

Minimisation de l'impact des EI immuno-médiés et optimisation de l'efficacité au service des urgences CME

Cette activité éducative est soutenue par une subvention éducative indépendante d'AstraZeneca Pharmaceuticals LP.



www.medscape.org/viewarticle/917155

Auditoire cible

Cette activité s'adresse aux médecins urgentistes et aux hématologues/oncologues.

Objectif

L'objectif de cette activité est de former les cliniciens soignant les patients atteints de cancer, y compris les médecins urgentistes, à reconnaître et prendre en charge les événements indésirables immuno-médiés (imAE, immune-mediated adverse events) liés à l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI).

Objectifs pédagogiques

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 ICI
- Les données réelles concernant l'impact des antibiotiques et des stéroïdes sur l'efficacité des ICI chez les patients atteints de cancer

Amélioré leurs compétences concernant :

- L'identification des stratégies permettant d'optimiser les résultats cliniques chez les patients recevant des ICI
- La prise en charge de l'ensemble du spectre de sévérité des imAE associés aux ICI
- Les recommandations à donner aux patients sur la façon de communiquer avec les cliniciens lorsqu'ils soupçonnent un imAE

Déclaration d'agrément

Medscape



JOINTLY ACCREDITED PROVIDER™
INTERPROFESSIONAL CONTINUING EDUCATION

Dans une optique d'amélioration des soins aux patients, Medscape, LLC est accrédité conjointement par le conseil d'accréditation pour la formation médicale continue (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME), le conseil d'accréditation pour la formation en pharmacie (Accreditation Council for Pharmacy Education, ACPE) et le centre d'accréditation américain pour le personnel infirmier (American Nurses Credentialing Center, ANCC) pour fournir une formation continue à l'équipe de soins.

Pour les médecins

Medscape, LLC est accrédité par l'ACCME (Accreditation Council for Continuing Medical Education) pour dispenser aux médecins une formation médicale continue.

Medscape, LLC a alloué à cette formation médicale continue un maximum de 1,0 **AMA PRA Category 1 Credit(s)**[™]. Les médecins peuvent demander uniquement les crédits de FMC correspondant à l'importance de leur participation à l'activité.



Pour le personnel infirmier

Crédit de 1,0 heure de formation médicale continue pour le personnel infirmier diplômé et le personnel infirmier en pratique avancée diplômé ; 1,0 heure d'enseignement en pharmacologie.

Maintien de la certification ABIM :

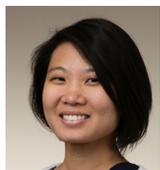
La réussite de cette activité de FMC, qui comprend la participation à la composante évaluation, apporte au participant jusqu'à 1,0 point MOC dans le programme de maintien de la certification (MOC, Maintenance of Certification) du Conseil américain de médecine interne (ABIM, American Board of Internal Medicine). Les participants obtiendront un nombre de points MOC équivalent au nombre de crédits de FMC obtenus pour l'activité. Il incombe au responsable de cette activité de FMC de soumettre les informations relatives à la note du participant à l'ACCME afin d'accorder un crédit ABIM MOC. Les données globales sur les participants seront communiquées aux soutiens commerciaux de cette activité.

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.

INTERVENANTE



Sarah B. Dubbs, MD

Professeur adjoint
Service de médecine d'urgence
École de médecine de l'Université du Maryland
Baltimore, Maryland

Déclaration d'intérêts : Sarah B. Dubbs, MD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

NOS EXPERTS

Ce groupe de professionnels médicaux a fourni des conseils pour la création de ces programmes et de ces ressources.

ÉDITEUR

Davecia R. Cameron, MS

Directrice pédagogique médicale, Medscape, LLC

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

Tristin Abair, PhD

Rédactrice médicale, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Tristin Abair, PhD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

ÉVALUATRICE FMC, INFIRMIÈRE PLANIFICATRICE

Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE

Directrice adjointe, Agrément et conformité, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

ÉVALUATRICE FMC

Esther Nyarko, PharmD

Directrice adjointe, Agrément et conformité, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Esther Nyarko, docteur en pharmacie, 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.

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/viewarticle/917155

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.

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

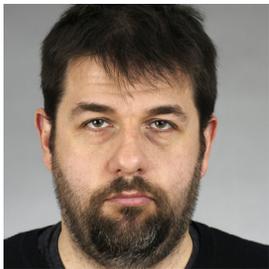
Contenu

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.

Question relative à la confiance : Quel est votre degré de confiance actuel concernant la prise en charge des événements indésirables immuno-médiés (imAE) associés aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) à travers l'ensemble du spectre de sévérité ? (Sélectionnez un classement allant de 1 [Pas confiant(e)] à 5 [Très confiant(e)].)

Choix de réponses :

- **Pas confiant(e)**
- **Légèrement confiant(e)**
- **Moyennement confiant(e)**
- **Assez confiant(e)**
- **Très confiant(e)**

Cas 1 : Antécédents du patient et visite au service des urgences

Patrick est un enseignant de 43 ans qui se présente au service des urgences (SU) parce qu'il est atteint d'une diarrhée (5 selles liquides par jour en plus du nombre habituel), une situation qui s'est aggravée progressivement au cours des 3 derniers jours. Il ne souffre pas de douleurs abdominales, de nausées/vomissements, ni de fièvre. Les selles sont liquides, mais ne sont pas aqueuses et ne contiennent ni mucus ni sang. Il n'a pas souffert d'épisodes nocturnes. Ses antécédents médicaux indiquent un mélanome de stade 4 sans autre problème médical chronique.

Examen clinique :

- Afébrile
- Rythme cardiaque, tension artérielle (TA), pouls au repos (RR, resting rate) et concentration d'oxygène dans le sang normaux
- Conjonctives légèrement pâles, muqueuses humides
- Le cœur bat avec un pouls et un rythme réguliers (RRR, regular rate and rhythm), l'auscultation bilatérale des poumons est normale (CTAB, clear to auscultation bilaterally)
- L'abdomen est souple, sans sensibilité ni défense musculaire

Il indique qu'il reçoit du nivolumab et de l'ipilimumab pour son mélanome et qu'il a reçu sa deuxième dose 6 jours auparavant.

Question 1 : D'après les données disponibles sur le mélanome, à quel moment l'apparition d'une diarrhée est-elle la plus fréquente chez les patients recevant une immunothérapie combinée ?

Choix de réponses :

- Au bout de 1 à 2 jours après l'administration de la première dose
- Dans la semaine qui suit l'administration de la première dose
- Plusieurs semaines après l'instauration du traitement
- La diarrhée est rare chez les patients sous immunothérapie combinée

Réponse correcte : Plusieurs semaines après l'instauration du traitement. La diarrhée constitue un événement indésirable (EI) fréquemment signalé par les patients recevant des immunothérapies pour le traitement du mélanome, y compris des associations d'ICI. Même si une diarrhée immuno-médiée peut survenir à tout moment, elle apparaît le plus souvent plusieurs semaines après l'instauration du traitement. Tout clinicien prenant en charge des patients atteints de cancer, y compris les médecins urgentistes et les médecins généralistes, doit rechercher proactivement les EI immuno-médiés (imAE) potentiels chez les patients qui reçoivent actuellement ou ont reçu des immunothérapies.

Prévalence de la toxicité GI immuno-médiée

Les immunothérapies continuent à élargir les options thérapeutiques pour de nombreux patients atteints de cancer, fournissant des réponses durables et une amélioration de la survie sans progression (SSP) pour de nombreux types de tumeurs.^[1] Dans le cas des patients atteints de mélanome, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) ciblant la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, p. ex. ipilimumab) et le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1, programmed cell death-1, p. ex. nivolumab et pembrolizumab) sont autorisés à titre de traitement adjuvant et/ou en cas de métastases. L'association de l'ipilimumab et du nivolumab est particulièrement efficace. Elle réduit le risque de décès de 46 % par rapport à l'ipilimumab seul (rapport de risque [RR] 0,54 ; $P < 0,0001$) et prolongation de la SSP (RR 0,42 ; $P < 0,0001$) chez les patients atteints de mélanome avancé.^[2]

Les ICI sont bien tolérés chez la majorité des patients et sont associés à des événements indésirables (EI) spécifiques liés à leur impact sur le système immunitaire et sur les systèmes corporels normaux.^[1,3] Les EI immuno-médiés touchant l'appareil gastro-intestinal (GI) sont parmi les plus fréquents, notamment la diarrhée et la colite, et leur taux est plus élevé chez les patients recevant des inhibiteurs de CTLA-4 par rapport aux inhibiteurs de PD-1 (Figure 1).^[3] Les associations d'ICI, y compris l'association ipilimumab plus nivolumab, sont liées à des taux élevés d'imAE GI. Dans une analyse rétrospective regroupée effectuée sur 448 patients atteints de mélanome avancé traités par nivolumab plus ipilimumab dans des essais de phase 1, phase 2 et phase 3, 46,7 % des patients ont souffert d'EI GI de tout grade liés au traitement, dont 44 % de diarrhée et 12,7 % de colite.^[4] Des événements GI de grade 3/4 sont survenus chez 16,3 % des patients (diarrhée chez 9,8 %).

Figure 1. Incidence des imAE GI de tout grade associés aux ICI^[3]

Anti CTLA-4 (ipilimumab, trémélimumab)	Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)	Anti PD-1 (atézolizumab, durvalumab, avélumab)
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée : 31 à 49 % • Colite : 7 à 11,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée : 2,9 à 11,5 % • Colite : 1,3 à 2,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée : 11,6 à 23 % • Colite : 0,7 à 19,7 %

Calendrier d'apparition des imAE GI et recommandations pour l'évaluation initiale

Le moment de l'apparition des EI GI liés à l'immunothérapie varie d'un patient à l'autre et dépend du ou des inhibiteurs des points de contrôle reçus.^[5] Dans le cas des personnes recevant des inhibiteurs de CTLA-4 ou des schémas thérapeutiques combinés, la diarrhée commence généralement au cours du deuxième mois qui suit l'instauration du traitement.^[4,6] Dans le cas des personnes recevant des agents dirigés contre PD-1 seuls, les symptômes GI peuvent apparaître seulement plusieurs mois après l'instauration du traitement par immunothérapie.^[6] Dans l'analyse regroupée de patients atteints de mélanome avancé mentionnée ci-dessus, la durée médiane écoulée avant l'apparition d'EI de grade 3/4 liés au traitement dans l'appareil GI pour l'association nivolumab plus ipilimumab était de 7,1 semaines (intervalle de 0,6 à 48,9 semaines).^[4]

Les EI immuno-médiés comme la diarrhée et la colite ressemblent souvent aux EI associés à une chimiothérapie, mais les causes sous-jacentes de chacun de ces types sont spécifiques, de même que le calendrier d'apparition, et ils doivent être pris en charge différemment.^[7] Même si l'augmentation de la diarrhée subie par Patrick pourrait être provoquée par un agent infectieux, il est important de savoir que l'EI pourrait résulter de son traitement anticancéreux. Il faut recommander aux patients d'informer leur prestataire de soins de santé qu'ils prennent un traitement par immunothérapie, quel qu'il soit, et leur demander de signaler immédiatement tout changement dans le schéma intestinal, les douleurs abdominales, les nausées, les crampes, la fièvre ou la présence de sang/mucus dans leurs selles.^[8,9] Même si l'équipe d'oncologie constitue généralement le premier point de contact pour les patients subissant des imAE, les symptômes peuvent apparaître en dehors des heures ouvrées et conduire les patients à demander de l'aide à leur SU local.^[7]

L'évaluation des patients doit être effectuée rapidement, car un retard dans le diagnostic et la prise en charge peut conduire à une intensification rapide des symptômes et augmenter le risque de perforation intestinale ou de morbidité.^[5] Un examen attentif des médicaments que prend le patient, de son schéma intestinal de référence, du nombre de selles, de l'urgence, des gaz, des ballonnements et du régime alimentaire doit être réalisé dès l'arrivée du patient. Des analyses biologiques et des prélèvements de selles doivent être effectués pour éliminer les causes infectieuses potentielles, y compris une recherche de parasites, d'infection par *Clostridium difficile* et d'autres pathogènes bactériens ou viraux. Une tomographie abdominale et pelvienne avec agent de contraste peut être envisagée, de même qu'une consultation auprès d'un gastro-entérologue. L'oncologue doit être averti de la présence de diarrhée et des actions entreprises pour la prise en charge de cet EI, en particulier s'il est établi que l'étiologie n'est pas infectieuse.

Cas 1 (suite)

Vous prescrivez des analyses biologiques abdominales et vous envoyez les échantillons de selles pour évaluer les leucocytes, rechercher la présence d'œufs et de parasites, la présence de la toxine de *Clostridium difficile*, et pour mettre ces échantillons en culture afin d'éliminer d'autres causes infectieuses potentielles. Vous administrez des liquides au patient et vous lui rappelez l'importance de parler de cet EI avec son oncologue afin que le traitement puisse être ajusté au besoin.

Question 2 : Outre l'hydratation, quelle action entreprendrez-vous ensuite pour prendre en charge la diarrhée de grade II liée à l'immunothérapie chez ce patient ?

Choix de réponses :

- Instaurer un traitement antidiarrhéique et recommander une réduction de la dose des deux immunothérapies
- Instaurer un traitement antidiarrhéique et recommander la suspension des deux immunothérapies
- Instaurer un traitement par prednisone et recommander une réduction de la dose des deux immunothérapies
- Instaurer un traitement par prednisone et recommander la suspension des deux immunothérapies

Réponse correcte : Instaurer un traitement par prednisone et recommander la suspension des deux immunothérapies.

Les directives actuelles pour la prise en charge des imAE recommandent comme étape suivante optimale pour ce patient l'instauration d'un traitement par prednisone à 1 mg/kg/jour (ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde) et l'interruption des deux ICI. Il n'est pas recommandé de réduire la dose d'immunothérapie, car cela peut entraîner l'exacerbation des imAE et l'aggravation des symptômes gastro-intestinaux (GI). Les traitements antidiarrhéiques peuvent être envisagés comme soins de soutien si l'origine infectieuse de la diarrhée a été éliminée, mais un traitement par corticostéroïde est également nécessaire.

La prise en charge de la diarrhée de grade 2 immuno-médiée

Il existe plusieurs directives disponibles qui fournissent des informations sur la prise en charge des imAE chez les patients recevant des ICI comme traitement anticancéreux. Même si elles présentent de légères différences entre elles, 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), du groupe de travail sur la prise en charge de la toxicité de la Société pour l'immunothérapie du cancer (SITC, Society for Immunotherapy of Cancer) et de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO, European Society of Medical Oncology) recommandent toutes la suspension de l'immunothérapie chez les patients souffrant de diarrhée ou de colite de grade 2.^[8-11] Il n'est pas recommandé de poursuivre le nivolumab ou de réduire la dose d'ipilimumab car la poursuite de l'immunothérapie peut entraîner l'aggravation des symptômes et augmenter le risque de colite, de perforation intestinale ou d'autres complications.

Les directives de l'ASCO® et du NCCN recommandent toutes deux l'instauration d'un traitement par prednisone à une dose de 1 mg/kg/jour (ou une dose équivalente de méthylprednisolone), avec une augmentation à 2 mg/kg/jour s'il n'y a pas de réponse au bout de 2 à 3 jours.^[8,9] Les directives de la SITC fournissent des recommandations spécifiques pour les patients subissant uniquement une diarrhée de grade 2 sans signe de colite immuno-médiée, y compris le maintien en observation pendant 2 à 3 jours et l'instauration d'un traitement par prednisone en cas d'absence d'amélioration.^[10] Les directives de l'ESMO sont similaires : elles recommandent l'apport de liquides, un traitement antidiarrhéique et des changements alimentaires pendant 3 jours avant l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes.^[11] Alors que les directives du NCCN, de l'ASCO® et de l'ESMO intègrent également des soins de soutien avec des médicaments antidiarrhéiques tels que le loperamide comme option raisonnable après l'élimination des étiologies infectieuses, les directives de la SITC recommandent de ne pas utiliser de traitement antidiarrhéique chez les patients atteints de diarrhée de grade 2 liée à l'immunothérapie.^[8-11]

D'après les directives existantes, la meilleure option est l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes au SU afin d'atténuer les symptômes GI de Patrick. L'immunothérapie doit également être suspendue jusqu'à la disparition des symptômes définie par une consultation collaborative et une discussion avec l'équipe d'oncologie de Patrick.

Cas 1 (suite)

La diarrhée de Patrick régresse jusqu'à un grade 1 et son traitement par stéroïde est réduit progressivement au cours des 4 semaines suivantes sans augmentation de ses symptômes GI. Patrick reprend son traitement par nivolumab plus ipilimumab. Après sa quatrième dose, il revient au SU tard le soir avec des crampes abdominales diffuses qui vont et viennent et une douleur forte à certains moments. Il signale également des nausées intermittentes. Il a 9 selles liquides par jour en plus du nombre habituel, qui ne sont pas aqueuses et ne contiennent ni mucus ni sang.

Examen clinique

- Température : 37,8 °C
- Fréquence cardiaque 111, tension artérielle (TA) 86/56, RR 22, oxymétrie de pouls 99 % lors de l'aspiration dans la pièce
- Il semble malade, fatigué et déshydraté. Conjonctives légèrement pâles et muqueuses humides.
- Le cœur est tachycardique et régulier et les poumons CTAB
- L'abdomen est souple, sans sensibilité ni défense musculaire

Question 3 : Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux cet EI GI ?

Choix de réponses

- Diarrhée de grade 3
- Diarrhée de grade 4
- Colite de grade 3
- Colite de grade 4

Réponse correcte : Colite de grade 3. Selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) actuels (version 5.0), ce patient souffre d'une colite de grade 3. La colite de grade 4 est définie comme ayant des conséquences potentiellement mortelles. Même si le nombre de selles liquides indique une diarrhée de grade 3, la présence de douleurs abdominales intenses et de nausées classe cet imAE comme une colite.

Classification des imAE GI : diarrhée ou colite

Le diagnostic précis et la classification des imAE sont importants pour garantir une intervention en temps opportun et augmenter la sécurité du patient et la tolérabilité du traitement. Les critères de classification de la diarrhée et de la colite sont décrits dans le Tableau 1.^[12] La colite se caractérise par une inflammation du colon. Elle est associée à des symptômes tels que des douleurs abdominales, la présence de mucus ou de sang dans les selles, de la fièvre et des nausées. Même si les 9 selles liquides par jour en plus du nombre habituel sont caractéristiques d'une diarrhée de grade ≥ 3 , Patrick souffre également de nausées et de douleurs abdominales intenses. Cela s'accorde avec un diagnostic de colite de grade 3 et doit être pris en charge soigneusement et proactivement pour éviter les complications sévères.

Tableau 1. Les critères CTCAE de classification de la diarrhée et de la colite^[12]

	Diarrhée	Colite
Grade 1	< 4 selles liquides par jour en plus du nombre habituel	Asymptomatique Observations cliniques/diagnostiques seulement Intervention non indiquée
Grade 2	4 à 6 selles liquides par jour en plus du nombre habituel ; limiter les AVQ instrumentales	Douleurs ou crampes abdominales Mucus ou sang dans les selles
Grade 3	≥ 7 selles liquides par jour en plus du nombre habituel ; limiter les AVQ de base (soins personnels)	Douleurs abdominales sévères Symptômes péritonéaux
Grade 4	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente recommandée	Conséquences potentiellement mortelles Intervention urgente indiquée

AVQ = activités de la vie quotidienne ; CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Question 4 : Outre l'analyse du sang et des selles pour rechercher des agents infectieux, que pouvez-vous recommander d'autre à ce moment ?

Choix de réponses :

- Aucun autre bilan n'est nécessaire mais Patrick doit être admis à l'hôpital pour recevoir des soins de soutien
- Hospitalisation, administration de liquides par voie intraveineuse (IV), prescription d'une tomodensitométrie (TDM) abdominale/pelvienne et d'une coloscopie
- Administration d'un traitement antidiarrhéique et recommandation à un diététicien pour envisager des changements alimentaires
- Administration de liquides IV et recommandation à un gastro-entérologue pour une coloscopie en ambulatoire

Réponse correcte : Hospitalisation, administration de liquides par voie intraveineuse, prescription d'une tomodensitométrie (TDM) abdominale/pelvienne et d'une coloscopie. Patrick souffre de symptômes sévères liés à une colite immuno-médiée. Il semble malade et déshydraté. Dans le cas d'une colite de grade 3, l'hospitalisation est à envisager sérieusement pour assurer une surveillance étroite et fournir des soins de soutien. Des examens complémentaires d'imagerie avec une TDM abdominale/pelvienne et une coloscopie doivent également être réalisés pour évaluer l'étendue et la sévérité de la colite. Il n'est pas recommandé d'attendre une consultation et une coloscopie en ambulatoire, car une colite immuno-médiée peut évoluer rapidement et devenir potentiellement mortelle. Même si un traitement antidiarrhéique et des changements alimentaires sont bénéfiques, en particulier pour prendre en charge la diarrhée de faible grade, des étapes davantage proactives sont recommandées dans ce cas.

Évaluation des imAE GI sévères

Il est difficile d'identifier les patients dont l'état va évoluer vers une colite sévère, en particulier en raison des symptômes du stade précoce de la colite qui peuvent facilement être confondus avec une étiologie infectieuse.^[13] Outre un bilan complet pour analyser le sang et les selles et éliminer la probabilité de la présence de pathogènes bactériens et viraux, des examens complémentaires d'imagerie et une hospitalisation sont recommandés chez ce patient qui semble malade, fatigué et déshydraté.^[8-11] L'hospitalisation permettra une surveillance étroite et l'administration prolongée de liquides par voie intraveineuse pour lutter contre la déshydratation. Même si les changements alimentaires et les traitements antidiarrhéiques représentent une intervention importante dans le cas de la diarrhée de faible grade, ces approches seules seraient insuffisantes en cas de colite de grade 3.

Une coloscopie avec biopsie est un outil diagnostique validé pour confirmer une colite immuno-médiée. Son utilisation est recommandée dans les directives existantes pour les patients atteints de colite de grade 3 pour pouvoir évaluer l'ampleur et la sévérité de la maladie.^[8-11,13] Il n'est pas recommandé d'attendre une consultation avec un gastro-entérologue et une coloscopie en ambulatoire étant donné la sévérité des symptômes GI que présente Patrick. En raison des risques de perforation intestinale associés à une coloscopie, les cliniciens continuent à rechercher des approches moins invasives pour évaluer les patients atteints de colite immuno-médiée.^[13] La TDM de l'abdomen et du bassin a révélé une bonne corrélation avec la coloscopie et la biopsie pour l'identification de la colite. Les résultats de la TDM suggérant une colite comprennent un épaississement de la paroi intestinale, des concentrations d'air/de liquide consécutives à une diarrhée ainsi qu'un engorgement des vaisseaux mésentériques.^[10,13] Les deux options doivent être envisagées d'après les directives existantes, les caractéristiques du patient et les facteurs de risque.^[8-11]

Cas 1 (suite)

Patrick est admis à l'hôpital quelques minutes après minuit et reçoit des liquides par voie intraveineuse. Des échantillons de sang et de selles sont prélevés pour identifier les agents infectieux. Une TDM de l'abdomen/du bassin révèle un épaississement de la paroi intestinale caractéristique d'une colite. Une coloscopie est programmée pour le lendemain.

Question 5 : Outre la suspension de l'immunothérapie, quelles étapes ultérieures sont les plus appropriées pour ce patient ?
Choix de réponses :

- Instaurer un traitement par corticostéroïdes IV
- Instaurer un traitement par corticostéroïdes par voie orale
- Instaurer un traitement par infliximab
- Attendre les résultats de la coloscopie et de l'analyse des échantillons de selles avant de choisir le traitement

Réponse correcte : Instaurer un traitement par corticostéroïdes IV. La réponse correcte est l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse chez ce patient hospitalisé avec une colite de grade 3. Chez les patients souffrant d'ImAE de nature GI, il est important d'intervenir rapidement, avant même de connaître les résultats des analyses. L'immunothérapie doit être suspendue jusqu'à la résolution des symptômes à un grade 1. Les directives actuelles recommandent l'administration de corticostéroïdes par voie intraveineuse plutôt que par voie orale pour les patients atteints de colite sévère. L'infliximab est efficace lui aussi mais il est recommandé pour les patients réfractaires aux corticostéroïdes administrés par voie intraveineuse.

Décisions concernant la prise en charge des imAE GI graves

Les directives actuelles du NCCN soulignent l'importance d'instaurer immédiatement un traitement pour les imAE, sans attendre les résultats de l'ensemble des examens.^[9] Cela concerne en particulier la toxicité d'origine GI, pour laquelle l'analyse des cultures de selles et de la coloscopie peut être longue et pourrait retarder une intervention véritablement nécessaire. Toutes les directives existantes sur la prise en charge des imAE indiquent qu'il faut suspendre toute immunothérapie chez les patients souffrant de diarrhée ou de colite de grade 3.^[8-11] Même si les corticostéroïdes administrés par voie orale sont couramment utilisés dans le cas d'une diarrhée et d'une colite immuno-médiées de grade 2, les directives du NCCN, de la SITC et de l'ESMO recommandent toutes l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes IV (méthylprednisolone) pour la colite de grade ≥ 3 .^[9-11] Si Patrick répond au traitement par corticostéroïdes IV, le traitement pourra être modifié en corticostéroïdes par voie orale et diminué progressivement sur plusieurs semaines.^[9,11] En cas d'absence de réponse en 2 à 3 jours, la dose de corticostéroïdes IV peut être augmentée.^[8-11]

Malheureusement, de nombreux patients ne répondent pas à des stéroïdes IV à dose élevée ou rechutent au moment de la diminution progressive des stéroïdes.^[11] Chez les patients atteints d'une maladie réfractaire aux stéroïdes, l'infliximab peut induire une excellente réponse. L'infliximab est un agent non stéroïdien inhibant le facteur de nécrose tumorale (TNF, tumor necrosis factor) α , administré généralement sous forme de dose unique de 5 mg/kg. La réponse s'observe en général au bout de 1 à 3 jours, même si une seconde dose est parfois nécessaire et peut être administrée 2 semaines plus tard. Si les patients ne répondent pas à l'infliximab, les directives actuelles suggèrent d'envisager le védolizumab, un anticorps dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ présente sur les lymphocytes T.^[8-11] Le védolizumab est autorisé pour le traitement des maladies intestinales inflammatoires et a révélé une efficacité prometteuse dans des rapports de cas restreints pour des patients présentant une colite dépendante des stéroïdes ou réfractaire aux stéroïdes induite par des ICI.^[14,15]

Les directives de l'ASCO®, du NCCN et de la SITC suggèrent toutes d'envisager l'arrêt définitif des agents ciblant CTLA-4 (ipilimumab) et de reprendre des agents ciblant PD-1 (nivolumab) si la colite revient à grade ≤ 1 .^[8-10] Dans ce cas, Patrick a déjà reçu 4 cycles d'un traitement combiné constitué d'ipilimumab plus nivolumab, c'est pourquoi on peut instaurer un traitement d'entretien par nivolumab seul si ses symptômes se réduisent à un grade 1 ou inférieur.

Cas 1 : Conclusion

Toutes les immunothérapies ont été suspendues et de la méthylprednisolone IV a été administrée à l'hôpital. La diarrhée de Patrick s'est améliorée, il est retourné chez lui et son oncologue a mis en place une surveillance permanente. Sa colite a régressé à un grade 1, les stéroïdes ont été réduits progressivement et le nivolumab a été réinstauré seul comme traitement d'entretien.

Cas 2 : Antécédents du patient et visite au service des urgences

Deborah est une ancienne fumeuse de 64 ans chez laquelle on vient de diagnostiquer un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) épidermoïde métastatique. Elle présente des antécédents d'hypertension et une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Elle est traitée actuellement par lisinopril, bromure de tiotropium et albutérol. Elle n'est pas sous oxygène à son domicile. Elle se présente au service des urgences avec une légère exacerbation de sa BPCO, notamment 2 jours de toux et de sifflement. Elle n'a pas de fièvre ni de douleurs thoraciques, douleurs abdominales, nausées, vomissements, ni diarrhée.

Examen clinique :

- Afébrile
- Fréquence cardiaque 88, TA 142/82, RR 22, oxymétrie de pouls 94 % lors de l'aspiration dans la pièce
- Elle ne semble pas malade et prononce des phrases complètes. Conjonctives légèrement pâles. Muqueuses humides
- RRR du cœur
- Circulation correcte de l'air dans les poumons, sifflement diffus à l'expiration. Pas d'utilisation des muscles accessoires.
- L'abdomen est souple, sans sensibilité ni défense musculaire

Une radiographie thoracique n'a pas mis en évidence de pneumonie infiltrante et son sifflement s'est amélioré grâce à l'utilisation d'un traitement par bronchodilatateur. Vous recommandez l'instauration d'un traitement par prednisone et azithromycine. Deborah doit débuter un traitement pour son cancer du poumon dans 5 jours, constitué de pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel toutes les 3 semaines. Elle a lu des articles en ligne suggérant que les antibiotiques et les stéroïdes pouvaient affecter l'efficacité de son immunothérapie.

Question 6 : *Même si les données sont limitées à des études rétrospectives, comment suggèrent-elles que les antibiotiques et les stéroïdes pourraient avoir des conséquences sur la survie lorsqu'ils sont administrés avant ou peu après la première dose d'ICI ?*

Choix de réponses :

- Les antibiotiques et les stéroïdes n'ont aucune conséquence sur la survie
- Les stéroïdes ont des conséquences négatives sur la survie, ce qui n'est pas le cas des antibiotiques
- Les antibiotiques ont des conséquences négatives sur la survie, ce qui n'est pas le cas des stéroïdes
- Les antibiotiques et les stéroïdes ont tous deux des conséquences négatives sur la survie

Réponse correcte : Les antibiotiques et les stéroïdes ont tous deux des conséquences négatives sur la survie. Les données prospectives sur la relation entre l'utilisation des antibiotiques/corticostéroïdes et l'efficacité des ICI sont insuffisantes et cette question reste controversée. Les études montrent que, lorsqu'ils sont administrés 1 ou 2 mois avant ou après l'instauration d'un traitement par ICI, les antibiotiques et les stéroïdes semblent tous deux réduire la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) médianes chez les patients atteints de cancer. Lorsqu'ils sont administrés plus tard au cours du déroulement de la maladie pour atténuer les imAE, les données indiquent que les corticostéroïdes n'affectent pas négativement l'évolution chez les patients recevant des ICI pour un cancer à un stade avancé. Enfin, d'autres études sont nécessaires pour établir les conséquences des antibiotiques et des stéroïdes sur l'efficacité des ICI avant d'effectuer des recommandations cliniques définitives. Les résultats peuvent ne pas être généralisables à l'ensemble des cancers ou des ICI.

Conséquences des stéroïdes et des antibiotiques sur l'efficacité des ICI

Les stéroïdes et les antibiotiques sont couramment utilisés chez les patients atteints de cancer pour atténuer les symptômes et traiter les infections sous-jacentes et opportunistes.^[16-18] Dans le cas des patients atteints de CBNPC, ces agents sont particulièrement importants pour traiter des comorbidités telles que la BPCO et prendre en charge les métastases cérébrales symptomatiques, la fatigue et d'autres effets secondaires. Ces deux classes d'agents peuvent inhiber le système immunitaire, ce qui suscite des interrogations quant à leur impact potentiel sur l'efficacité des ICI. Les corticostéroïdes bloquent l'activation des lymphocytes stimulés par les ICI.^[19] En outre, les stéroïdes et les antibiotiques affectent tous deux l'homéostasie normale du microbiome intestinal qui, d'après des modèles précliniques, interfère avec le fonctionnement du système immunitaire et sa capacité de réponse aux ICI.^[20]

Même si les données prospectives sont insuffisantes, l'analyse rétrospective des patients atteints de CBNPC traités par ICI en contexte clinique réel a démontré collectivement que l'administration d'antibiotiques dans le mois ou les 2 mois suivant l'instauration d'une immunothérapie réduisait significativement la SSP et la SG médianes par rapport à l'absence totale d'antibiotiques.^[18,20-22] Des résultats similaires ont été observés dans des études rétrospectives menées sur des patients atteints de CBNPC ayant reçu des corticostéroïdes à haute dose juste avant la première dose ou dans les 4 premières semaines après l'instauration du traitement par ICI.^[16,17,23] Par rapport aux patients qui n'avaient pas utilisé de corticostéroïdes pendant l'instauration des ICI, les patients sous traitement par corticostéroïde présentaient un contrôle moindre de la maladie ainsi qu'une SSP et une SG réduites. Cet effet semble dépendre du calendrier, car l'utilisation de corticostéroïdes plus tard au cours du traitement en vue d'atténuer les imAE ne semble pas avoir de conséquences négatives sur les avantages résultant des ICI. Quatre études rétrospectives de taille relativement importante n'ont montré aucune différence dans les résultats en termes d'efficacité (y compris la réponse, la SSP et la SG) entre les patients qui utilisaient des corticostéroïdes pour traiter les imAE et ceux qui n'en utilisaient pas.^[23-26]

Finalement, d'autres études sont nécessaires pour établir l'impact des antibiotiques et des stéroïdes sur l'efficacité des ICI avant d'effectuer des recommandations cliniques définitives.^[18] Dans de nombreux cas, l'utilisation des stéroïdes et des antibiotiques ne peut pas être évitée chez les patients sous immunothérapie qui souffrent de comorbidités ou d'infections, même s'ils doivent être utilisés judicieusement juste avant ou après l'instauration du traitement par des ICI. Les patients et les cliniciens doivent envisager les bénéfices et les risques de l'administration concomitante de traitements immunosuppresseurs et d'ICI pour déterminer la meilleure approche. Le report du traitement par ICI n'est pas recommandé car cela pourrait conduire à la progression du cancer et à l'aggravation des symptômes, compromettant ainsi l'évolution du patient à long terme. Les patients doivent être rassurés sur le fait que l'utilisation des corticostéroïdes plus tard au cours de la maladie pour la prise en charge des imAE ne compromettra pas les avantages résultant des ICI.

Cas 2 (suite)

Vous parlez de l'impact des stéroïdes et des antibiotiques sur l'efficacité des ICI et Deborah veut essayer les stéroïdes sans antibiotique pour sa BPCO. Pendant qu'elle est au SU, vous lui demandez quelles informations son oncologue lui a fournies concernant les toxicités pulmonaires associées au pembrolizumab, étant donné qu'elle souffre déjà de BPCO. Deborah se rappelle que l'oncologue a mentionné une carte de portefeuille mais elle ne l'a pas encore reçue et ne se souvient pas des informations qu'elle contient.

Question 7 : Lorsque vous conseillez la patiente à propos du signalement des imAE potentiels et des avantages à posséder une carte de portefeuille pour l'immunothérapie, quelles informations figurant sur la carte de portefeuille lui indiquez-vous ?
Choix de réponses :

- Les antécédents personnalisés de la patiente, y compris ses antécédents de BPCO
- La liste de l'ensemble des médicaments qu'elle prend et toute allergie médicamenteuse
- La liste des EI potentiels associés à son immunothérapie
- Les critères de classification des EI associés à son immunothérapie

Réponse correcte : La liste des EI potentiels associés à son immunothérapie. Les cartes de portefeuille représentent un outil précieux pour aider les patients à identifier et signaler à temps les imAE. Ces cartes indiquent l'immunothérapie prescrite aux patients, une liste des EI potentiels dont ils pourraient souffrir et les coordonnées de l'équipe soignante d'oncologie. Les cartes de portefeuille aident les patients à rester informés de leurs soins personnels et à communiquer avec d'autres professionnels de soins de santé tels que les médecins urgentistes et les médecins généralistes afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des imAE.

Formation des patients au signalement des imAE

Il est essentiel que les patients souffrant de cancer soient formés à propos des agents utilisés pour traiter leur maladie et des EI associés à ces traitements.^[9] Les immunothérapies présentent des profils uniques d'EI qui peuvent différer par leur présentation, leur calendrier d'apparition et la prise en charge des effets secondaires souvent observés avec la chimiothérapie et les agents ciblés.^[1] Des EI immuno-médiés peuvent survenir plusieurs mois après la fin de l'immunothérapie, ce qui renforce la nécessité pour les professionnels de soins de santé de veiller à obtenir les antécédents médicaux complets et de discuter avec le patient de l'ensemble des traitements qu'il a reçus.^[7] Les comorbidités doivent également être prises en compte, car des études suggèrent que les antécédents de BPCO de Deborah pourraient augmenter son risque de pneumonite et compliquer le diagnostic d'imAE.^[10,27,28]

En outre, les imAE peuvent s'aggraver rapidement s'ils ne sont pas diagnostiqués et pris en charge de manière appropriée. Il faut inciter les patients à signaler les signes précoces d'imAE potentiels, y compris une fatigue sévère, une toux, un essoufflement et une douleur thoracique.^[9] Les patients souffrant d'imAE peuvent s'adresser au SU local et il est essentiel que les professionnels de soins de santé qui s'occupent de leurs soins soient informés de la possibilité d'imAE.^[7] Des cartes de portefeuille d'immunothérapie doivent être fournies aux patients sous immunothérapie. Sur la carte de portefeuille figurent généralement l'immunothérapie prescrite, une liste des EI associés et les coordonnées de l'équipe d'oncologie du patient.^[9] Cela fournit un outil pour faciliter la communication entre les patients et les cliniciens dans un SU ou un cabinet de médecine générale afin d'améliorer la précision du diagnostic et la prise en charge des imAE.

Cas 2 (suite)

Vous parlez des avantages d'une carte de portefeuille avec Deborah et vous l'encouragez à en emporter une avec elle, si elle doit retourner aux urgences. Elle termine son cycle de stéroïdes et l'exacerbation de sa BPCO disparaît. Elle débute un traitement par pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel. Après son deuxième cycle, elle se présente à nouveau dans votre SU, transportée cette fois en ambulance avec une détresse respiratoire. Elle est essoufflée et tousse depuis une journée complète. Les médicaments administrés par inhalation n'améliorent pas sa respiration. Elle n'a pas de fièvre, ni de douleurs thoraciques, douleurs abdominales, nausées, vomissements, ni diarrhée.

Examen clinique :

- Afébrile
- Fréquence cardiaque 121, TA 158/84, RR 28, oxymétrie de pouls 88 % sous oxygène à 100 % avec un masque sans réinspiration
- Détresse respiratoire modérée avec tachypnée et phrases abrégées lorsqu'elle parle.
- Conjonctives légèrement pâles
- Cœur : tachycardique, régulier
- Poumons : sifflement diffus et ronchi
- L'abdomen est souple, sans sensibilité ni défense musculaire

Vous soupçonnez une pneumonite liée au pembrolizumab.

Question 8 : Parmi les examens suivants, lesquels permettront un diagnostic définitif de la pneumonite ?

Choix de réponses :

- TDM thoracique
- Bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA)
- Culture de sang et d'expectorations
- Il n'existe pas d'examen spécifique pour la pneumonite

Réponse correcte : Il n'existe pas d'examen spécifique pour la pneumonite. Il n'existe actuellement aucun examen qui permette un diagnostic définitif de pneumonite, car cet EI pulmonaire est dépourvu de caractéristiques symptomatiques ou radiographiques spécifiques. Le diagnostic est basé sur l'exclusion d'autres événements pulmonaires potentiels, y compris la pneumonie, l'embolie pulmonaire, les affections d'origine cardiaque, la BPCO et la progression de la maladie. Les directives actuelles du NCCN et de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO®) recommandent une TDM thoracique pour les patients chez lesquels on soupçonne une pneumonite liée aux ICI. La bronchoscopie avec lavage broncho-pulmonaire (LBA) et les cultures de sang et d'expectorations sont utiles pour éliminer les causes infectieuses et/ou pour évaluer l'infiltration pulmonaire maligne, mais ne permettent pas de confirmer la présence ou l'absence de pneumonite.

Incidence et diagnostic de la pneumonite chez les patients sous immunothérapie

La pneumonite est définie comme une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire qui n'est pas associée à une infection. Il s'agit de la toxicité pulmonaire la plus couramment observée chez les patients traités par ICI.^[10] L'incidence de la pneumonite est d'environ 3 à 5 % chez les patients traités par un inhibiteur de PD-1/ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1)^[29,32] et < 1 % chez les patients traités par un inhibiteur de CTLA-4.^[8] Une méta-analyse de 19 essais cliniques ayant évalué les inhibiteurs de PD-1 (n = 3 232) ou les inhibiteurs de PD-L1 (n = 1 609) chez des patients atteints de CBNPC a montré que les inhibiteurs de PD-1 étaient associés à des taux significativement plus élevés de pneumonite de tout grade par rapport aux inhibiteurs de PD-L1 (3,6 % contre 4,9 %, respectivement ; $P = 0,001$).^[30] Une incidence plus élevée similaire de pneumonite de grade 3/4 a été observée avec les inhibiteurs de PD-1 comparés aux inhibiteurs de PD-L1 (1,1 % contre 0,4 %, respectivement ; $P = 0,02$), même si les données d'essais cliniques comparés directement deux à deux pour les inhibiteurs de PD-1 par rapport aux inhibiteurs de PD-L1 sont insuffisantes. Une deuxième méta-analyse de 23 essais randomisés menés sur des ICI a montré que les inhibiteurs de CTLA-4 n'augmentaient pas significativement le risque de pneumonite par rapport à la chimiothérapie, contrairement aux inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 (risque relatif 5,17 et 3,25 respectivement).^[33] Des méta-analyses ont également révélé des taux accrus de pneumonite avec des ICI en traitement combiné par rapport à une monothérapie.^[29,32,33] Des études rétrospectives menées sur des patients qui ne participaient pas à des essais cliniques ont révélé une incidence supérieure de la pneumonite avec un intervalle de 13 à 19 % pour les patients traités par ICI, ce qui suggère que les taux de pneumonite pourraient être plus élevés en dehors du cadre des essais cliniques.^[34,35]

Les patients atteints de pneumonite liée aux ICI peuvent présenter des symptômes tels qu'une toux, une dyspnée, de la fatigue, des frissons, une faiblesse et des céphalées.^[7] Le délai écoulé avant leur apparition varie largement, de quelques jours après l'administration du traitement à plus d'une année après l'instauration de l'immunothérapie.^[28,29] Sans traitement, la pneumonite peut évoluer et devenir potentiellement mortelle, ce qui illustre la nécessité pour les médecins urgentistes d'identifier les patients à risque, de fournir un diagnostic et d'assurer une prise en charge en temps opportun. La pneumonite liée aux ICI peut facilement être confondue avec une pneumonie. C'est pourquoi les médecins urgentistes et généralistes doivent connaître les différences essentielles entre les deux (Tableau 2).^[33]

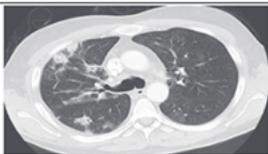
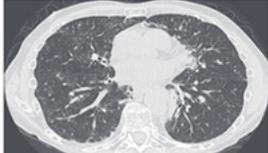
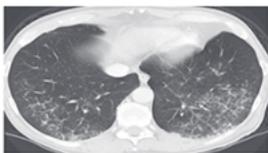
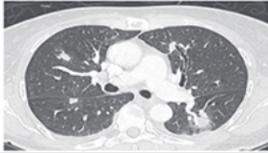
Tableau 2. Les différences principales entre la pneumonite et la pneumonie^[33]

	Pneumonite	Pneumonie
Origine	ICI	Infection (bactéries, virus, champignons)
Symptômes	Dyspnée, toux sèche, fièvre de faible grade	Expectorations associées à la toux, dyspnée, fièvre
Durée des symptômes	Semaines, mois, ou chronique	1 semaine à quelques mois
Diagnostic	TDM thoracique, bronchoscopie avec LBA, culture de sang/expectorations/prélèvement nasal (pour éliminer la possibilité d'infection), EFR	TDM thoracique, culture de sang/expectorations/prélèvement nasal
Approche thérapeutique	Corticostéroïdes, autres agents immunosuppresseurs, oxygène	Antibiotiques, traitement antiviral, agents antifongiques

LBA = lavage bronchoalvéolaire ; EFR = exploration fonctionnelle respiratoire.

Une radiographie thoracique ou une TDM thoracique est généralement réalisée pour examiner l'atteinte pulmonaire. Les résultats de la TDM chez les patients atteints de pneumonite varient fortement, avec des études classifiant souvent les résultats radiographiques en phénotypes distincts (Figure 2).^[29] Les directives actuelles du NCCN et de l'ASCO® recommandent une TDM thoracique avec produit de contraste, ainsi qu'un prélèvement nasal et des cultures d'expectorations et de sang pour éliminer les infections potentielles.^[8,9] Une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) doit être envisagée pour les patients chez lesquels on soupçonne une pneumonite de grade 2 ou supérieur pour éliminer la possibilité d'infections et d'infiltration pulmonaire maligne. La sévérité des symptômes de Deborah suggère une hospitalisation immédiate et une consultation auprès d'un pneumologue. Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent également être envisagées pour les patients atteints de symptômes pulmonaires sévères. Son équipe d'oncologie doit être avertie pour s'assurer d'une prise de décision optimale concernant la poursuite de son traitement anticancéreux.^[7]

Figure 2. Exemple des phénotypes observés sur une TDM chez les patients atteints de pneumonite liée aux ICI^[29]

Sous-types radiologiques	Image représentative	Description
Pneumopathie organisée cryptogénique (n = 5, 19 %)		Consolidation ponctuelle discrète ou confluyente avec ou sans bronchogrammes aériques Distribution essentiellement périphérique ou sous-pleurale
Opacités en verre dépoli (n = 10, 37 %)		Zones focales discrètes présentant une atténuation plus marquée Marquages bronchovasculaires préservés
Interstitiel (n = 6, 22 %)		Marquages interstitiels plus importants, épaissement septal interlobulaire Infiltration péribronchovasculaire, réticulation sous-pleurale Structure en nid d'abeilles dans les cas sévères de patients
Hypersensibilité (n = 2, 7 %)		Nodules centrolobulaires Aspect de type bronchiolite Micronodularité d'arbre en bourgeon
Pneumonite non spécifiée (n = 4, 15 %)		Mélange de nodules et d'autres sous-types Pas de correspondance claire avec d'autres classifications de sous-types

Cas 2 (suite)

La TDM thoracique révèle des consolidations parenchymateuses multifocales, bilatérales avec des opacités en verre dépoli et un épaissement interstitiel. Il n'existe pas de preuve de cancer du poumon évolutif. Le prélèvement nasal, les échantillons d'expectorations, de sang et d'urine sont cultivés pour identifier les organismes infectieux potentiels. Vous admettez Deborah à l'hôpital, vous commencez un traitement antibiotique empirique et vous consultez un pneumologue et son oncologue.

Question 9 : Avant que les étiologies infectieuses puissent être éliminées, quelles sont les étapes optimales suivantes ?
Choix de réponses :

- Administrer de la méthylprednisolone par voie orale et recommander l'interruption du pembrolizumab
- Administrer de la méthylprednisolone IV et recommander l'interruption du pembrolizumab
- Administrer de la méthylprednisolone et de l'infliximab IV et recommander l'interruption du pembrolizumab
- Administrer de la méthylprednisolone et de l'immunoglobuline IV et recommander l'interruption du pembrolizumab

Réponse correcte : Administrer de la méthylprednisolone IV et recommander l'interruption du pembrolizumab. Les symptômes de Deborah et la TDM thoracique suggèrent une pneumonite de grade 3 liée à son immunothérapie. Les directives actuelles du NCCN, de l'ASCO® et de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) indiquent que l'approche optimale consiste à hospitaliser la patiente et à interrompre définitivement le traitement par ICI. L'interruption temporaire de l'immunothérapie est appropriée dans le cas des patients atteints d'une pneumonite de grade 1 ou 2, mais elle n'est pas recommandée chez les patients souffrant de symptômes sévères comme Deborah. Un traitement intraveineux de méthylprednisolone doit être instauré immédiatement parallèlement aux antibiotiques empiriques pour éviter l'aggravation des symptômes. L'infliximab et l'immunoglobuline peuvent être administrés par voie intraveineuse, mais les directives recommandent d'instaurer un traitement par corticostéroïdes et d'ajouter ces agents immunosuppresseurs supplémentaires s'il n'y a pas de réponse au bout de 2 à 3 jours.

Prise en charge de la pneumonite immuno-médiée

Les symptômes de Deborah et la TDM thoracique suggèrent qu'elle souffre de pneumonite de grade 3 liée aux ICI, qui justifie une hospitalisation et une intervention immédiates (Tableau 3)^[8,9] Les antibiotiques empiriques sont administrés jusqu'à ce qu'une étiologie infectieuse puisse définitivement être éliminée. Les corticostéroïdes doivent être administrés par voie intraveineuse parallèlement aux antibiotiques pour soulager immédiatement les symptômes et éviter l'aggravation de la fonction pulmonaire. Les directives actuelles du NCCN et de l'ASCO® recommandent un traitement par méthylprednisolone IV à 1 à 2 mg/kg/jour, les directives de la SITC recommandent 2 mg/kg/jour et les directives de l'ESMO recommandent 2 à 4 mg/kg/jour.^[8-11]

Tableau 3. Les directives de l'ASCO® et du NCCN pour la prise en charge de la pneumonite immuno-médiée^[8,9]

	Description de la pneumonite	Prise en charge
Grade 1	Asymptomatique, limitée à 1 lobe du poumon ou < 25 % du parenchyme pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager la suspension de l'immunothérapie • Surveiller attentivement • Effectuer une nouvelle TDM thoracique 3 ou 4 semaines plus tard
Grade 2	Nouveaux/aggravation des symptômes, plus de 1 lobe pulmonaire ou 25 à 50 % du parenchyme pulmonaire, ce qui limite les AVQ instrumentales	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'immunothérapie • Envisager un bilan infectieux complet, une consultation pulmonaire et une bronchoscopie avec LBA • Envisager des antibiotiques empiriques jusqu'à ce que l'infection soit éliminée • Corticostéroïdes 1 à 2 mg/kg/jour, puis diminution progressive • Surveiller tous les 3 à 7 jours
Grade 3	Symptômes sévères, tous les lobes pulmonaires impliqués ou > 50 % du parenchyme pulmonaire, ce qui limite les AVQ de base (soins personnels)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement l'immunothérapie • Hospitaliser le patient • Bilan infectieux complet, consultation pulmonaire et bronchoscopie avec LBA
Grade 4	Affection respiratoire potentiellement mortelle	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager des antibiotiques empiriques jusqu'à ce que les infections soient éliminées • Méthylprednisolone IV 1 à 2 mg/kg/jour, puis diminution progressive en 4 à 6 semaines • En l'absence d'amélioration au bout de 48 heures <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ajouter de l'infliximab, du mycophénolate mofétil, de l'immunoglobuline IV ou du cyclophosphamide

Si l'on observe une amélioration clinique, la dose de corticostéroïdes peut être réduite puis diminuée progressivement en 6 à 8 semaines.^[8-11] Les directives de la SITC suggèrent la possibilité de réintroduire l'immunothérapie une fois que les symptômes et les anomalies sur les examens d'imagerie ont totalement disparu, après une discussion approfondie entre le patient et l'oncologue concernant les risques et les bénéfices.^[10] À l'inverse, les directives du NCCN, de l'ASCO® et de l'ESMO ne recommandent pas la reprise des ICI chez les patients atteints d'une pneumonite de grade 3 ou 4.^[8,9,11]

Sans amélioration dans les 48 heures, les directives recommandent d'ajouter une immunosuppression complémentaire.^[8-11] Les options disponibles comprennent l'infliximab, le mycophénolate mofétil, l'immunoglobuline IV et le cyclophosphamide, qui ont tous démontré une activité chez les patients atteints de pneumonite qui ne répondent pas au traitement à base de stéroïdes. Les patients qui répondent au traitement initial par corticostéroïdes doivent être surveillés attentivement lors de la diminution progressive des stéroïdes, car la pneumonite peut réapparaître et doit être prise en charge immédiatement.^[29]

Cas 2 : Conclusion

Deborah reçoit de la méthylprednisolone IV à 1 mg/kg/jour et sa pneumonite s'améliore en 24 heures. Les antibiotiques sont interrompus, ainsi que son immunothérapie. Elle sort de l'hôpital 2 jours plus tard et est suivie par son oncologue et un pneumologue pour une surveillance et une prise en charge continues.

Abréviations

ASCO® = Société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology)

AVQ = activité de la vie quotidienne

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules

CTAB = auscultation bilatérale des poumons normale (clear to auscultation bilaterally)

CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

CTLA-4 = protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4)

EFR = exploration fonctionnelle respiratoire

EI = événement indésirable

ESMO = Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology)

GI = gastro-intestinal

ICI = inhibiteur des points de contrôle immunitaire

imAE = événement indésirable immuno-médié

LBA = lavage broncho-alvéolaire

NCCN = Réseau national américain de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network)

PD-1 = récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death-1)

PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée (programmed death-ligand 1)

RR = pouls au repos (resting rate)

RR = rapport de risque

RRR = pouls et rythme réguliers (regular rate and rhythm)

SG = survie globale

SITC = Société pour l'immunothérapie du cancer (Society for Immunotherapy of Cancer)

SSP = survie sans progression

SU = service des urgences

TA = tension artérielle

TDM = tomodensitométrie

TNF = facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor)

www.medscape.org/viewarticle/917155

References

1. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017;6:51-71.
2. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.
3. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin Cases.* 2019;7:405-418.
4. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:3815-3822.
5. Gordon RA, Kasler MK, Stasi K, et al. Checkpoint inhibitors: common immune-related adverse events and their management. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21:45-52.
6. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:7-18.
7. Daniels GA, Guerrero AD, Katz D, et al. Challenge of immune-mediated adverse reactions in the emergency department. *Emerg Med J.* 2019;36:369-377.
8. 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;36:1714-1768.
9. National Comprehensive Cancer Network. Management of immunotherapy-related toxicities. Version 2.2019- April 8, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Accessed July 26, 2019.
10. 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 Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
11. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv119-iv142.
12. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. Published November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed May 8, 2019.
13. Garcia-Neuer M, Marmarelis ME, Janqi SR, et al. Diagnostic comparison of CT scans and colonoscopy for immune-related colitis in ipilimumab-treated advanced melanoma patients. *Cancer Immunol Res.* 2017;5:286-291.
14. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:581-592.
15. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer.* 2018;6:142.
16. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1771-1775.
17. 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.
18. Elkrief A, Derosa L, Droemer G, et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol.* 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz206. [Epub ahead of print]
19. 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.
20. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1437-1444.
21. Zhao S, Gao G, Li W, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;130:10-17.
22. Tinsley N, Zhou C, Tan G, et al. Cumulative antibiotic use significantly decreases efficacy of checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2019. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0160. [Epub ahead of print]
23. 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.

24. Leigh N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol.* 2015;10:S233.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Su Q, Zhu EC, Wu J, et al. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2019;10:108.
34. 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.
35. 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.