

Gestion des toxicités des immunothérapies anti-points de contrôle immunologique : expérience d'un centre d'expertise

Paul-Albert DOMNARIU, CCA, Service de Médecine Interne Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

Jean Marie MICHOT, PH, Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP), Institut Gustave Roussy, Villejuif, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

Ariane LAPARRA, PH, Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP), Institut Gustave Roussy, Villejuif, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

Noémie CHANSON, PH, Service de Médecine Interne Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Cécile GOUJARD, PU-PH, Service de Médecine Interne Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Nicolas NOEL, PU-PH, Service de Médecine Interne Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Olivier LAMBOTTE, PU-PH, Service de Médecine Interne Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

INTRODUCTION :

Les inhibiteurs des points de contrôle immunologiques ou « immune checkpoint inhibiteurs » (ICIs) sont des anticorps qui peuvent produire des réponses cliniques durables et améliorer le pronostic des maladies cancéreuses. Leurs effets secondaires, les réactions adverses immunologiques (RAI), sont de mieux en mieux connus et étudiés. Le rôle de l'interniste est important pour coordonner la gestion de ces toxicités surtout quand il existe de multiples RAI ou quand il y a des difficultés diagnostiques.

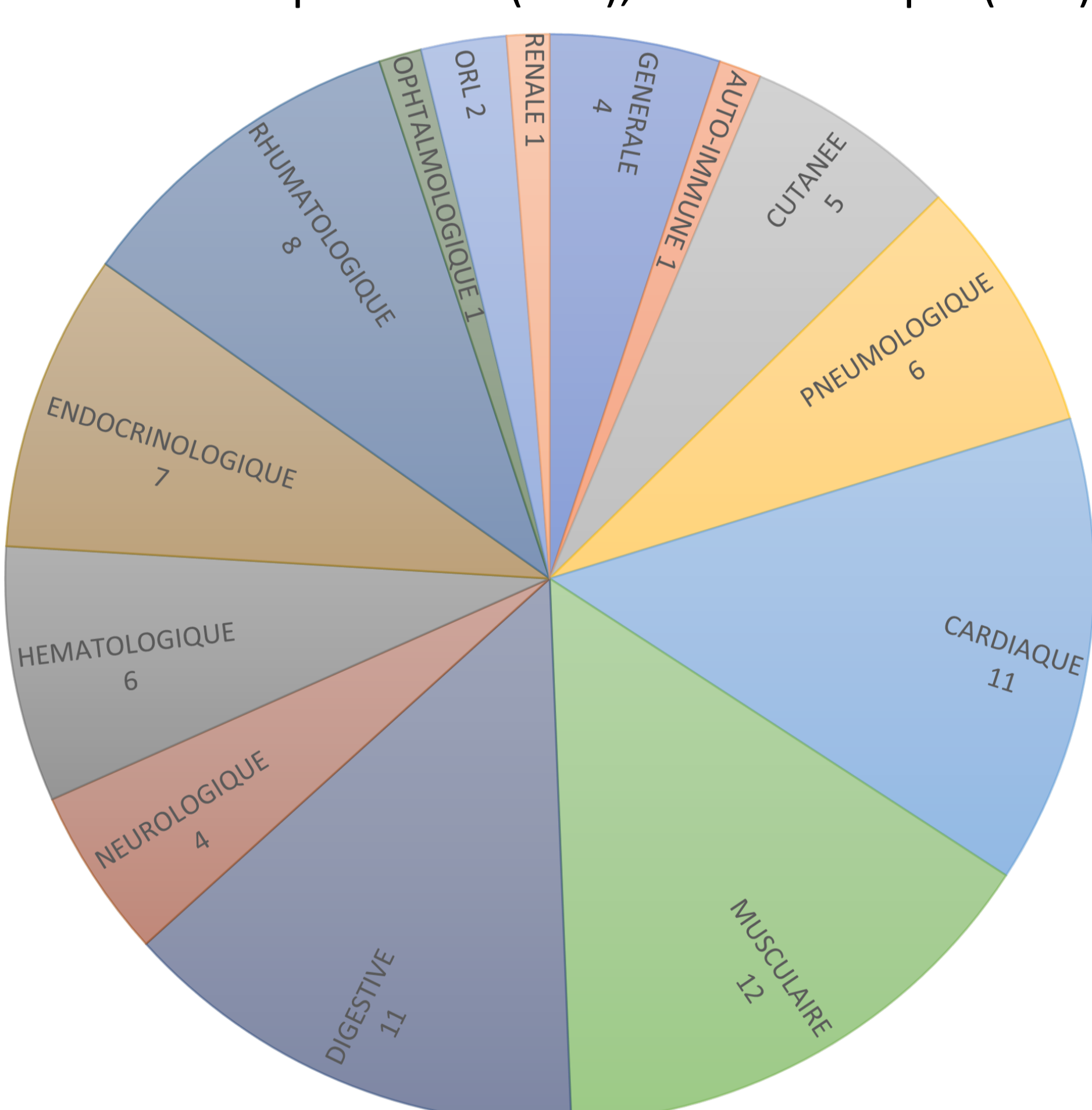
L'objectif est de rapporter l'expérience de la gestion des patients admis pour potentiels RAI dans un service de Médecine Interne ayant créé un centre d'expertise dédié il y a 6 ans.

PATIENTS ET METHODES :

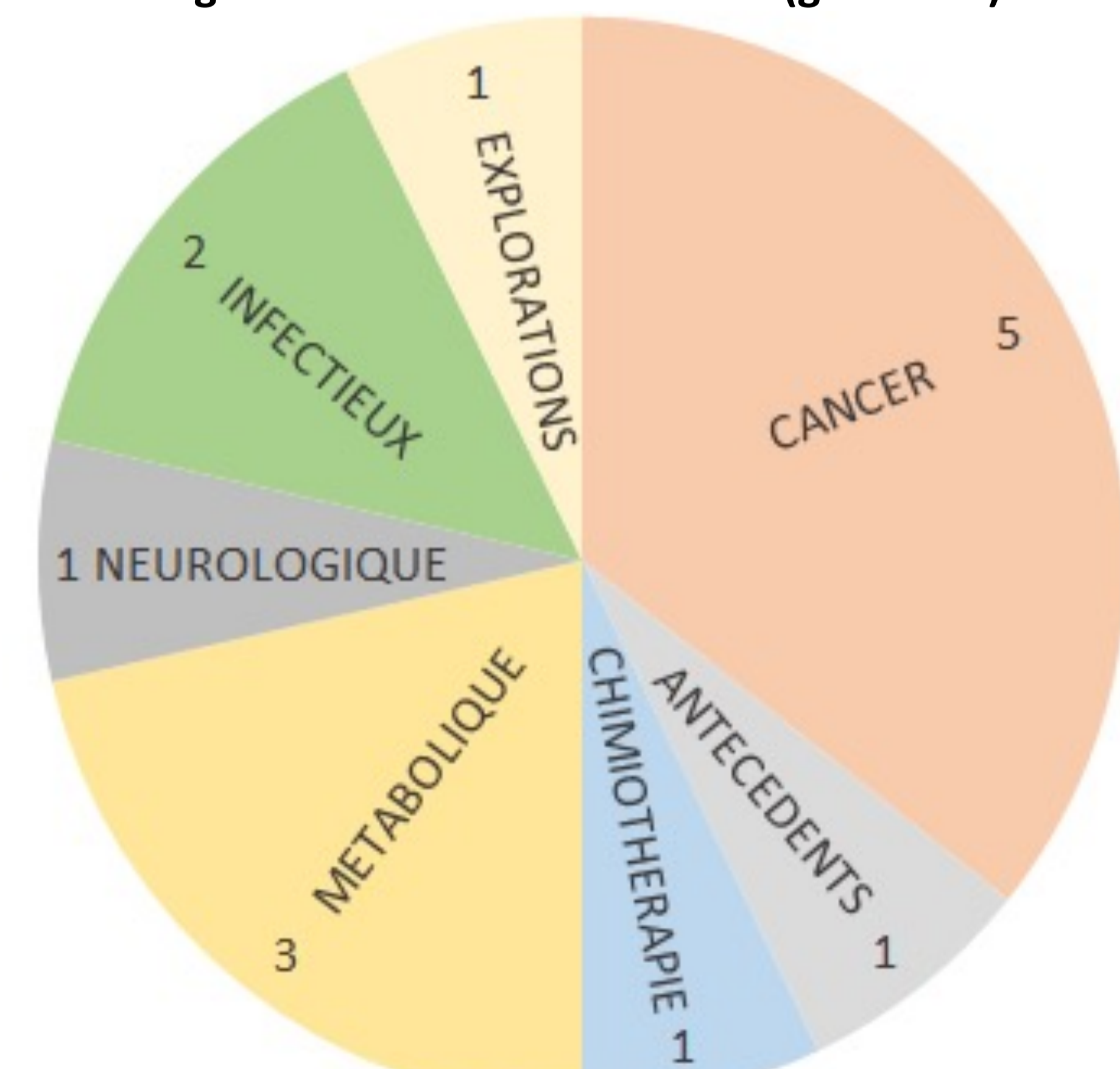
Les patients adultes, traités avec un ou plusieurs ICIs, hospitalisés pour une RAI potentielle ont été inclus. Une évaluation clinique et paraclinique était réalisée pour déterminer l'imputabilité des ICI pour le(s) symptôme(s) de chaque patient. La sévérité des RAI a été gradée selon la classification CTCAE (version 5). En fonction de la RAI et de sa sévérité, un traitement spécifique a été débuté. Les médianes et les valeurs extrêmes sont données.

RESULTATS :

52 patients avec un âge médian de 65.5 [33–86] ans ont été admis. Le Tableau 1 résume les caractéristiques de la cohorte et les types de cancer présents. La durée médiane d'hospitalisation était de 7 [1-100] jours. La durée médiane entre le diagnostic de cancer et l'hospitalisation dans notre service était de 30 [2-296] mois. Une patiente avait un cancer pulmonaire et un cancer de sein. 13 patients ont fait un séjour en réanimation avant ou après l'hospitalisation dans notre service. 5 patients avaient des syndromes paranéoplasiques de type syndrome de Pancoast–Tobias (n=2), dermatomyosite paranéoplasique (n=1), syndrome Pierre-Marie-Foix (n=1), polyarthrite paranéoplasique type RS3PE (n=1). 9 patients avaient débuté un autre traitement dans le même temps que les ICI: thérapie ciblée (n=7), chimiothérapie (n=1) et radiothérapie (n=1).



Les valeurs représentent le nombre des patients
Figure 1. Classification des RAI (grade 1-4)



Les valeurs représentent le nombre des patients
Figure 2. Patients sans RAI

5 patients ont été hospitalisés avant le début de l'ICI.

Avant l'hospitalisation, les ICI ont été arrêtés pour réponse (n=3), progression (n=1), fin du protocole (n=1) ou pour la suspicion d'une RAI (n=38). Il n'y avait pas d'interruption pour 6 patients au moment du passage dans notre service.

Le diagnostic de RAI a été confirmé chez 38 patients. 25 patients avaient plusieurs toxicités avec une médiane de 3 [2-7] toxicités. 88 RAI ont été identifiées dont 60 RAI grade 3-4 qui étaient digestives (n=12),

cardiaques (n=10), musculaires (n=10), hématologiques (n=6), pneumologiques (n=5), endocriniennes (n=4), neurologiques (n=3), rhumatologiques (n=3), dermatologiques (n=3), générales (fièvre, n=1), ophtalmologique (n=1), un SAPL et une vascularite. On notait aussi une hyperprogression chez un patient. 37 patients ont reçu une corticothérapie et 16 patients ont reçu un autre immunosuppresseur. 17 patients recevaient une corticothérapie à l'admission (3 par voie cutanée). 2 patients recevaient du méthotrexate et de la cortisone en association et 1 patient recevait de la ciclosporine et de la cortisone.

Dans le groupe des patients sans RAI les motifs d'hospitalisation étaient: des effets indésirables de la chimiothérapie (n=1), des douleurs diffuses dans un contexte d'antécédent de syndrome douloureux chronique (n=1), bilan des TVP à répétition (n=1), des céphalées (n=1), infection virale (n=1) et découverte d'une infection VIH (n=1), stéatose hépatique (n=1), insuffisance surrénalienne (n=1), goutte (n=1) et symptômes liés à l'évolution de leur cancer (n=5).

L'évolution pendant et après l'hospitalisation a été favorable pour la majorité des patients. 20 patients étaient décédés au moment de l'analyse des données.

TOTAL	52 (100%)
FEMMES	20 (38.5%)
AGE	65.5 [33-86]
DUREE SEJOUR	7 [1-100]
ADRESSES PAR GUSTAVE ROUSSY	41 (78.8%)
ANTECEDENTS	
CARDIOVASCULAIRES	34 (65.4%)
IMMUNOLOGIQUES#	7 (13.5%)
INFECTIEUX§	7 (13.5%)
TYPE CANCER	
PULMONAIRE	17 (32.7%)
UROLOGIQUE	14 (26.9%)
CUTANEE	9 (17.3%)
DIGESTIF	4 (7.7%)
GYNECOLOGIQUE	4 (7.7%)
ORL	3 (5.8%)
AUTRE&	2 (3.8%)
METASTASES	46 (88.5%)
TRAITEMENTS ANTERIEURS	
CHIMIOTHERAPIE	22 (42.3%)
CHIRURGIE	26 (50%)
RADIOTHERAPIE	11 (21.1%)
THERAPIE CIBLEE	12 (23%)
INTERFERON	3 (5.8%)
IMMUNOTHERAPIE	
ANTI PD-1	32 (61.5%)
ANTI PDL-1	8 (15.4%)
AUTRE (protocoles)	4 (7.7%)
COMBINAISON PD1 + CTLA-4	8 (15.4%)
COMBINAISON CHIMIO + ICI	1 (1.9%)
DEBUT ICI - HOSPITALISATION (mois)	5 [0-79]
TRAITEMENT IS	
CORTICOTHERAPIE	37 (71.2%)
AUTRE IS*	16 (30.8%)

Lupus érythémateux disséminée/ Thyroïdite d'Hashimoto/ Rectocolite inflammatoire/ Granulomatose avec polyangéite/ Rhumatisme articulaire aigu/ Polyarthrite rhumatoïde/ Hépatite post-ICI/ Hypophysite post-ICI/ Vitiligo post-ICI
§ Infection chronique VHB/ Infection chronique VHC/ Infection VIH/ Toxoplasmose oculaire/ TBC
& Carcinome thymique et Liposarcome rétro péritonéal
* Méthotrexate/ Rituximab/ IgIV/ MMF/ Ciclosporine/ anti-TNF/ Cyclophosphamide

Table 1. Caractéristiques des patients



Figure 3. Nombre d'hospitalisations annuelles pour suspicion de RAI

CONCLUSION :

Les RAI sont des complications fréquentes et parfois redoutables des ICI. Le traitement de première ligne, en plus de l'arrêt de l'ICI dès le grade 2 en général, reste la corticothérapie associée ou non à d'autres immunosuppresseurs. Le rôle de l'interniste dans la prise en charge des RAI est central, surtout en cas de RAI multiples ou en cas des difficultés diagnostiques.