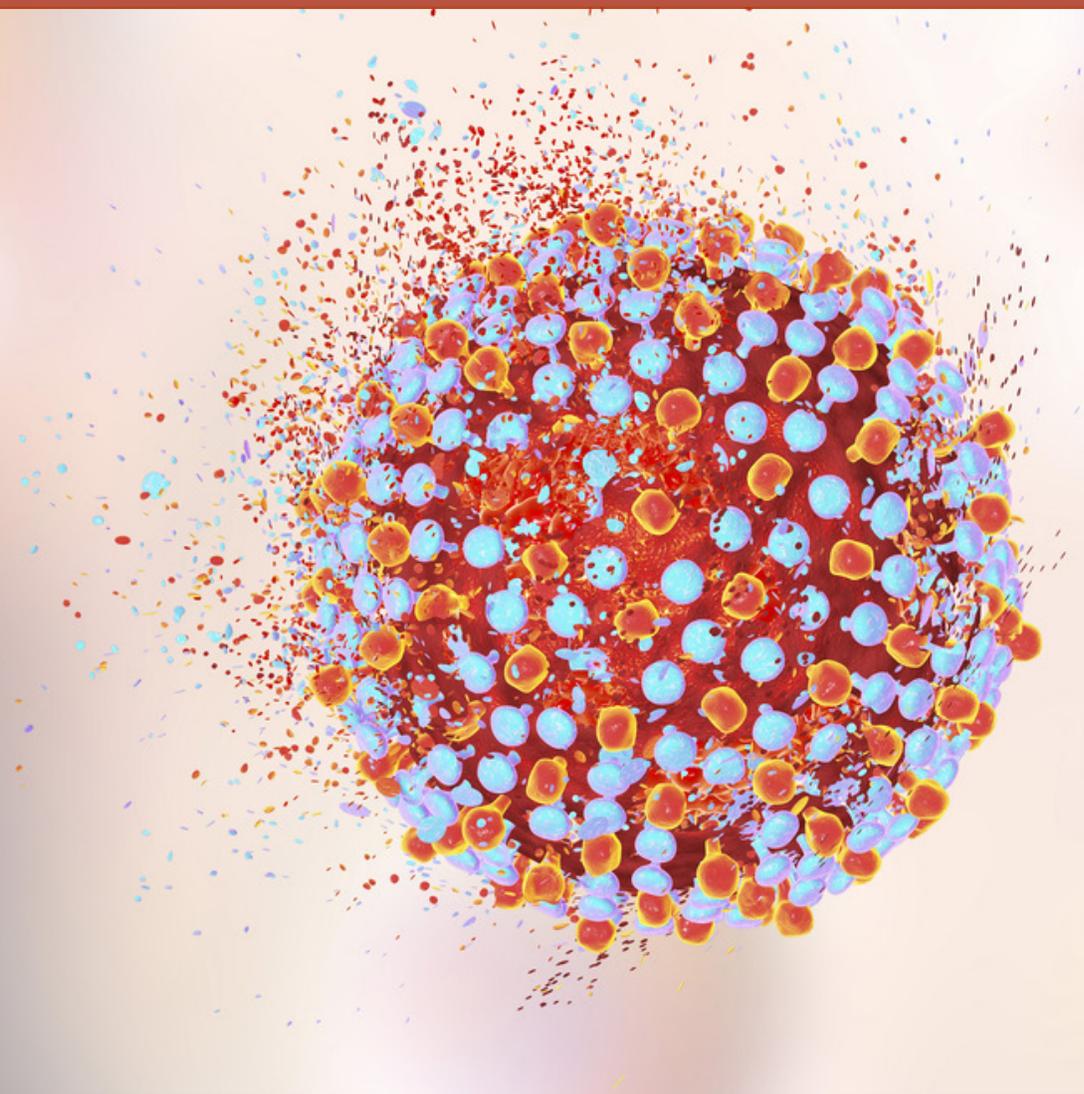


Minimiser l'impact des EI immuno-médiés tout en maximisant l'efficacité : colite et hépatite

Que savez-vous de la prise en charge des patients souffrant de toxicités GI dues à l'utilisation d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ?



www.medscape.org/case/immune-mediated

Cette activité s'adresse aux gastro-entérologues, hématologues/oncologues, infirmiers et médecins urgentistes.

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 la façon de 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 toxicités gastro-intestinales (GI) 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 des toxicités GI associées aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans l'ensemble du spectre de sévérité
- Les conseils à fournir aux patients sur la façon de communiquer avec leurs cliniciens s'ils soupçonnent des toxicités GI telles qu'une colite ou une hépatite

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

Dr. Danny N. Khalil, PhD

Oncologue médical

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

New York, État de New York, États-Unis

Déclaration d'intérêts : Danny N. Khalil, MD, PhD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Dr. Neil H. Segal, PhD

Directeur clinique, groupe d'immunothérapie

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

New York, État de New York, États-Unis

Déclaration d'intérêts : le Dr Neil H. Segal, MD, PhD, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

- A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : Aduro ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Chugai ; CStone Pharmaceuticals ; EMD Serono, Inc. ; Genentech, Inc. ; Gritstone Oncology ; Horizon Pharma ; IFM Therapeutics ; Kyn Therapeutics ; MedImmune Inc. ; Merck & Co., Inc. ; Pfizer Inc. ; Pieris ; PsiOxus ; PureTech Ventures ; Roche ; Synlogic ; TRM Oncology
- A reçu des financements pour mener des recherches cliniques de : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Bristol-Myers Squibb Company ; Genentech, Inc. ; Incyte Corporation ; MedImmune Inc. ; Merck & Co., Inc. ; Pfizer Inc. ; Roche

Davecia R. Cameron, MS

Directeur pédagogique médical, Medscape, LLC

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

Christina Loguidice

Rédactrice médicale

Déclaration d'intérêts : Christina Loguidice n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Évaluateur CME/CE

Esther Nyarko, PharmD

Directrice clinique adjointe CME, Medscape, LLC

Déclaration d'intérêts : Esther Nyarko, docteur en pharmacie, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

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 : colite et hépatite

www.medscape.org/case/immune-mediated

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

Frank est un homme de 56 ans qui consulte son oncologue médical car il souffre d'un cancer métastatique touchant le foie, les poumons et de multiples ganglions lymphatiques diffus. Parmi ses antécédents médicaux significatifs, Frank a été infecté par le virus de l'hépatite C (VHC) et a été traité avec succès 3 ans plus tôt par lédipasvir/sofosbuvir. Il ne présente pas d'autre comorbidité et n'a pas fumé ni consommé d'alcool au cours de sa vie. Sa biopsie pulmonaire est positive pour le carcinome hépatocellulaire. Un traitement par sorafénib est instauré à une dose de 400 mg deux fois par jour. Frank tolère bien le traitement. Cependant, 3 mois plus tard, une tomodensitométrie (TDM) multiphasique révèle l'évolution de la maladie. Son oncologue change de traitement et lui administre du nivolumab à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines. Sa concentration de référence d'aspartate aminotransférase (AST) est de 27 U/l (plage normale, 10 à 30 U/l) et sa concentration de référence d'alanine aminotransférase (ALT) est de 38 U/l (plage normale, 10 à 40 U/l). Après son premier traitement, Frank se sent bien. Lorsqu'il revient 2 semaines plus tard pour sa deuxième dose, il continue à se sentir bien, mais ses tests de la fonction hépatique (TFH) révèlent des concentrations de transaminases hépatiques légèrement trop élevées. Sa concentration d'AST est désormais de 64 U/l et sa concentration d'ALT est de 87 U/l. Sa concentration de bilirubine totale se trouve dans les limites normales, à 0,70 mg/dl (plage normale, 0,3 à 1,2 mg/dl).

Question 1: Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'étape ultérieure la plus appropriée en raison des TFH élevés de Frank ?

Choix de réponses :

- Recherche de l'hépatite B et de l'hépatite C par réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR)
- Cholangiopancreatographie par résonance magnétique (CPRM)
- Instauration immédiate d'un traitement par corticostéroïdes
- Poursuite de la thérapie avec un traitement par nivolumab

Réponse correcte : Recherche de l'hépatite B et de l'hépatite C par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Il faut éliminer les causes virales de dysfonctionnement hépatique chez les patients traités par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez lesquels la concentration d'AST et/ou d'ALT est élevée (c'est-à-dire présentant une transaminite). Les causes de dysfonctionnement hépatique associées à une maladie ou à d'autres médicaments doivent également être éliminées avant d'instaurer tout traitement ou de poursuivre le traitement par une immunothérapie. Il faut envisager une CPRM pour effectuer une recherche approfondie des causes liées à une maladie si l'échographie est normale.

Discussion

L'augmentation des concentrations sériques d'AST et d'ALT est l'hépatotoxicité immuno-médiée (immune-mediated hepatotoxicity, IMH) la plus fréquemment observée chez les patients traités par inhibition des points de contrôle immunitaire, y compris chez les patients traités par anti-récepteur de mort cellulaire programmée 1 (anti-PD-1) ou par des anticorps monoclonaux (mAbs) dirigés contre le ligand 1 de mort cellulaire programmée (anti-PD-L1) et les mAbs dirigés contre l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (anti-CTLA-4).^[1] Les augmentations isolées de la concentration de bilirubine sont rares mais peuvent survenir après des augmentations prolongées des concentrations sériques d'AST et d'ALT.^[2] Dans la plupart des cas, les patients sont asymptomatiques et une transaminite de grade 3 ou 4 semble survenir dans < 10 % des cas, en particulier chez les patients recevant un traitement combiné.^[3] Dans une analyse groupée dans laquelle on étudie le profil d'innocuité du traitement par nivolumab plus ipilimumab pour le mélanome à un stade avancé (N = 448), 17 % des patients ont souffert d'une hépatotoxicité de grade 3 ou 4.^[4] Même si la plupart des cas d'hépatite immuno-médiée sont rares, cet effet indésirable (EI) peut être mortel,^[5] ce qui rend essentielle l'élaboration de stratégies pour atténuer les risques d'IMH. Tous les patients traités par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire doivent passer des tests de la fonction hépatique (TFH) avant l'instauration d'un traitement et des TFH doivent être effectués régulièrement pendant et après le traitement.^[6] Les patients doivent également être informés des risques d'hépatotoxicité et d'autres EI immuno-médiés. Il faut leur conseiller de contacter leur oncologue s'ils ressentent un symptôme inhabituel.

La durée médiane d'apparition de l'IMH est de 5 à 6 semaines après le début du traitement, mais celle-ci peut survenir plus tôt au cours du traitement ou même après l'arrêt de celui-ci.^[1,6] Dans une petite étude portant sur 16 patients ayant développé une hépatotoxicité de grade ≥ 3 après un traitement par anti-PD-1/PD-L1 (n = 9) ou anti-CTLA-4 avec ou sans anti-PD-1 (n = 7), la durée écoulée entre l'instauration du traitement et l'apparition de l'hépatite était comprise entre 1 et 49 semaines, les patients développant cet EI après un nombre médian de 2 traitements (page 1 à 36).^[7] L'étude a mis en évidence des différences dans l'histologie de l'hépatite en fonction du traitement reçu, les patients recevant des mAbs anti-CTLA-4 présentant les résultats les moins favorables, y compris une hépatite granulomateuse avec des granulomes avec anneau de fibrine et des endothélites de veine centrale, tandis que les patients recevant des mAbs anti-PD-1/PD-L1 présentaient davantage d'hépatites lobulaires.^[7]

Il faut rechercher une hépatotoxicité chez les patients présentant une augmentation de la concentration d'ALT ou d'AST, ce qui consiste entre autres à éliminer une étiologie virale, un dysfonctionnement hépatique lié à une maladie et d'autres causes d'augmentation des transaminases liées à un médicament.^[1,8] La sérologie de l'hépatite virale comprend l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (hepatitis B surface antigen, HBsAg), l'anticorps dirigé contre la capsid du virus de l'hépatite B (hepatitis B core antibody, HBcAb) et l'anticorps dirigé contre le virus de l'hépatite C (hepatitis C virus antibody, HCVAb).^[2] Une sérologie positive pour HBsAg ou HBcAb doit être suivie d'un test de l'ADN du virus de l'hépatite B, tandis qu'une sérologie positive pour HCVAb doit être suivie d'un test de l'ADN du virus de l'hépatite C.^[2] Il est recommandé à tous les patients présentant une sérologie virale positive de consulter un hépatologue afin de déterminer le traitement antiviral à instaurer pour l'hépatite.^[2]

Une évaluation gastro-intestinale (GI), y compris une échographie, peut être envisagée pour rechercher les causes liées à une maladie, notamment une affection hépatique évolutive ou une obstruction biliaire. Si l'échographie est normale, une TDM ou une CPRM peut être envisagée.^[1] Des études radiologiques peuvent être utilisées pour évaluer d'autres causes, mais leur sensibilité et leur spécificité semblent insuffisantes pour diagnostiquer une hépatotoxicité induite par les inhibiteurs des points de contrôle.^[6] Dans une petite étude portant sur 6 patients souffrant d'une hépatite associée à l'ipilimumab, les patients asymptomatiques présentant des concentrations légèrement accrues d'ALT avaient des résultats d'imagerie normaux.^[9] Dans les cas sévères (ALT > 1 000 UI/l), les résultats d'imagerie étaient similaires à ceux observés pour les causes courantes d'hépatite et comprenaient une légère hépatomégalie, un œdème péri-portal et une lymphadénopathie péri-portale.^[9]

Les médicaments hépatotoxiques doivent être limités ou interrompus chez les patients souffrant d'IMH, qui peuvent avoir besoin de consulter un spécialiste pour empêcher les complications résultant des comorbidités. Pendant les évaluations de la transaminite, les médecins doivent prêter une attention particulière à l'utilisation par les patients de médicaments tels que l'acétaminophène, d'alcool et de compléments alimentaires car de nombreux compléments ont été associés à différents degrés de toxicité hépatique (p. ex. éphédra, kava, chou palmiste).^[1,10]

Cas 1 (suite)

Le nivolumab est interrompu et, pendant cette période, Frank ne reçoit aucun autre médicament. Ses examens de dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C sont négatifs. Aucune étude par imagerie n'est effectuée. Lorsque Frank revient 1 semaine plus tard, une analyse de ses TFH révèle une aggravation progressive de l'hépatotoxicité. Son dernier examen montre une concentration d'AST de 125 U/l et une concentration d'ALT de 167 U/l. Ses concentrations d'ALP et de bilirubine se trouvent dans leurs plages normales.

Question 2 : Que faut-il faire à présent que les TFH de Frank révèlent une aggravation de ses concentrations de transaminases ?

Choix de réponses :

- Utiliser l'imagerie transversale pour évaluer la charge de la maladie au niveau du foie
- Instaurer un traitement par infliximab
- Instaurer un traitement par mycophénolate mofétil (MMF)
- Instaurer un traitement par prednisone

Réponse correcte : Instaurer un traitement par prednisone. L'administration de prednisone doit être envisagée chez les patients comme Frank qui présentent une augmentation modérée de leurs concentrations de transaminases avec une tendance à une aggravation progressive. Les immunothérapies de ces patients doivent également être interrompues et leurs TFH doivent continuer à être évalués tous les 3 à 5 jours.

Discussion

Lorsque des augmentations préoccupantes des concentrations de transaminases sont observées au cours d'un traitement par inhibiteurs des points de contrôle, il faut effectuer des TFH plus souvent pour s'assurer que les concentrations s'améliorent.^[1] Chez les patients présentant des augmentations légères de l'ALT et/ou de l'AST (grade 1 ; < 3 fois la limite supérieure de la normale ^[LSN]), l'immunothérapie peut être poursuivie sauf si les valeurs des analyses biologiques révèlent une tendance préoccupante comme une aggravation progressive d'une ou des deux enzymes hépatiques. Dans ce cas, l'immunothérapie doit être interrompue jusqu'à ce que les concentrations d'AST et d'ALT reviennent à \leq grade 1.^[1,8] La prise en charge de la transaminite chez les patients dont les concentrations de bilirubine ne sont pas élevées dépend de l'ampleur de l'augmentation de la concentration de transaminases.

Chez les patients qui développent des augmentations modérées de l'ALT et/ou de l'AST (grade 2 ; 3 à 5 fois la LSN), il faut interrompre l'immunothérapie et les TFH doivent être évalués tous les 3 à 5 jours.^[1,8] Si l'interruption du traitement ne suffit pas à améliorer les concentrations, il faut instaurer un traitement par prednisone à une dose de 0,5 mg/kg à 1,0 mg/kg par jour. Une prophylaxie contre certains agents pathogènes doit être envisagée pour les patients sous traitement par des stéroïdes, y compris dans le cas d'une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients recevant un équivalent de prednisone de \geq 20 mg pendant \geq 4 semaines et contre d'autres infections fongiques chez les patients recevant ce traitement pendant \geq 6 semaines.^[1] Une prophylaxie contre le zona peut être indiquée chez les patients présentant un risque de réactivation. Lorsque les concentrations d'AST et/ou d'ALT présentent une amélioration durable ou reviennent à un niveau \leq grade 1, le stéroïde peut être diminué progressivement sur \geq 1 mois, avec un suivi fréquent pendant cette période pour évaluer la durée nécessaire pour la diminution progressive. Des diminutions progressives plus lentes sur $>$ 8 semaines peuvent être nécessaires chez certains patients pour empêcher une récurrence de l'hépatite et d'autres EI liés à l'immunité (EILI).^[1,8]

Certaines réserves ont été exprimées quant à l'utilisation des corticostéroïdes, qui semblaient pouvoir compromettre l'efficacité de l'immunothérapie en raison de leurs effets immunosuppresseurs. C'est pourquoi un traitement par corticostéroïde à l'entrée dans l'étude était un critère d'exclusion pour de nombreux essais d'immunothérapie. Cependant, l'utilisation des corticostéroïdes pour traiter des EI liés à l'immunothérapie ne semble pas compromettre les résultats du traitement. Dans une étude japonaise portant sur 184 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ou réfractaire traités par nivolumab, il n'y avait pas de différence apparente dans les proportions de patients présentant des EILI survivant à leur maladie en fonction de l'utilisation ou non de corticostéroïdes.^[11] La survie globale (SG) était de 73 % à 6 mois et de 46 % à 18 mois parmi les patients traités par corticostéroïdes et de 71 % à 6 mois et de 45 % à 18 mois parmi les patients non traités par corticostéroïdes. Dans l'étude, la survenue d'EILI était associée positivement à une amélioration de la survie sans progression (SSP).^[11] Cette observation est en accord avec la littérature, qui a montré que différents EILI étaient associés à une amélioration de l'évolution de nombreux types de cancers.^[1]

Par exemple, une étude sur le mélanome a rapporté une SG médiane de 21,9 mois pour les patients présentant des EILI, contre 9,7 mois pour les patients sans EILI, le vitiligo étant le seul EILI tendant à une SG améliorée de façon non significative par rapport aux autres EILI.^[12]

Alors que l'utilisation des corticostéroïdes pour traiter les EILI provoqués par des inhibiteurs des points de contrôle ne semble pas être associée à une diminution de l'efficacité, des données en vie réelle récentes suggèrent que leur utilisation immédiatement après l'instauration d'un traitement par des mAbs anti-PD-1/PD-L1 pourrait être néfaste.^[13] Dans une évaluation rétrospective des données provenant de patients souffrant de CBNPC fournies par 2 grands centres de cancérologie, l'utilisation de stéroïdes à l'entrée dans l'étude avec ≥ 10 mg de prednisone a été associée à des résultats moins favorables chez les patients traités par des mAbs anti-PD-L1. Une diminution du taux de réponse globale (TRG ; $P = 0,05$), de la SSP ($P = 0,03$) et de la SG ($P < 0,001$) a été observée. Les investigateurs de l'étude recommandent un usage prudent des stéroïdes au moment d'instaurer le traitement par anti-PD-1/PD-L1 jusqu'à ce que l'on dispose de davantage de données.^[13]

Cas 1 (suite)

Frank débute un traitement par prednisone à 1 mg/kg par jour et sa fonction hépatique est surveillée tous les 3 jours. Lorsqu'il revient 1 semaine plus tard, ses TFH sont moins bons. Sa concentration d'AST est désormais de 225 U/l et sa concentration d'ALT, de 300 U/l.

Question 3 : Parmi les propositions suivantes, laquelle est la meilleure option pour prendre en compte la nouvelle aggravation des TFH de Frank ?

PChoix de réponses :

- Instaurer un traitement antiviral contre une hépatite virale occulte éventuelle
- Ajouter du MMF à son traitement par corticostéroïdes
- Instaurer un traitement par infliximab
- Interrompre les stéroïdes et poursuivre la surveillance

Réponse correcte : Ajouter du MMF à son traitement par corticostéroïdes. L'addition de MMF doit être envisagée pour tout patient présentant un événement d'IMH réfractaire aux corticostéroïdes ou s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases après 2 à 3 jours. Il faut éviter d'administrer un traitement par infliximab en cas d'hépatite car une transaminite importante a été associée à ce traitement.

Discussion

Le MMF est un médicament immunosuppresseur utilisé initialement pour éviter le rejet d'organe chez les patients faisant l'objet d'une transplantation d'organe, mais il est désormais également utilisé pour traiter certaines maladies auto-immunes et pour prendre en charge les EILI réfractaires aux corticostéroïdes. Il semble posséder plusieurs effets immunosuppresseurs, y compris la diminution de la prolifération des lymphocytes B et T, l'induction de l'apoptose des lymphocytes T activés et l'appauvrissement en nucléotides guanosine, induisant une cascade d'événements qui réduit le recrutement des lymphocytes et des monocytes au niveau des sites d'inflammation.^[14]

Le MMF est généralement utilisé en cas d'augmentation des concentrations de transaminases de grade 3 (> 5 fois LSN) ou de grade 4 (> 20 fois LSN) qui persiste pendant > 2 jours malgré l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose, mais peut également être utilisé dans le cas d'une IMH de grade 2 réfractaire aux stéroïdes.^[1,8,15] Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Réseau national américain de lutte contre le cancer) et l'ASCO® (American Society of Clinical Oncology, Société américaine d'oncologie clinique) recommandent le MMF dans le cadre des IMH résistantes aux stéroïdes et d'autres EILI en s'appuyant sur des séries rétrospectives et des cas cliniques.^[1] Dans un cas clinique concernant une hépatite sévère consécutive à l'administration d'ipilimumab, l'utilisation de MMF a amélioré la fonction hépatique d'un patient dont les concentrations d'ALT et d'AST s'étaient initialement améliorées après un traitement par des stéroïdes mais avaient empiré lors de la diminution progressive des stéroïdes.^[16] La fonction hépatique du patient est restée stable même après la diminution progressive du MMF. Lorsque l'utilisation de MMF est indiquée, le MMF est administré à une dose de 0,5 à 1 mg par voie orale toutes les 12 heures.^[1,8] Si le patient ne répond pas au MMF, une immunosuppression supplémentaire peut être envisagée.^[8] Il peut également être recommandé de consulter un hépatologue.^[8]

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique ciblant le facteur de nécrose tumorale alpha, qui est utilisé pour traiter différentes maladies auto-immunes. Même s'il peut être efficace pour la prise en charge de certains EILI, il est recommandé de ne pas l'utiliser pour l'hépatite car il a été associé à des lésions hépatiques idiosyncrasiques aiguës et à une réactivation de l'hépatite B.^[17] Des soins à l'hôpital peuvent être envisagés pour les patients présentant des augmentations sévères de l'ALT et/ou de l'AST (p. ex. 10 fois la LSN) et sont nécessaires pour les patients souffrant d'une IMH potentiellement mortelle, y compris en cas d'augmentations de l'ALT/AST de grade 4 ou d'augmentations de l'ALT/AST de grade > 1 avec des augmentations concomitantes de bilirubine > 1,5 fois la LSN.^[1,8] Ces patients ont également besoin d'évaluations des TFH plus fréquentes avec une surveillance effectuée tous les 1 à 2 jours pour les patients présentant des augmentations sévères et tous les jours pour ceux dont l'augmentation est potentiellement mortelle. Le NCCN et l'ASCO recommandent l'arrêt définitif de l'immunothérapie pour tous les patients présentant une IMH sévère ou potentiellement mortelle.^[1]

Cas 1 (suite)

Frank commence un traitement par MMF et ses valeurs ultérieures de TFH présentent une amélioration. Sa concentration d'AST est désormais de 95 U/l et sa concentration d'ALT, de 150 U/l. Le MMF est interrompu et les stéroïdes sont progressivement réduits au cours des 40 jours suivants. Frank est soulagé et demande s'il peut reprendre le nivolumab.

Question 4 : Outre une discussion sur les risques et bénéfices potentiels, que dites-vous à Frank à propos de son traitement ?

Choix de réponses :

- Vous ne pourrez jamais reprendre de nivolumab
- Vous pouvez reprendre du nivolumab
- Nous devons remplacer le nivolumab par du régorafénib
- Nous devons remplacer le nivolumab par l'association cétuximab plus leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine (FOLFOX4)

Réponse correcte : Vous pouvez reprendre du nivolumab. Frank peut reprendre du nivolumab car l'augmentation de ses concentrations d'AST/ALT n'a jamais été sévère ni potentiellement mortelle, ses transaminases se sont stabilisées et sont revenues à leurs valeurs de référence et son traitement par stéroïdes a été diminué progressivement jusqu'à ≤ 10 mg d'équivalent de prednisone par jour. Remplacer le nivolumab par du régorafénib n'est pas nécessaire, mais cela peut être envisagé et discuté avec le patient. Même si le FOLFOX4 présente un risque faible d'hépatotoxicité, ce n'est pas un bon choix à ce stade en raison du manque de données de SG de phase 3 pour étayer l'intérêt de son utilisation dans le CHC.

Discussion

Les directives du NCCN et de l'ASCO® recommandent d'envisager une nouvelle exposition à l'immunothérapie pour les patients présentant une IMH dont les augmentations des concentrations d'AST et/ou d'ALT n'ont pas dépassé le grade 2 et qui ne présentent pas de concentration élevée de bilirubine.^[1] Chez les patients considérés comme des candidats à une nouvelle exposition, il est possible de reprendre l'immunothérapie une fois que les concentrations d'ALT/AST sont revenues aux valeurs de référence et lorsque les stéroïdes, s'ils sont utilisés, ont été réduits à ≤ 10 mg d'équivalent de prednisone par jour. Avant la nouvelle exposition, il est nécessaire d'établir le statut tumoral des patients. Dans le cas d'une réponse totale ou partielle à l'inhibition des points de contrôle immunitaire, les risques et les bénéfices d'une nouvelle exposition par rapport au risque de récurrence de la toxicité doivent être considérés attentivement et discutés avec le patient.^[1] Les données actuelles suggèrent de ne pas réexposer les patients qui présentent une bonne réponse initiale au traitement car leurs réponses semblent durables dans certains cas.^[18]

Si la décision de procéder à une nouvelle exposition à l'immunothérapie est prise, des études rétrospectives suggèrent qu'elle peut avoir lieu en toute sécurité chez de nombreux patients. Cependant, les patients présentent un risque accru de récurrence d'EILI ou de nouvel EILI.^[19] Dans une étude rétrospective de patients atteints de CBNPC traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dont un EILI a nécessité un report du traitement, l'utilisation de glucocorticoïdes ou les deux, et qui ont été soumis plus tard à une nouvelle exposition, 51 % n'ont pas présenté de nouvel EILI, 26 % ont subi une récurrence de l'événement initial et 23 % ont subi un nouvel événement.^[20] Les patients chez lesquels l'EILI initial avait eu lieu tôt (< 3 mois) au cours du traitement avaient une probabilité de nouvel EILI en cas de deuxième exposition plus élevée que les patients chez lesquels l'EILI avait eu lieu plus tard (≥ 3 mois) au cours du traitement (67 % contre 20 %, respectivement ; $P = 0,0079$). La récurrence des EILI ou les nouveaux EILI ont été pris en charge avec succès chez la plupart des patients (90 %) avec l'immunosuppression. Deux patients sont cependant décédés à la suite d'un nouvel EILI.^[20]

Les patients qui reprennent l'immunothérapie après la résolution d'un EILI doivent être suivis attentivement pour surveiller l'apparition d'EILI nouveaux ou récurrents.^[19] Les patients doivent recevoir des conseils sur leur risque de subir une récurrence d'EILI ou un nouvel EILI et doivent comprendre que tout nouveau signe ou symptôme doit les amener à contacter immédiatement leur oncologue, même si celui-ci peut sembler insignifiant. Cela comprend tout nouveau signe ou symptôme de fatigue sévère, céphalée, éruption cutanée, toux, essoufflement, douleur thoracique, ballonnement abdominal, changement du schéma intestinal, perte de poids, changements de la vision, douleurs oculaires, faiblesse musculaire importante, douleurs musculaires ou articulaires sévères ou changements d'humeur.^[1]

Cas 1 - Conclusion

Frank reprend le nivolumab à la dose habituelle et tolère bien le traitement. Après 3 mois, ses examens d'imagerie montrent une régression de sa maladie. Ses concentrations d'AST, d'ALT et de bilirubine sont surveillées régulièrement avant chaque traitement et n'ont pas présenté de nouvelle augmentation.

Cas 2 : antécédents du patient

Susan est une femme de 49 ans qui présente un cancer du côlon métastatique avec déficience du système de réparation des mésappariements (metastatic mismatch repair, MMR). Ses poumons et son foie sont touchés. Parmi ses antécédents médicaux significatifs figurent un diabète de type 2 et de l'hypertension. Elle n'a pas fumé ni consommé d'alcool au cours de sa vie. Parmi ses antécédents familiaux remarquables, sa sœur a eu un cancer de l'endomètre. On instaure chez Susan un traitement par du nivolumab à 3 mg/kg suivi d'ipilimumab à 1 mg/kg le même jour, toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis du nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines. Susan tolère bien la première dose. Néanmoins, elle appelle pour signaler des diarrhées 3 jours après sa deuxième dose. Elle dit qu'elle a eu 5 selles liquides chaque jour au cours des 2 derniers jours. Habituellement, elle a 2 selles par jour. Par ailleurs, elle se sent bien et ne signale aucun autre symptôme GI.

Question 5 : D'après les informations disponibles, laquelle des propositions suivantes décrit le mieux les EILI de Susan ?

Choix de réponses :

- Colite de grade 1
- Colite de grade 2
- Diarrhée de grade 1
- Diarrhée de grade 2

Réponse correcte : Diarrhée de grade 1. Elle souffre de diarrhée de grade 1, définie par les directives du NCCN/de l'ASCO®, de l'ESMO (European Society for Medical Oncology, Société européenne d'oncologie médicale) et les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (Institut national du cancer américain) comme < 4 selles liquides par jour au-delà de la valeur de référence. Elle ne souffre pas de colite

Discussion

Les diarrhées affectent 27 à 54 % des patients traités par anti-CTLA-4, tandis que la colite affecte 8 à 22 % des patients.^[21,22] Les problèmes GI moins fréquents liés à l'immunothérapie peuvent comprendre les ulcères aphteux, l'œsophagite, la gastrite et, plus rarement, la perforation intestinale.^[21] Collectivement, les problèmes GI correspondent aux EILI les plus fréquents associés à un traitement par anti-CTLA-4. Il s'agit souvent des premiers EILI qui induisent l'interruption du traitement car ils sont généralement plus sévères (\geq grade 3) que les autres EILI.^[8]

Les définitions des diarrhées et de la colite figurent dans le Tableau 1.^[1,8,23] Pour établir avec précision le grade des diarrhées des patients, il faut prendre en compte le transit intestinal habituel des patients et pas seulement le nombre d'épisodes quotidiens. C'est pourquoi il faut demander à tous les patients souffrant de diarrhées après une immunothérapie quel est leur transit habituel normal (avant l'immunothérapie). Il faut également leur demander s'ils souffrent d'autres symptômes GI ou non-GI pour distinguer plus facilement les diarrhées de la colite et de tout autre EILI. Bien comprendre les changements par rapport au transit intestinal habituel est essentiel pour déterminer le suivi et l'intervention appropriés.

Tableau 1. Définitions CTCAE de la diarrhée et de la colite^[23]

	Diarrhée	Colite
Légère (grade 1) Pas de gêne dans les AVQ	< 4 selles liquides par jour en plus du nombre habituel	Asymptomatique Observations cliniques/diagnostiques seulement
Modérée (grade 2) AVQ instrumentales limitées	4 à 6 selles liquides par jour en plus du nombre habituel	L'un des éléments suivants : Douleurs ou crampes abdominales Fièvre Mucus ou sang dans les selles Nausées Épisodes nocturnes Diarrhées aqueuses
Sévère (grade 3/grade 4) AVQ de base (soins personnels) limitées	\geq 7 selles liquides par jour en plus du nombre habituel	Identiques à ceux du grade 2 plus l'un des symptômes suivants : Douleur abdominale sévère Symptômes péritonéaux Instabilité hémodynamique Résultats indiquant un risque de complications graves (p. ex. ischémie intestinale, perforation, mégacôlon toxique)

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

Cas 2 (suite)

On diagnostique chez Susan des diarrhées de grade 1. On lui conseille de rester bien hydratée.

Question 6 : Outre ces mesures diététiques, parmi les propositions suivantes, laquelle représente l'étape ultérieure la plus appropriée ?

Choix de réponses :

- Tomodensitométrie abdominale en urgence
- Instauration d'un traitement par lopéramide
- Instauration d'un traitement par prednisone
- Instauration d'un traitement par métronidazole

Réponse correcte : Instauration d'un traitement par lopéramide. Le lopéramide peut être envisagé pour les diarrhées de grade 1. La prednisone peut être envisagée si les diarrhées persistent ou s'aggravent. Le métronidazole peut être envisagé si l'on soupçonne une infection bactérienne provoquée par les diarrhées. Une tomodensitométrie abdominale n'est pas indiquée en cas de diarrhées de grade 1.

Discussion

Les patients souffrant de diarrhées de grade 1 sans signes ni symptômes de colite après un traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire peuvent poursuivre leur traitement sous surveillance étroite. Le lopéramide ou l'association diphénoxylate/atropine peuvent être envisagés.^[1,8, 22] On peut également considérer le fait de suspendre temporairement l'immunothérapie et d'effectuer une évaluation des infections GI (p. ex. panel GI par PCR multiplex et PCR fécale des cytomégalavirus^[CMV]).^[1,24]

Les patients qui développent une colite ou des diarrhées de grade 2 doivent interrompre leur immunothérapie et être traités par prednisone/méthylprednisolone à 1 mg/kg par jour.^[1,24] Comme dans le cas de diarrhées de grade 1, des soins de soutien et une hydratation adéquate doivent être mis en place.^[1,8] À l'inverse, les directives de l'ESMO suggèrent que des mesures pour des diarrhées de grade 1 soient entreprises en premier et recommandent l'administration de prednisone à 0,5 à 1 mg/kg par jour s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes en 3 jours.^[8] Les directives du NCCN/de l'ASCO® et de l'ESMO recommandent toutes d'augmenter la prednisone à 2 mg/kg par jour si les diarrhées ne s'améliorent pas 2 à 3 jours après l'instauration du traitement par prednisone.^[1,8]

Les patients souffrant de colite ou de diarrhées de grade 2 doivent également être soumis simultanément à un bilan complet, comprenant notamment une évaluation des selles pour rechercher une pathologie infectieuse et des analyses de laboratoire (c'est-à-dire une formule sanguine complète, un tableau métabolique complet, une recherche d'anticorps anti-nucléaires, une évaluation de la thyroïdostimuline, la détermination de la vitesse de sédimentation des érythrocytes et le dosage de la protéine C réactive).^[1,8]

Cas 2 (suite)

Susan poursuit son traitement et dit à son médecin qu'elle est restée hydratée. Son immunothérapie est poursuivie. Plusieurs jours après sa troisième dose, elle appelle le cabinet pour signaler une augmentation de ses diarrhées, classées de grade 2. Elle débute un traitement à domicile par prednisone à 1 mg/kg. Deux jours plus tard, l'infirmière oncologue appelle Susan pour effectuer un suivi et établit que les diarrhées de Susan se sont aggravées et sont passées à 9 selles par jour (grade 3).

Question 7 : Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'étape ultérieure la plus appropriée ?

Choix de réponses :

- Une admission à l'hôpital et l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV)
- L'instauration d'un traitement par ciprofloxacine et métronidazole
- La planification d'une TDM abdominale/pelvienne en ambulatoire
- La planification d'une coloscopie en ambulatoire

Réponse correcte : Une admission à l'hôpital et l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV). Susan doit être admise à l'hôpital et recevoir de la méthylprednisolone par voie IV à 2 mg/kg/jour car la sévérité de ses diarrhées nécessite des soins de soutien immédiats et une surveillance à l'hôpital. Rien n'indique cependant que les diarrhées de Susan aient une origine infectieuse et une analyse des selles doit être réalisée avant d'instaurer un traitement antimicrobien tel que la ciprofloxacine et le métronidazole. Il serait raisonnable de demander une consultation avec un gastro-entérologue pour effectuer une TDM et une coloscopie pendant que Susan est à l'hôpital afin de confirmer la colite et d'éliminer la possibilité d'une évolution de la maladie.

Discussion

Les patients qui développent des diarrhées ou une colite de grade 3 ou 4 liées à l'immunothérapie doivent être hospitalisés. Il faut effectuer les mêmes analyses de selles et analyses biologiques que pour la toxicité de grade 2.^[1,22] Des examens d'imagerie tels qu'une tomодensitométrie abdominale et pelvienne peuvent également être envisagés.^[1,22] Pendant leur hospitalisation, les patients souffrant de colite ou de diarrhées de grade 3 ou 4 doivent être hydratés par voie IV, leurs électrolytes doivent être restaurés et ils doivent recevoir par voie IV de la méthylprednisolone à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour jusqu'à ce qu'une amélioration se produise. La prednisone par voie orale doit ensuite être réduite progressivement en ≥ 1 mois.^[1]

L'immunothérapie doit être interrompue et les agents anti-CTLA-4 doivent être arrêtés définitivement chez les patients souffrant de colite ou de diarrhées de grade 3 liées à l'immunothérapie.^[1,22] Certaines directives recommandent l'arrêt définitif de l'immunothérapie chez les patients souffrant d'une toxicité de grade 4,^[8,22] tandis que les dernières directives du NCCN/de l'ASCO® indiquent seulement l'arrêt définitif de l'agent immunothérapeutique responsable de cette toxicité.^[1] Cette dernière recommandation est basée sur des données montrant que les patients souffrant de diarrhées ou de colite significatives pendant un traitement par anti-CTLA-4 peuvent être soignés de façon sûre avec un traitement consécutif par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 sans subir de récurrence.^[25-27] Dans une étude rétrospective, 312 des 576 patients traités par nivolumab ayant reçu préalablement de l'ipilimumab présentaient un taux d'EI liés au traitement (tout grade et grade 3/4) similaire à celui de la population globale de l'étude.^[25,27]

Cas 2 (suite)

Susan est admise à l'hôpital. Ses échantillons de selles sont envoyés au laboratoire pour être analysés et elle commence à être hydratée par voie IV, à recevoir des électrolytes et de la méthylprednisolone par voie IV. Trois jours après le début de ces traitements, ses analyses de selles sont négatives et ses diarrhées ne se sont pas améliorées.

Question 8 : Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'intervention la plus appropriée pour Susan ?

Choix de réponses :

- Effectuer une coloscopie
- Instaurer un traitement par mycophénolate
- Laisser 1 semaine aux stéroïdes pour qu'ils agissent
- Administrer 1 dose d'infliximab

Réponse correcte : Administrer 1 dose d'infliximab L'infliximab peut être bénéfique dans le cas de diarrhées/colite réfractaires. Une coloscopie peut être envisagée pour les patients dont les symptômes semblent être provoqués par une infection opportuniste ou dans le cas où un EILI reste réfractaire au traitement.

Discussion

Les patients qui ne répondent pas aux corticostéroïdes dans les 2 à 3 jours après leur instauration doivent être traités simultanément par infliximab.^[1] L'infliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) qui bloque l'interaction du TNF- α et de ses récepteurs, inhibant ainsi l'induction des cytokines pro-inflammatoires (p. ex. interleukine $^{[1]}$ -1, IL-6) et modulant l'activité des effecteurs immunitaires (p. ex. leucocytes, neutrophiles, éosinophiles).^[1] Il est utilisé pour traiter différentes maladies auto-immunes, notamment la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la polyarthrite rhumatoïde, mais son efficacité a également été démontrée pour le traitement de différents EILI réfractaires aux stéroïdes, y compris les diarrhées et la colite. L'infliximab est généralement administré à une dose de 5 mg/kg, et une dose unique suffit le plus souvent.^[1,26] Si les symptômes persistent après la première dose, une deuxième dose de 5 mg/kg peut être administrée 2 semaines plus tard.^[26] Dans l'idéal, il est préférable de connaître le statut tuberculique (TB) du patient avant d'instaurer un traitement par infliximab ou tout autre traitement par anti-TNF- α , car il existe un risque de réactivation de la tuberculose après le début de l'administration d'infliximab. Le test TB ne doit pas retarder l'instauration du traitement par anti-TNF- α chez les patients souffrant d'EILI aigus sévères ou réfractaires.^[1]

Si les symptômes des patients ne s'améliorent pas après l'administration d'infliximab, ou si l'utilisation d'un bloqueur de TNF- α est contre-indiquée, un traitement par vedolizumab peut être envisagé.^[1,22] Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, bloquant ainsi son interaction avec la molécule 1 d'adhérence cellulaire adressine des muqueuses (MAdCAM-1), ce qui empêche les lymphocytes T mémoire de migrer à travers l'endothélium vers le tissu parenchymateux GI enflammé.^[28] Il est utilisé couramment pour traiter l'inflammation GI dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, mais il a été utilisé avec succès dans des séries de cas pour traiter les diarrhées et la colite liées à l'immunothérapie.^[1] Dans une série de cas, 6 des 7 patients ont bénéficié d'une rémission de leur entérocrite sans utilisation de stéroïdes, avec une calprotectine fécale normalisée, après un traitement par vedolizumab. Cette rémission a été obtenue après une durée médiane de 56 jours après l'instauration du traitement par vedolizumab.^[29] Le patient qui n'a pas répondu souffrait d'une rectocolite hémorragique active et avait reçu un traitement prophylactique par vedolizumab.

On ignore encore pourquoi certains patients développent des EILI graves et d'autres non, mais l'augmentation du nombre de données suggère que le microbiote intestinal joue un rôle.^[19] Dans une étude prospective menée sur des patients atteints de mélanome métastatique sous traitement par ipilimumab, la présence accrue de bactéries appartenant au phylum Bacteroidetes était corrélée à un taux réduit de colite induite par l'ipilimumab.^[30] On ignore la façon dont Bacteroidetes peut influencer ce risque ; cependant, ce phylum constitue la majorité du microbiome dans les intestins sains et une diminution de sa présence a été associée à une inflammation chronique et à une augmentation du catabolisme du tryptophane.^[31] Il a été démontré que les enzymes catabolisant le tryptophane permettaient aux cellules cancéreuses d'échapper plus facilement au système immunitaire.^[32]

Dans une autre étude, l'utilisation d'antibiotiques a été associée à un bénéfice clinique réduit résultant d'un traitement par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez des patients atteints de CBNPC à un stade avancé et de carcinome à cellules rénales.^[33] Chez les patients atteints de CBNPC, la SG médiane était de 7,9 mois dans le groupe traité par des antibiotiques et de 24,6 mois chez les patients non traités par antibiotiques (rapport de risque ^[RR], 4,4 ; intervalle de confiance à 95 % ^[IC] : 2,6 ; 7,7 ; $P < 0,01$). Chez les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR), la SG médiane était de 17,3 mois dans le groupe traité par antibiotiques et de 30,6 mois dans le groupe non traité par antibiotiques (RR, 3,5 ; IC à 95 % : 1,1 ; 10,8 ; $P = 0,03$).^[33] Même si ces résultats sont spectaculaires, ils ne suggèrent pas d'éviter les antibiotiques chez les patients sous traitement par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Les patients présentant une pathologie infectieuse doivent poursuivre le traitement par antibiotiques. Ces études indiquent cependant la nécessité de nouvelles recherches pour savoir s'il est possible de manipuler le microbiome intestinal afin de réduire le risque d'EILI et d'améliorer l'efficacité du traitement par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Cas 2 - Conclusion

L'état de Susan s'améliore au cours des 24 heures suivantes. Les stéroïdes sont réduits progressivement parallèlement à la résolution de ses diarrhées. Depuis qu'elle a développé une colite résultant de son traitement combiné par anti-CTLA-4/anti-PD-1, la possibilité de reprendre du nivolumab seul a été discutée. Elle décide de prendre du nivolumab seul. Un examen de restadification montre que la maladie est stable après 3 mois et Susan continue son traitement par nivolumab, qu'elle tolère bien.

Références

1. 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, version 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Updated November 14, 2018. Accessed February 22, 2019.
2. Sanjeevaiah A, Kerr T, Beg MS. Approach and management of checkpoint inhibitor-related immune hepatitis. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9:220-224.
3. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33:1974-1982.
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. Bhave P, Buckle A, Sandhu S, et al. Mortality due to immunotherapy-related hepatitis. *J Hepatol*. 2018;69:976-978.
6. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38:976-987.
7. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68:1181-1190.
8. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
9. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, Jet al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*. 2013;31:1071-1077.
10. National Institutes of Health (NIH). LiverTox. Drug Record. Herbal and Dietary Supplements. https://livertox.nih.gov/Herbals_and_Dietary_Supplements.htm. Accessed February 22, 2019.
11. Higashiyama RI, Horinoichi H, Sekine K, et al. Efficacy of nivolumab in patients treated by corticosteroid due to immune-related adverse events. *J Clin Oncol*. 2018;36(no. 5_suppl):163.
12. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:511-521.
13. Arbout KC, Mezquita L, Long N, et al. Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):9003.
14. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47:85-118.
15. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:560-575.
16. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:175-178.
17. National Institutes of Health (NIH). LiverTox. Drug Record. Infliximab. <https://livertox.nih.gov/Infliximab.htm>. Accessed February 22, 2019.
18. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:180.
19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
20. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):9012.
21. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:406-417.
22. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. 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.

23. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Published November 27, 2017.
24. MD Anderson Cancer Center. Evaluation and management of suspected immune-mediated colitis/diarrhea. <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clinical-management-immune-mediated-colitis-web-algorithm.pdf>. Updated September 25, 2018. Accessed March 6, 2019.
25. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4311-4318.
26. Postow M, Wolchok J. Patient selection criteria and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. <https://www.uptodate.com/contents/patient-selection-criteria-and-toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>. Updated January 17, 2019. Accessed March 6, 2019.
27. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: algorithms for management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:13-19.
28. Entyvio [package insert]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; 2018.
29. Bergqvist V, Hertvig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66:581-592.
30. Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*. 2016;7:10391.
31. Pedro MN, Rocha GZ, Guadagnini D, et al. Insulin resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:514.
32. Mbongue JC, Nicholas DA, Torrez TW, et al. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in immune suppression and autoimmunity. *Vaccines (Basel)*. 2015;3:703-729.
33. 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.

Abréviations

Acm: anticuerpo monoclonal
AD: actividad diaria
ALT: alanina aminotransferasa
ASCO®: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica
AST: aspartato aminotransferasa
CCR: carcinoma de células renales
CHC: carcinoma hepatocelular
CMV: citomegalovirus
CPNM: cáncer de pulmón no microcítico
CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética
CRI: cociente de riesgos instantáneos
CTFEA: criterios terminológicos frecuentes para los eventos adversos
CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico
EA: evento adverso
EAim: evento adverso inmunomediado
EAir: evento adverso inmunorrelacionado
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
FNT- α : factor de necrosis tumoral α
FOLFOX4: cetuximab leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino
GI: gastrointestinal
HBcAb: anticuerpo común de la hepatitis B
HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HCVAb: anticuerpo del virus de la hepatitis C
i.v.: intravenoso
IC: intervalo de confianza
IL: interleucina
LSN: límite superior de la normalidad
MAdCAM-1: molécula de adhesión celular adhesina mucosa 1
MMF: micofenolato de mofetilo
MMR: reparación de bases mal emparejadas
NCCN: Red Oncológica Nacional Integral
PD-1: receptor de la apoptosis 1
PD-L1: ligando de la apoptosis 1
PFH: prueba de la función hepática
RCP: reacción en cadena de la polimerasa
SG: supervivencia general
SLP: supervivencia libre de progresión
TB: tuberculosis
TC: tomografía computarizada
THIM: toxicidad hepática inmunomediada
TRO: tasa de respuesta objetiva
VHC: virus de la hepatitis C

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/immune-mediated

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