatique	Limitée à 1 lobe du poumon ou < 25 % du parenchyme pulmonaire
Grade 2 (modérée)	Symptômes nouveaux ou aggravés, augmentation des besoins en oxygène, AVQ instrumentales limitées	Implique > 1 lobe du poumon ou 25 à 50 % du parenchyme pulmonaire
Grade 3 (sévère)	Symptômes sévères, hypoxie nouvelle ou aggravée, AVQ de base (soins personnels) limitées	Implique tous les lobes pulmonaires ou > 50 % du parenchyme pulmonaire
Grade 4 (potentiellement mortelle)	Symptômes sévères, hypoxie nouvelle ou aggravée, AVQ de base limitées, affection respiratoire potentiellement mortelle	Implique tous les lobes pulmonaires ou > 50 % du parenchyme pulmonaire

AVQ = activités de la vie quotidienne

Figure 1. Spectre des motifs radiographiques de la CIP^[19]



(A) motif caractéristique de pneumonie organisée cryptogénique, (B) motif caractéristique de pneumopathie interstitielle non spécifique, (C) motif caractéristique de pneumonite d'hypersensibilité et (D) motif caractéristique de pneumonie interstitielle aiguë/syndrôme de détresse respiratoire aiguë. Nishino et al. JCO Precis Oncol. 2017; 1-12. Reproduit avec autorisation. ©2017. American Society of Clinical Oncology (Société américaine d'oncologie clinique). Tous droits réservés.

CAS 1 : suite

Le médecin urgentiste conclut que Ken présente une CIP de grade 2 et lui prescrit de la prednisone à 1 mg/kg/jour (80 mg/j) par voie orale. Lorsqu'il sort de l'hôpital, il est recommandé à Ken de consulter son oncologue dans les 3 prochains jours pour recevoir des instructions sur ses soins de suivi. Il est recommandé à Ken de retourner aux urgences ce soir si ses symptômes s'aggravent et d'avertir l'oncologue immédiatement s'il développe de nouveaux symptômes ou si ses symptômes s'aggravent avant son rendez-vous. Ken peut consulter son oncologue 2 jours plus tard. Lors de la consultation, ils envisagent la façon de prendre en charge sa CIP et son cancer.

Question 3 : Parmi les propositions suivantes, laquelle constituerait la meilleure approche pour le schéma thérapeutique de Ken à base de corticostéroïdes ?

Choix de réponses :

- Dès que les symptômes de la CIP commencent à s'atténuer, réduire progressivement la prednisone sur 3 à 4 semaines
- Interrompre la prednisone si une TDM de suivi après 8 semaines ne montre pas de signe de pneumonite
- Une fois que la pneumonite a diminué jusqu'au grade 1 ou moins, réduire progressivement la prednisone sur 4 à 6 semaines
- Augmenter la prednisone à 2 mg/kg/jour au début de la semaine 2 et commencer à la réduire progressivement après 4 semaines

Réponse correcte : Une fois que la pneumonite diminue jusqu'au grade 1 ou inférieur, réduire progressivement la prednisone sur 4 à 6 semaines. Selon les directives du NCCN/de l'ASCO, le traitement approprié pour une CIP de grade 2 est de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone/méthylprednisone à poursuivre jusqu'à ce que les symptômes diminuent jusqu'au grade 1 ou inférieur, puis à réduire progressivement en 4 à 6 semaines. Les symptômes doivent commencer à s'atténuer dans les 48 à 72 heures après le début du traitement par corticostéroïdes, mais il faut généralement 2 à 8 semaines pour que la CIP de grade 2 diminue jusqu'au grade 1 ou inférieur. C'est pourquoi il ne serait pas approprié de réduire la posologie dès que les symptômes s'atténuent. Pour réduire le risque d'insuffisance surrénale, un traitement par corticostéroïdes à haute dose ne doit pas être interrompu brutalement, même si la pneumonite a complètement disparu. La dose de prednisone ne doit pas être systématiquement augmentée lors de la semaine 2. Si le patient ne présente pas d'amélioration clinique dans les 48 à 72 heures ou s'il y a des signes d'aggravation de la CIP lors de la semaine 2, le patient doit être pris en charge conformément aux directives relatives à la CIP de grade 3.

Discussion

Des essais prospectifs restent à effectuer pour déterminer la prise en charge optimale de la CIP.^[13] Les directives sont basées essentiellement sur l'expertise clinique et les rapports de cas.^[9,13] La CIP de grade 2 est généralement traitée en ambulatoire.^[23] Les directives du NCCN/de l'ASCO recommandent d'instaurer un traitement par prednisone/méthylprednisone à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour et de suspendre le traitement par ICI jusqu'à la résolution de la CIP à \leq grade 1 et l'arrêt des stéroïdes.^[2,10] Des antibiotiques empiriques peuvent être prescrits si une infection n'a pas été exclue. Comme la CIP peut progresser rapidement, une surveillance étroite est essentielle. Tous les 3 à 7 jours, une anamnèse et un examen clinique doivent être effectués, notamment à l'aide de mesures par oxymétrie de pouls au repos et en déplacement.^[10] Une TDM doit être effectuée à nouveau 3 à 4 semaines après l'instauration du traitement par corticostéroïdes.^[10] Certains experts recommandent un suivi clinique et radiographique plus fréquent, avec une surveillance et des examens d'imagerie effectués dans les 1 à 3 jours qui suivent l'instauration du traitement par corticostéroïdes.^[9,24]

Les patients doivent poursuivre le traitement par corticostéroïdes jusqu'à ce que la CIP se résolve à \leq grade 1, ce qui nécessite généralement 2 à 8 semaines.^[9] De 70 à 80 % des patients atteints de CIP répondent au traitement par corticostéroïdes.^[13] Les patients dont les symptômes ne présentent pas d'amélioration dans les 48 à 72 heures après l'instauration du traitement par corticostéroïdes sont considérés comme réfractaires aux stéroïdes.^[13] Ils doivent alors être pris en charge comme des patients atteints de CIP de grade 3.^[1,3] Une fois la CIP résolue, la prednisone est diminuée progressivement de 5 à 10 mg par semaine au cours des 4 à 6 semaines suivantes.^[1] Une utilisation prolongée des corticostéroïdes augmente le risque d'infections opportunistes et les directives du NCCN/ de l'ASCO recommandent d'envisager une prophylaxie pour minimiser le risque d'infections microbiennes et d'autres événements indésirables (**Tableau 2**).^[10] Parmi les autres risques posés par l'utilisation à long terme des corticostéroïdes figurent les caractéristiques cushingoïdes, le glaucome, le muguet, l'anxiété, l'insomnie et la faiblesse musculaire proximale invalidante.^[24]

Tableau 2. Considérations prophylactiques associées à une utilisation prolongée des corticostéroïdes^[10,23,]

Risque	Prophylaxie/recommandations	Quand l'envisager
Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Triméthoprime-sulfaméthoxazole, atovaquone ou pentamidine	Patients sous \geq 20 mg/jour d'équivalent prednisone pendant \geq 4 semaines
Pneumonie à <i>Aspergillus fumigatus</i> ou autres infections fongiques	Fluconazole	Patients sous \geq 20 mg/jour d'équivalent prednisone pendant \geq 6 semaines
Réactivation du zona	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir, selon les directives institutionnelles	Patients séropositifs
Hyperglycémie	Surveillance de la glycémie	Tous les patients avec un usage prolongé de corticostéroïdes
Gastrite	IPP ou antagoniste des récepteurs H2	Patients présentant un risque plus élevé (p. ex. traitement concomitant par AINS ou anticoagulant)
Ostéoporose	Supplémentation en calcium et en vitamine D	Tous les patients avec un usage prolongé de corticostéroïdes

Récepteur H2 = récepteur à l'histamine de type 2 ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons.

Diminuer progressivement la prednisone est essentiel pour réduire le risque de récurrence de la pneumonite et empêcher l'insuffisance surrénale.^[23,25] La littérature comporte plusieurs cas de patients dont les symptômes se sont aggravés pendant la diminution progressive des corticostéroïdes ou ont connu une poussée après leur interruption.^[19] Même si une insuffisance surrénale est plus probable avec des doses plus élevées de corticostéroïdes et/ou une utilisation plus longue, elle peut se développer avec des doses faibles ou des durées courtes de traitement par stéroïdes.^[25] On ignore l'incidence de l'insuffisance surrénale chez les patients traités pour un imAE. Toutefois, une méta-analyse de 74 études (N = 3 753) portant sur l'utilisation des corticostéroïdes chez des patients atteints de diverses maladies, y compris le cancer, a révélé que près de la moitié des patients développaient une insuffisance surrénale après l'interruption des corticostéroïdes par voie orale.^[25] Dans un sous-groupe de patients qui recevaient des corticostéroïdes à haute dose (équivalent prednisone > 20 mg/jour) pendant < 1 mois, près de 40 % présentaient une insuffisance surrénale 4 semaines après l'interruption.^[25] Les symptômes d'insuffisance surrénale, qui peuvent persister pendant plusieurs mois, comprennent la fatigue, la gêne abdominale et la faiblesse musculaire.^[23,25]

Dans la plupart des cas, les patients atteints de pneumonite de grade 2 peuvent reprendre le même ICI une fois la pneumonie résolue et après l'arrêt des corticostéroïdes.^[10] Les patients qui reprennent une immunothérapie doivent être étroitement surveillés afin de déceler les signes de récurrence éventuelle de la pneumonite.^[10]

CAS 1 : suite

Les symptômes de Ken présentent déjà une amélioration après 2 jours de traitement par des stéroïdes. L'oncologue recommande à Ken de poursuivre le traitement par prednisone que lui a prescrit le médecin urgentiste et de revenir le voir 3 jours plus tard. Il explique que Ken devra prendre des corticostéroïdes pendant plusieurs semaines et que ceux-ci seront ensuite réduits progressivement sur 4 à 6 semaines. Pendant cette période, il ne pourra pas prendre de durvalumab. L'oncologue de Ken prescrit également des antibiotiques empiriques. Ken dit qu'il a effectué des recherches sur Internet à propos de la pneumonite et des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Il a lu que les stéroïdes étaient des immunosuppresseurs utilisés pour « atténuer la réaction immunitaire » aux ICI et il a peur que, pour cette raison, le traitement cesse de fonctionner.

Question 4 : Selon les données, quel impact des corticostéroïdes utilisés à haute dose (pour traiter un imAE) auront-ils sur l'efficacité du traitement de Ken par ICI ?

Choix de réponses :

- Les données sont limitées et suggèrent que l'utilisation des stéroïdes n'aura pas d'incidence sur l'efficacité
- Les données sont limitées mais indiquent une réduction significative de la survie globale (SG) mais pas de la survie sans progression (SSP)
- Ils provoqueront une réduction significative de la SSP mais pas de la SG
- Ils semblent augmenter l'efficacité antitumorale

Réponse correcte : Les données sont limitées et suggèrent que l'utilisation des stéroïdes n'aura pas d'incidence sur l'efficacité. Aucune étude prospective n'a examiné la relation entre l'utilisation des corticostéroïdes et l'efficacité des ICI et le débat reste ouvert. Plusieurs analyses rétrospectives et un examen systématique n'ont pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur (généralement pour traiter les imAE) et les résultats obtenus avec un traitement par ICI. À l'inverse, une étude rétrospective récente menée chez des patients atteints de CBNPC a mis en évidence une SSP et une SG plus longues avec une utilisation des stéroïdes > 28 jours après la première dose d'ICI par rapport à l'absence d'utilisation des stéroïdes. La même étude et une deuxième étude récente ont conclu que l'utilisation des stéroïdes au cours des 4 premières semaines après l'instauration du traitement par ICI était associée à un mauvais pronostic.

Discussion

Chez les patients souffrant d'un imAE, les corticoïdes sont administrés pour contrebalancer l'activation des lymphocytes provoquée par l'ICI, ce qui conduit à se demander si l'utilisation des stéroïdes compromet l'efficacité de l'ICI.^[32] Des preuves limitées indiquent que la période d'utilisation des corticoïdes par rapport à l'instauration du traitement par ICI pourrait jouer un rôle.^[27] Des données suggèrent que l'utilisation des corticostéroïdes juste après ou peu après l'administration de la première dose d'ICI pourrait inhiber la réponse à l'immunothérapie,^[27,31] tandis qu'une utilisation plus tardive des corticostéroïdes -- généralement pour un imAE -- ne semble pas supprimer la réponse (**Tableau 3**).^[27-30] Quatre études rétrospectives relativement importantes ont examiné l'efficacité des ICI chez des patients atteints de mélanome ou de CBNPC traités par des corticostéroïdes pour un imAE.^[27-30] Dans 3 études, les patients avaient utilisé des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et, dans la quatrième étude, les patients avaient reçu de l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4. Les 4 études n'ont montré aucune différence au niveau des résultats d'efficacité évalués entre les patients qui utilisaient des corticostéroïdes pour traiter un imAE et ceux qui n'utilisaient pas de stéroïdes (**Tableau 3**).^[27-30] Les conclusions provenant d'études publiées portant sur l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et des ICI sont limitées par le manque d'informations concernant les types et les doses de corticostéroïdes utilisés.^[31] De plus, les résultats peuvent ne pas être généralisables à l'ensemble des cancers ou des ICI.

Trois études rétrospectives publiées récemment ont montré conjointement que des patients atteints de CBNPC sous corticostéroïdes à haute dose (≥ 10 mg d'équivalent prednisonne par jour) juste avant la première dose d'ICI ou au cours des 4 premières semaines après le début du traitement par un ICI présentaient un contrôle de la maladie, une SSP et une SG moins bons que les patients qui n'utilisaient pas de corticostéroïdes (**Tableau 3**).^[27,33,34] Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces découvertes, mais de nouvelles recherches seront nécessaires.^[27] Les résultats sont particulièrement pertinents pour les patients atteints de CBNPC, qui ont souvent besoin de corticostéroïdes pour traiter des maladies respiratoires comorbides telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou pour prendre en charge des métastases cérébrales symptomatiques, de la fatigue ou une perte d'appétit.^[33,34] De même, une pneumonite peut apparaître dans les quelques jours ou semaines suivant l'instauration du traitement par un ICI.^[27] Même si les patients doivent être informés des bénéfices et des risques d'un traitement par corticostéroïdes, il faut rassurer la plupart d'entre eux sur le fait que l'utilisation des corticostéroïdes pour une pneumonite ne compromettra probablement pas leur réponse à l'immunothérapie. Les patients atteints de CIP légère à modérée doivent comprendre que la poursuite du traitement par corticostéroïdes n'est pas une option et que les risques associés à un traitement par corticostéroïdes trop court ou à un arrêt brutal sont trop importants pour être ignorés.

Tableau 3. Études rétrospectives examinant la relation entre l'utilisation des corticostéroïdes et l'efficacité des ICI^[27]

Étude (données)	Cancer	ICI	Calendrier d'introduction de l'IST par rapport à l'instauration du traitement par ICI	Conclusions
Arbour 2018 (vie réelle)	CBNPC	PD-1/PD-L1	IST à l'entrée dans l'étude (n = 90) Absence d'IST/IST à faible dose (550)	Détérioration de la SSP ($P = 0,03$) et de la SG ($P < 0,001$) avec l'IST à l'entrée dans l'étude par rapport à l'absence d'IST/IST à faible dose
Fucà 2019 (vie réelle)	CBNPC	Essentiellement PD-1/PD-L1	IST précoce (n = 35)* Témoins (n = 116)†	Détérioration du TCM ($P = 0,006$), de la SSP ($P = 0,003$) et de la SG ($P < 0,001$) dans la cohorte avec traitement précoce
Horvat 2015 (vie réelle)	Mélanome	Ipilimumab (CTLA-4)	IST pour imAE (n = 103) Absence d'IST (n = 195)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG ou le TTF
Leighl 2015 (essai clinique)	CBNPC	Pembrolizumab (PD-1)	IST pour imAE (n = 30)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG, le TCM, la SSP ou la SG
Scott 2018 (vie réelle)	CBNPC	Nivolumab (PD-1)	IST précoce (≤ 30 jours ; n = 25) Absence d'IST (n = 144)	Détérioration de la SG ($P = 0,006$) et nombre de cycles d'ICI réduit ($P = 0,002$) dans la cohorte avec un traitement précoce par rapport à la cohorte sans IST
Weber et al. (essai clinique)	Mélanome	Nivolumab (PD-1)	IST pour imAE (n = 114) Absence d'IST (n = 462)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG

TCM = taux de contrôle de la maladie ; ICI = inhibiteur des points de contrôle immunitaire ; imAE = événement indésirable immuno-médié (immune-mediated adverse event) ; IST = traitement immunosuppresseur (immunosuppressive therapy) ; CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules ; TRG = taux de réponse globale ; SG = survie globale ; PD-1 = récepteur-1 de mort cellulaire programmée (programmed cell death protein 1) ; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée 1 (programmed death-ligand 1) ; SSP = survie sans progression ; TTF = temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement (time to treatment failure).

*La cohorte avec exposition précoce à un IST comprenait 19 patients sous IST à l'entrée dans l'étude et 16 patients ayant débuté un IST dans les 28 jours suivant l'instauration du traitement par ICI (4/16 pour un imAE).

†La cohorte témoin comprenait 48 patients sous traitement par corticostéroïdes > 28 jours après l'instauration d'un traitement par ICI et 68 patients sans traitement par corticostéroïdes.

CAS 1 : conclusion

L'oncologue de Ken lui explique à quel point il est important pour lui de prendre la prednisone puis de la diminuer progressivement en respectant sa prescription et lui indique que les données ne sont pas parfaitement claires sur la façon dont les corticostéroïdes affectent les résultats du traitement par ICI, mais que plusieurs études suggèrent que cela n'aura pas d'influence négative sur la réponse de Ken au traitement. Une semaine plus tard, les symptômes de Ken ont disparu. Il a comme consigne de diminuer progressivement la prednisone de 10 mg/semaine au cours des 5 semaines suivantes. Pendant ce temps-là, il doit surveiller attentivement les signes de récurrence ou d'insuffisance surrénale. Il réduit progressivement la prednisone sans incident et une TDM réalisée après la fin de la diminution progressive des stéroïdes confirme que sa pneumonite a disparu et qu'il ne reste aucun signe de la maladie.

CAS 2 : antécédents du patient

Kate est une ancienne fumeuse de 71 ans avec des antécédents de tabagisme de 30 paquets par an. Elle utilise occasionnellement un bronchodilatateur pour une BPCO et prend de l'atorvastatine pour une hypercholestérolémie légère. Il y a deux mois, elle est allée consulter son généraliste en se plaignant de fatigue, de toux sèche et de dyspnée depuis plus de 8 semaines. Son généraliste a diagnostiqué une exacerbation de sa BPCO et lui a prescrit de l'azithromycine et de la prednisone. Ses symptômes se sont légèrement améliorés mais n'ont pas disparu. Son généraliste a prescrit une radiographie thoracique qui a révélé une masse dans le lobe supérieur droit. Selon une TDM thoracique de suivi, la masse mesurait 7,2 cm. La TDM a également révélé des nodules pulmonaires bilatéraux ainsi qu'une lymphadénopathie médiastinale et hilare. Le généraliste a adressé Kate à un pneumologue, qui a prescrit une tomographie par émission de positons ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique du cerveau. Les examens supplémentaires d'imagerie ont confirmé les résultats de la TDM mais n'ont pas mis en évidence de dissémination métastatique. Une ponction transbronchique à l'aiguille fine a indiqué un adénocarcinome, une négativité à CK20, une positivité à CK7, une positivité à TTF1 ainsi qu'une mutation du gène KRAS. Son score de proportion tumorale (TPS) pour PD-L1 était de 10 %. Elle consulte alors un oncologue qui diagnostique un CBNPC de stade IVa. Il recommande une combinaison de chimiothérapie et de pembrolizumab, un inhibiteur de PD-1. L'oncologue parle à Kate de données d'essais réalisés sur la sécurité et l'efficacité du schéma thérapeutique et mentionne que certains éléments de preuves suggèrent que les fumeurs anciens et actuels et les patients souffrant de BPCO pourraient même tirer un avantage clinique plus important des ICI.

Question 5 : Parmi les propositions suivantes, quel comportement devrait adopter l'oncologue lorsqu'il explique à Kate les risques d'une pneumonite induite par le pembrolizumab ?

Choix de réponses :

- Lui dire d'avertir l'équipe soignante d'oncologie si une toux apparaît et persiste pendant plus de 2 semaines
- Lui donner une carte de portefeuille qui indique qu'elle prend du pembrolizumab et dresse la liste de ses effets indésirables potentiels
- Lui conseiller d'éviter toutes les vaccinations pendant son traitement par pembrolizumab
- Lui dire qu'elle doit rester attentive aux symptômes d'imAE jusqu'à 3 mois après l'arrêt du pembrolizumab

Réponse correcte : Lui donner une carte de portefeuille qui indique qu'elle prend du pembrolizumab et dresse la liste de ses effets indésirables potentiels. Comme de plus en plus de patients utilisent des ICI et peuvent être amenés à demander des soins à un clinicien non oncologue pour un imAE, les directives du NCCN/de l'ASCO recommandent aux oncologues de fournir à leurs patients une carte de portefeuille qui indique leur ICI, les imAE potentiels et qui comporte également les coordonnées de l'équipe soignante d'oncologie. Les patients doivent être avertis de prévenir l'équipe soignante d'oncologie dès l'apparition de tout nouveau symptôme, y compris une toux. Certaines vaccinations sont autorisées pendant un traitement par ICI, mais d'autres peuvent être dangereuses, c'est pourquoi il faut demander aux patients d'appeler l'équipe soignante d'oncologie avant de recevoir n'importe quel vaccin. Les patients doivent surveiller les symptômes d'imAE pendant au moins 1 an après l'arrêt d'un ICI.

Discussion

Avant qu'un patient ne débute une immunothérapie, les prestataires de soins de santé (PS) doivent suivre au préalable plusieurs étapes pour réduire le risque de complications. Il est important de répertorier tout antécédent de maladie auto-immune et toutes les affections comorbides connues pour affecter les systèmes organiques qui sont des sites courants des imAE.^[10] Le PS doit posséder la liste complète de tous les médicaments prescrits, des médicaments en vente libre et des suppléments naturels que le patient utilise. Il doit également demander au patient de l'avertir rapidement de tout changement. Même s'il est utile de conseiller les patients sur les risques d'imAE courants, y compris la pneumonite, et sur leur manifestation, il existe un si grand nombre d'événements indésirables potentiels - dont certains sont extrêmement rares - qu'il n'est pas possible ni prudent de les envisager tous. Il est donc important d'inciter les patients à rapporter immédiatement tout nouveau signe ou symptôme, et pas seulement ceux qui ont été abordés.^[10] La présentation des imAE varie considérablement et tout changement observable peut être important. Disposer d'une équipe pluridisciplinaire qui comprend des pneumologues, des radiologues et des experts des maladies infectieuses peut accélérer le diagnostic et permettre une meilleure prise en charge de la CIP.^[35-37]

Les patients plus âgés et les patients ayant des antécédents de lésion pulmonaire (p. ex. fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle ou BPCO) semblent présenter un risque plus élevé de CIP.^[3,17,38,39] Les éléments de preuves concernant la relation entre la CIP et les facteurs de risques tels que le sexe, les antécédents de tabagisme, l'origine ethnique, l'histologie ou une radiothérapie thoracique (RTT) antérieure ne sont pas clairs.^[38-40] Même si les patients ayant subi une RTT récente n'ont pas été inclus dans de nombreux essais d'ICI,^[41] l'essai PACIFIC de phase 3 a montré que l'administration de durvalumab aux patients atteints de CBNPC dans les 1 à 42 jours après une radiochimiothérapie n'augmentait pas le risque de pneumonite de grade 3/4 par rapport au placebo (1,9 % contre 1,7 %, respectivement ; valeur *P* non fournie).^[42] Cependant, plusieurs études ont montré que l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pendant ou après le traitement par un inhibiteur de PD-1/PD-L1 augmentait le risque de toxicité pulmonaire.^[19,43] Les patients qui développent un imAE présentent un risque de toxicités immuno-médiées supplémentaires. Une étude a montré que plus de 50 % des patients qui avaient développé une CIP avaient subi un imAE affectant un autre système organique à un moment du traitement.^[3,24]

Pour améliorer la communication entre les patients et les PS moins familiers avec le traitement par ICI, il faut donner aux patients une carte à conserver dans leur portefeuille qui indique l'ICI qu'ils prennent, les imAE potentiels et les coordonnées de l'équipe d'oncologie.^[10] Les patients peuvent prendre en photo leur carte de portefeuille sur leur téléphone portable par sécurité. De nombreuses organisations d'oncologie et sites Internet de produits proposent des cartes de portefeuille téléchargeables pour les patients sous immunothérapie. Comme la CIP peut survenir après l'arrêt du traitement par ICI, les patients doivent surveiller leurs symptômes pendant au moins un an et continuer à avertir les PS du traitement par ICI qu'ils ont pris.^[10]

CAS 2 : suite

Kate et son oncologue choisissent un schéma thérapeutique triple constitué de carboplatine, de pémétréxed et de pembrolizumab, un anticorps dirigé contre PD-1. Avant de débiter le traitement, son pneumologue effectue une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) comprenant une spirométrie et la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, diffusing capacity of carbon monoxide), qui confirme une BPCO légère. Le pneumologue recommande à Kate de commencer un programme de réadaptation pulmonaire afin d'améliorer sa fonction pulmonaire. Peu après, Kate commence les perfusions de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Les examens d'imagerie après 2 cycles montrent une réponse partielle, qui s'accroît après 2 cycles supplémentaires. Elle ne présente pas d'événements indésirables significatifs et sa tolérance à l'effort s'améliore. Kate poursuit son traitement d'entretien par pémétréxed et pembrolizumab. Une TDM après le troisième cycle de traitement d'entretien montre que la maladie est sous contrôle, mais elle révèle également de nouvelles OVD focales et des infiltrats irréguliers dans le lobe inférieur gauche de son poumon. Elle ne présente pas de nouveaux symptômes pulmonaires, mais elle a quelques zones de peau sèche. Ses résultats d'oxymétrie de pouls sont identiques. L'oncologue de Kate se consulte avec le pneumologue à propos des changements visibles sur la TDM et ils s'accordent sur la possibilité que Kate souffre d'une CIP de grade 1.

Question 6 : Parmi les propositions suivantes, laquelle est la plus appropriée à ce stade ?

Choix de réponses :

- Poursuivre le schéma thérapeutique actuel, effectuer une surveillance clinique et repasser une TDM thoracique dans 3 semaines
- Réduire la dose de pembrolizumab de 50 % et repasser une TDM thoracique dans 4 semaines
- Débuter des corticostéroïdes par voie orale et suspendre le pembrolizumab jusqu'à ce qu'une TDM montre une amélioration
- Poursuivre le schéma thérapeutique actuel et débiter des corticostéroïdes par voie orale

Réponse correcte : Poursuivre le schéma thérapeutique actuel, effectuer une surveillance clinique et repasser une TDM thoracique dans 3 semaines. Parmi ces 4 choix, poursuivre le schéma thérapeutique actuel, effectuer une surveillance clinique de la patiente toutes les 1 à 2 semaines et repasser une TDM thoracique au bout de 3 semaines est la meilleure option et s'accorde avec les directives du NCCN/de l'ASCO. La dose d'ICI ne semble pas être corrélée avec les imAE et une diminution de la dose n'est pas recommandée. Les corticostéroïdes ne sont pas nécessaires pour les patients asymptomatiques atteints d'une CIP de grade 1.

Discussion

Le diagnostic de la CIP est particulièrement complexe chez les patients ayant déjà eu des lésions ou des maladies pulmonaires^[24]; impliquer des experts en oncologie, pneumologie et radiologie peut faciliter la détection de la CIP.^[44] Dans le cas des patients présentant une CIP asymptomatique de grade 1 (généralement identifiée fortuitement au cours d'examens radiographiques), les directives pratiques du NCCN/de l'ASCO et de la Société européenne d'oncologie médicale conseillent aux oncologues de suspendre le traitement par ICI jusqu'à ce que le patient présente une amélioration radiographique.^[10,15]

En supposant que le patient ne présente pas de preuves cliniques de CIP, il est également possible de poursuivre le traitement par ICI sous surveillance.^[1,10] Le patient doit être informé des bénéfices et des risques de la poursuite du traitement par ICI et doit être impliqué dans le processus de prise de décision. Un traitement par corticostéroïdes n'est pas recommandé pour la CIP de grade 1.^[10] Cependant, tous les patients chez lesquels on suspecte une CIP doivent être surveillés étroitement.^[10]

Certains experts pensent que les preuves dont on dispose sont en faveur de la suspension de l'ICI dans la plupart des cas, jusqu'à la résolution de la CIP de grade 1.^[3,45] Naidoo et son équipe ont mené une analyse rétrospective sur 915 patients provenant de 2 institutions qui recevaient une monothérapie par ICI ou un inhibiteur de PD-1/PD-L1 associé à un inhibiteur anti-CTLA-4, dans laquelle 17 patients ont développé une CIP de grade 1.^[3] L'ICI a été interrompu pour 15 patients et 2 patients ont été traités à l'aide de corticostéroïdes par voie orale. Chez les 17 patients, la CIP de grade 1 a totalement disparu.^[3] Un examen clinique comprenant un test par oxymétrie de pouls au repos et en déplacement doit être effectué 1 à 2 semaines après le diagnostic de CIP. Lorsque les patients ne consultent pas chaque semaine, des contrôles téléphoniques sont utiles pour s'assurer que les symptômes ne se sont pas aggravés ou pour identifier les patients qu'il faut recevoir. Une TDM thoracique doit être effectuée à nouveau au bout de 3 à 4 semaines ou plus tôt si les patients développent des symptômes.^[10] Dans le cas des patients qui ont été soumis à une EFR avant l'instauration du traitement par un ICI, une spirométrie et une DLCO peuvent être réalisées à nouveau 3 à 4 semaines plus tard.^[2] Des données récentes suggèrent qu'une réduction de la DLCO $\geq 10\%$ par rapport à la valeur de référence laisse prévoir une CIP infraclinique mais cela n'a pas été confirmé.^[46] Dans le cas des patients poursuivant le traitement par ICI, certains experts recommandent d'effectuer une TDM avant chaque cycle et d'administrer l'ICI uniquement si les résultats ne révèlent pas d'aggravation de la CIP.^[24] Un patient ayant interrompu son traitement par ICI peut reprendre ce traitement une fois les infiltrats disparus. Les patients qui développent des symptômes doivent être traités par des stratégies pour une CIP de grade supérieur.^[10,24]

CAS 2 : suite

Kate et l'oncologue ont décidé tous les deux qu'elle devait continuer à prendre du pembrolizumab sous surveillance étroite. La nuit précédant son rendez-vous de suivi, ses symptômes s'aggravent. Lors de sa visite, elle souffre de toux sèche, d'essoufflement, de fatigue, de douleur thoracique et d'une fièvre de 37,8 °C. Son oxymétrie de pouls présente une saturation de 92 % dans l'air ambiant. Une TDM thoracique révèle de multiples condensations et des OVD dans les deux poumons, qui touchent plus de 50 % du parenchyme pulmonaire. L'oncologue suspecte une CIP de grade 3.

Question 7 : Outre l'interruption du pembrolizumab, quelle serait la meilleure approche pour prendre en charge la CIP de grade 3 de Kate ?

Choix de réponses :

- Administrer du cyclophosphamide par voie IV et des antibiotiques et effectuer une surveillance tous les 2 à 3 jours
- Administrer de la prednisone par voie orale et des antibiotiques et effectuer une surveillance tous les 2 à 3 jours
- Hospitaliser Kate et instaurer un traitement par immunoglobuline par voie IV (IgIV)
- Hospitaliser Kate et instaurer un traitement par méthylprednisolone par voie IV

Réponse correcte : Hospitaliser Kate et instaurer un traitement par méthylprednisolone par voie IV. La CIP de grade 3 peut devenir rapidement potentiellement mortelle et sa prise en charge nécessite une hospitalisation avec instauration rapide d'un traitement par méthylprednisolone par voie orale ou IV. Si Kate ne présente pas d'amélioration dans les 48 heures qui suivent l'instauration du traitement par méthylprednisolone, il faut envisager de l'infliximab, du mycophénolate mofétil (MMF) ou de l'IgIV. Des antibiotiques empiriques doivent être envisagés si l'infection n'a pas été exclue. Un traitement en ambulatoire pour la CIP de grade 3 n'est pas approprié, c'est pourquoi il ne conviendrait pas d'administrer de la cyclophosphamide par voie IV ou de la prednisone par voie orale sans hospitaliser Kate.

Discussion

La CIP de grade 3 et de grade 4 exige une interruption définitive de l'ICI et une hospitalisation immédiate pour la prise en charge des patients.^[2,10] Un bilan infectieux doit être effectué et un pneumologue doit être consulté pour faciliter la recherche d'autres causes potentielles ou d'autres facteurs de la maladie du patient (**Tableau 4**).^[10] Le pneumologue doit effectuer une bronchoscopie avec LBA ainsi qu'une biopsie transbronchique si nécessaire pour exclure l'infiltration maligne ou l'infection.^[2,10,24]

Tableau 4. Prise en charge des CIP sévères^[2,10]

Catégorie	Recommandations
Bilan infectieux	<ul style="list-style-type: none"> Prélèvement nasal pour rechercher des pathogènes viraux Cultures d'expectorations, de sang et d'urine
Consultations	<ul style="list-style-type: none"> Pulmonaire : EFR, bronchoscopie avec LBA, éventuellement biopsie transbronchique Maladie infectieuse
Traitement initial	<ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone par voie orale ou IV à 1-2 mg/kg/jour Évaluer la réponse dans les 48 heures Diminuer progressivement pendant ≥ 6 semaines
En l'absence d'amélioration clinique au bout de 48 heures de stéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab à 5 mg/kg par voie IV (répéter au bout de 14 jours si nécessaire) MMF 1 à 1,5 g deux fois par jour, à réduire progressivement en accord avec le service de pneumologie IgIV (2 g/kg au total administrés selon la notice) pendant 5 jours Cyclophosphamide^[1]
Autre	<ul style="list-style-type: none"> Envisager des antibiotiques empiriques si l'infection n'est pas exclue Arrêter définitivement l'ICI responsable

LBA = lavage bronchoalvéolaire ; ICI = inhibiteur des points de contrôle immunitaire ; IV = voie intraveineuse ; IgIV = immunoglobuline intraveineuse ; MMF = mycophénolate mofétil ; EFR = exploration fonctionnelle respiratoire ; PI = notice (package insert).

Le traitement par méthylprednisolone (1 à 2 mg/kg/jour) doit être instauré immédiatement et des antibiotiques empiriques peuvent être administrés si l'infection n'a pas été exclue.^[10] Si la CIP répond dans les 48 heures suivant l'instauration du traitement par méthylprednisolone, il faut mettre en place un programme pour réduire progressivement leur dose sur ≥ 6 semaines.^[10] Si la CIP ne s'améliore pas dans les 48 heures, le traitement immunosuppresseur doit être intensifié en ajoutant de l'infliximab par voie IV, du mycophénolate mofétil ou de l'IgIV.^[10] Les données d'innocuité pour ces immunosuppresseurs proviennent essentiellement d'études qui évaluaient l'administration répétée de ces immunosuppresseurs pour d'autres maladies.^[47] Tous augmentent le risque d'infection opportuniste^[48] et peuvent entraîner des réactions à la perfusion.^[49] Dans des essais cliniques sur l'infliximab, $< 1\%$ des patients ont présenté une réaction grave à la perfusion telle qu'une anaphylaxie, des convulsions, une éruption cutanée érythémateuse ou une hypotension.^[49] Cependant, le taux d'événements indésirables augmentait lors de la deuxième perfusion.^[49] Les données pour l'IgIV montrent que 88 % des patients ont subi des symptômes pseudo-grippaux dans l'heure ayant suivi la perfusion.^[47] Les autres événements susceptibles de se produire pendant ou peu après la perfusion d'IgIV comprennent les réactions dermatologiques, l'arythmie et l'hypotension. Administrer de l'IgIV après la méthylprednisolone peut atténuer le risque d'effets immédiats.^[47] Dans des essais cliniques portant sur le mycophénolate mofétil, environ 4 % des participants ont souffert d'une phlébite ou d'une thrombose dans les heures ayant suivi la perfusion.^[50]

Le traitement de la CIP grave ne réussit pas toujours.^[3,44] Dans une analyse rétrospective effectuée par Naidoo et son équipe, 10 patients ont développé une CIP de grade 3 et ont été traités par des corticostéroïdes ou un immunosuppresseur supplémentaire.^[3] Quatre cas ont été entièrement résolus, 2 se sont améliorés et 4 se sont aggravés.^[3] Le seul patient ayant développé une CIP de grade 4 a connu une résolution totale après un traitement IV par corticostéroïdes. Les patients dont le traitement par corticostéroïdes s'achève après la résolution de la CIP doivent être surveillés pour une récurrence qui se produit parfois sans reprise d'un traitement par ICI.^[19] Sensibiliser les médecins généralistes et d'autres PS hors des services d'oncologie à la CIP devrait permettre une détection plus précoce et une prise en charge plus rapide, ce qui réduirait les risques d'évolution ou de mortalité.

CAS 2 : suite

L'oncologue fait hospitaliser Kate pour qu'elle reçoive son traitement. Les résultats des cultures d'expectorations, des tests urinaires d'antigènes, d'un dosage du β -d-glucane et des tests d'anticorps viraux sont négatifs. Un pneumologue est consulté. Celui-ci recommande une bronchoscopie avec LBA, qui est négative pour l'infection ou l'infiltration pulmonaire maligne. Un traitement est instauré avec de la méthylprednisolone à 2 mg/kg/j. Après 48 heures, les symptômes de Kate commencent à s'atténuer. Une oxymétrie de pouls montre que sa saturation à l'air ambiant est revenue à sa valeur de référence et Kate n'a plus de fièvre. Au cours de la semaine suivante, ses symptômes de CIP disparaissent complètement et une TDM montre un retour à l'état de référence. Après sa sortie, son traitement par corticostéroïdes est réduit progressivement au cours des 6 semaines suivantes sans incident. Une TDM de suivi 2 mois plus tard est négative pour la pneumonite, mais elle montre une évolution de sa tumeur primaire.

Question 8 : Parmi les propositions suivantes, laquelle est la meilleure option pour la prise en charge de l'évolution de Kate ?

Choix de réponses :

- Instaurer un traitement par durvalumab
- Instaurer un traitement par ipilimumab
- Réadministrer du pembrolizumab
- Instaurer un traitement par docétaxel

Réponse correcte : Instaurer un traitement par docétaxel. Dans le cas des patients ayant subi un imAE de grade 3/4 avec un inhibiteur de PD-1, les directives du NCCN/de l'ASCO recommandent un arrêt définitif de l'agent responsable et conseillent de ne pas utiliser d'autres inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1. Par conséquent, Kate ne peut pas reprendre de pembrolizumab ni utiliser de durvalumab. L'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, n'est pas autorisé pour le CBNPC et ne constitue donc pas une option. Instaurer un traitement par docétaxel, avec ou sans ramucirumab, serait une option acceptable. Si elle est éligible, Kate pourrait également être recommandée pour un essai clinique.

Discussion

Si le traitement par ICI a été suspendu en raison d'une CIP de grade 1, les directives du NCCN/de l'ASCO recommandent de reprendre le même ICI après une amélioration prouvée par radiographie.^[10] Dans le cas d'une CIP de grade 2, les directives autorisent la reprise du même ICI une fois que la CIP s'est résolue à \leq grade 1 et que le patient a arrêté les stéroïdes.^[10] Si la CIP réapparaît chez les patients qui reprennent un traitement par ICI après la résolution réussie d'une CIP de grade 1/2, les directives recommandent un arrêt définitif de l'ICI.^[10] Dans le cas d'une CIP de grade 3/4 ou de tout imAE potentiellement mortel, réadministrer l'ICI est contre-indiqué et le patient ne doit pas recevoir d'autre ICI de la même classe.^[10] Comme les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont les seuls ICI approuvés pour le CBNPC, remplacer le traitement par un inhibiteur de CTLA-4 n'est pas une option pour les patients souffrant de cancer du poumon. En revanche, si un patient atteint d'un cancer pour lequel les inhibiteurs des deux classes sont autorisés développe un imAE sévère avec un inhibiteur de CTLA-4, son traitement peut être remplacé par un inhibiteur de PD-1/PD-L1 ou vice versa après la résolution de l'imAE. Par exemple, le traitement d'un patient atteint de mélanome ayant développé une CIP de grade 3/4 sous pembrolizumab, un inhibiteur de PD-1, pourrait être remplacé par de l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, après la résolution de la CIP.^[10]

Les preuves en faveur d'une nouvelle administration proviennent essentiellement d'études rétrospectives.^[51] Une étude rétrospective récente a été menée pour vérifier si les patients atteints de CBNPC qui avaient interrompu leur traitement par un inhibiteur de PD-1/PD-L1 pour prendre en charge un imAE grave avaient bénéficié de cette reprise du traitement par un inhibiteur de PD-1/PD-L1.^[51] Au total, 68 patients ont interrompu leur traitement en raison d'un imAE grave, 38 ont repris leur traitement après la résolution de l'imAE et 30 patients ont définitivement arrêté l'ICI. Dans la cohorte ayant repris le traitement, 48 % des patients n'ont pas subi d'autre imAE, 26 % ont souffert à nouveau de l'imAE initial et 10 % ont développé un nouvel imAE.^[51] Les imAE nouveaux/récurrents étaient plus fréquents chez les patients hospitalisés pour l'imAE initial. Dans la cohorte ayant repris le traitement, 60 % des imAE nouveaux/récurrents étaient de grade 1/2, 40 % étaient de grade 3/4, 65 % sont survenus dans les 90 jours ayant suivi la reprise du traitement et 85 % ont été pris en charge avec succès.^[51]

Parmi les patients ayant répondu au traitement initial par ICI, il n'y a pas eu de différence dans les résultats de survie entre les cohortes ayant repris le traitement ou l'ayant arrêté.^[52] Inversement, chez les patients qui n'avaient pas répondu au traitement initial par ICI, la survie était meilleure dans la cohorte ayant repris le traitement que dans la cohorte l'ayant arrêté.^[52] Selon les auteurs, les observations suggèrent que les patients ayant obtenu une réponse objective avant d'avoir besoin d'une interruption du traitement ou d'une hospitalisation due à un imAE ne devraient pas être retraités par l'ICI.^[52] Dans l'étude de Naidoo et son équipe, 12 patients atteints de CIP de grade 1/2 ont repris le traitement après la résolution complète de la pneumonite et 3 ont développé une récurrence de CIP de grade 1/2 lors de la reprise du traitement.^[3] Les données limitées suggèrent que la reprise du traitement est une option raisonnable pour les patients dont la CIP de faible grade a été entièrement résolue.

Cas 2 : conclusion

Administrer à nouveau un inhibiteur de PD-1/PD-L1 à Kate la mettrait en danger de récurrence de CIP, c'est pourquoi l'oncologue de Kate suggère une chimiothérapie par docétaxel. Il rappelle à Kate que la CIP pourrait malgré tout récidiver, même si elle n'utilise plus d'ICI et il lui demande de lui signaler rapidement tout changement de symptômes.

Références

1. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018;6:472-478.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol*. 2018;14:247-249.
3. 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;35:709-717.
4. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4:289-293. 4
5. Ma K, Lu Y, Jiang S, et al. The relative risk and incidence of immune checkpoint inhibitors related pneumonitis in patients with advanced cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9.
6. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017;152:271-281.
7. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:1607-1616.
8. Zhang B, Wu Q, Zhou YL, et al. Immune-related adverse events from combination immunotherapy in cancer patients: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2018;63:292-298.
9. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017;9:207-213.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Management of immunotherapy-related toxicities, v. 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Updated November 14, 2018. Accessed March 12, 2019
11. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*. 2016;22:6051-6060.
12. Lemiale V, Meert A-P, Vincent F, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: what intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care*. 2019;9:25.
13. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities. *Chest*. 2018;154:1416-1423.
14. Wang GX, Kurra V, Gainor JF, et al. Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: spectrum of imaging findings. *RadioGraphics*. 2017;37:2132-2144.
15. 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-iv142.
16. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysisfatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitorsfatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncology*. 2018;4:1721-1728.
17. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2018;125:212-217.
18. Powell CA. Pulmonary infiltrates in a patient with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:705-708.
19. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, et al. Drug-related pneumonitis in the era of precision cancer therapy. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:1-12.
20. Akella P, Loganathan S, Jindal V, et al. Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - a review with case series. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:17-22.
21. O'Kane GM, Labbé C, Doherty MK, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in lung cancer. *Oncologist*. 2017;22:70-80.
22. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, et al. Imaging features of toxicities by immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Radiol Rep*. 2017;5:59-59.

23. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
24. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
25. Broersen LHA, Dekkers OM, Pereira AM, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2171-2180.
26. Seto T, Sam D, Pan M. Mechanisms of primary and secondary resistance to immune checkpoint inhibitors in cancer. *Med Sci (Basel)*. 2019;7.
27. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4:e000457.
28. Leigh N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S233.
29. 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;35:785-792.
30. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, 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;33:3193-3198.
31. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, et al. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:86-92.
32. Montani D, Seferian A, Parent F, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases: some progress but still many issues. *Eur Respir J*. 2017;50:1701319.
33. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1771-1775.
34. 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;36:2872-2878.
35. Mark NM, Kargl J, Busch SE, et al. Chronic obstructive pulmonary disease alters immune cell composition and immune checkpoint inhibitor efficacy in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:325-336.
36. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
37. Naidoo J, Cappelli L, Lipson EJ, et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *J Clin Oncol*. 2018;36:6538-6538.
38. Cui P, Liu Z, Wang G, et al. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: a case-control study. *Cancer Med*. 2018;7:4115-4120.
39. Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;125:150-156.
40. 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.
41. Remon J, Mezquita L, Corral Js, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2018;S1516-S1533.
42. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.
43. Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11:S115.
44. Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1930-1939.
45. Bala-Hampton JE, Bazzell AF, Dains JE. Clinical management of pneumonitis in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9:422-428.

46. Franzen D, Schad K, Kowalski B, et al. Ipilimumab and early signs of pulmonary toxicity in patients with metastatic melanoma: a prospective observational study. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67:127-134.
47. Guo Y, Tian X, Wang X, et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1299-1299.
48. Zdanowicz MM. The pharmacology of immunosuppression. *American journal of pharmaceutical education*. 2009;73:144-144.
49. Remicade [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2017.
50. Cellcept [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc.; 2018.
51. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6:1093-1099.
52. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015;94:1441-1450.

Abréviations

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien
ASCO = Société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology)
BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive
CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules
CIP = pneumonite associée aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (checkpoint inhibitor-related pneumonitis)
CTLA-4 = antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)
DLCO = capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, diffusing capacity of carbon monoxide)
EFR = exploration fonctionnelle respiratoire
EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor)
FSC = formule sanguine complète
H2 = histamine 2
ICI = inhibiteur des points de contrôle immunitaire
IgIV = immunoglobuline par voie intraveineuse
imAE = événement indésirable immuno-médié (immune-mediated adverse event)
IPP = inhibiteur de la pompe à protons
IST = traitement immunosuppresseur (immunosuppressive therapy)
ITK = inhibiteur de tyrosine kinase
IV = intraveineuse
LBA = lavage broncho-alvéolaire
MG = médecin généraliste
MMF = mycophénolate mofétil
NCCN = Réseau national américain de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network)
OVD = opacités en verre dépoli
PD-1 = récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death-1)
PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée 1 (programmed death-ligand 1)
PH = pneumonite d'hypersensibilité
PI = notice (package insert)
PIA = pneumonie interstitielle aiguë
PINS = pneumopathie interstitielle non spécifique
POC = pneumonie organisée cryptogénique
PS = prestataire de santé
RTT = radiothérapie thoracique
SCC = carcinome épidermoïde (squamous cell carcinoma)
SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë
SG = survie globale
SSP = survie sans progression
SU = service des urgences
TCM = taux de contrôle de la maladie
TDM = tomodensitométrie
TPS = score de proportion tumorale (Tumor Proportion Score)
TRG = taux de réponse globale
TTF = temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement (time to treatment failure)

Avis de non-responsabilité

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site www.medscape.org/case/manage-imaes

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette activité pédagogique à l'adresse suivante : CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : CME@medscape.net.

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée. Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les opinions de Medscape, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation offerts sur medscape.org. Ces documents sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation.

Medscape Education © 2019 Medscape, LLC