

**CLAUDE BERTRAND,
INFIRMIÈRE SPÉCIALISÉE**

« En raison de l'utilisation de plus en plus fréquente de l'immunothérapie, de nouveaux effets secondaires moins bien connus se manifestent qui représentent un défi pour le patient et le prestataire de soins. »



Claude Bertrand, RN^{1,2}
CANCERCARE 2024;1:19-26

Prise en charge infirmière des toxicités liées à l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle

Mots clés :

Empowerment
Maladie chronique
Immunothérapie
Inhibiteurs de points de contrôle

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire tels que les anticorps anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 ont révolutionné le traitement des patients atteints de certains cancers. Le pronostic de vie de ces patients s'est amélioré, certains réagissant de manière complète et durable à la thérapie. Maintenant que la thérapie est appliquée de manière plus étendue, de nouveaux effets secondaires moins bien connus font leur apparition. Ceux-ci nécessitent une toute autre approche de la part du soignant.

NOUVEAUX EFFETS SECONDAIRES

Les infirmier.es en oncologie sont quotidiennement confrontés en pratique à des patients traités par immunothérapie. Ce traitement s'inscrit souvent dans un parcours de soins à long terme, de maladie chronique stable ou évolutive.¹ La mise en place d'une immunothérapie bouleverse le regard que l'on porte sur le cancer et fait du patient l'acteur principal de son combat contre le cancer et ce, en utilisant son propre système immunitaire comme arme.²

L'immunothérapie évolue rapidement et de nouvelles indications thérapeutiques ne cessent d'émerger (voir *Tableau 1*). Cela permet pour la première fois de traiter divers cancers avec une seule molécule (voir *Tableau 2*).³

En raison de son utilisation de plus en plus fréquente, de nouveaux effets secondaires moins bien connus se manifestent, ce qui représente un défi pour le patient et le prestataire de soins pour les identifier et les traiter. Il est donc nécessaire de pouvoir s'appuyer sur un personnel soignant ayant bénéficié d'une formation spécifique pour pouvoir y répondre. Une infirmier.e en pratique expérimenté.e est idéalement qualifié.e pour servir d'interlocutrice.eur centrale pour les patients et leurs proches ainsi que pour les médecins et le personnel soignant au sein de l'équipe interdisciplinaire tout au long du traitement. Pour faciliter cette révolution thérapeutique, il importe que cet.te infirmier.e possède une connaissance suffisante en matière d'immunothérapie."

INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE

Les immunothérapies ciblant les points de contrôle immunitaires (PD1, PD-L1, CTLA4), appelés inhibiteurs de points de contrôle, sont devenues indispensables dans le traitement du cancer, et la liste de nouvelles thérapies ne cesse d'augmenter.⁴ Mais il y a un revers à la médaille. Tout d'abord, de nombreux malades ne répondent pas à ces traitements, pour des raisons qui ne sont pas encore entièrement claires. En outre, les effets secondaires peuvent être sérieux. La recherche

¹Oncology nurse, UCL Bruxelles

²Enseignant en immunothérapie, UCL Bruxelles

Conflit d'intérêts : aucun signalé. **Soutien financier :** aucun signalé.

Veillez adresser toute correspondance à : clauderbertrand40@hotmail.com

Anti-CTLA-4	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab (Yervoy[®], Bristol-Myers Squibb) • Tremelimumab (Imjudo[®], AstraZeneca)
Anti-PD-1	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (Keytruda[®], MSD) • Nivolumab (Opdivo[®], BMS) • Cemiplimab (Libtayo[®], Sanofi)
Anti-PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab (Tecentriq[®], Roche) • Durvalumab (Imfinzi[®], AstraZeneca) • Avelumab (Bavencio[®], Merck) • Dostarlimab (Jemperli[®], GSK)

Tableau 1. Immunothérapie approuvée par l'EMA avec l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire. *Source : ema.europa.eu*

sur l'expansion de ces thérapies avance à grands pas ; à l'avenir, davantage de pathologies pourront être approuvées pour le traitement par immunothérapie. Celle-ci pourra en outre devenir un traitement adjuvant ou néo-adjuvant pour certaines indications.

GESTION DES EFFETS SECONDAIRES LIÉS À LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les inhibiteurs de points de contrôle génèrent des effets indésirables sous forme de dysimmunitaires en activant fortement les lymphocytes. Les anticorps anti-CTLA-4 provoquent généralement des effets secondaires plus fréquents et plus graves que les inhibiteurs de PD1 ou PD-L1.⁵ Il s'agit d'un large éventail d'effets secondaires comparables aux symptômes des maladies auto-immunes. Il est dès lors essentiel d'informer les patients de ces effets secondaires dès le début du traitement. La plupart de ces effets secondaires sont réversibles avec des corticostéroïdes. La gestion *des événements indésirables liés au système immunitaire* (EIASI), tels que décrits ci-dessous, est basée sur les critères du « *Common Terminology Criteria for Adverse Events* » (CTCAE).^{6,7}

1 TOXICITÉS CUTANÉES

Les éruptions maculopapulaires, le prurit et le rash sont les effets indésirables les plus fréquents de l'immunothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle et sont souvent les premiers à apparaître.⁸ L'association de deux immunothérapies différentes entraîne l'apparition de toxicités cutanées plus précoces et plus fréquentes.⁸

EVALUATION CLINIQUE DE L'INFIRMIER.E :

Symptômes :

- Rougeur, démangeaison ou éruption
- Oedème
- Xérose
- Changement de pigmentation ou de couleur de la peau
- Etat général du patient

Facteurs qui peuvent jouer un rôle :

- Une dermatite préexistante
- Un psoriasis préexistant
- Anomalies sanguines cohérentes avec une autre étiologie (éosinophiles, anomalies hépatiques)

Les patients traités par immunothérapie doivent prendre conscience de leur propre rôle dans la prévention des toxicités cutanées. Les stratégies d'autogestion incluent l'utilisation de produits cosmétiques doux, crèmes hydratantes et crème solaire, en particulier chez les patients à risque. En cas de toxicités cutanées, l'infirmier.e peut discuter avec les médecins en fonction de l'intensité des symptômes pour déterminer si des stéroïdes et des anti-histaminiques doivent être administrés. Une vigilance constante est essentielle pour intervenir précocement et éviter une hospitalisation.

2 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

Les toxicités gastro-intestinales sont, après les toxicités cutanées, les effets indésirables les plus fréquemment observés allant de la diarrhée légère à la colite sévère et à la perforation intestinale et pouvant dans de rares cas entraîner la mort.⁹

EVALUATION CLINIQUE DE L'INFIRMIER.E :**Symptômes :**

- Faiblesse
- Fatigue
- Fièvre
- Perte d'appétit
- Amaigrissement significatif (>5%)
- Déshydratation extra et intra cellulaire
- Modification de la fréquence des selles et modification de leur consistance, rectorragies, mucus dans les selles
- Douleurs abdominales

Lorsque la diarrhée est modérée à sévère, une option de traitement efficace consiste à utiliser des corticostéroïdes. Cela permet de gérer efficacement les symptômes et de reprendre le traitement par immunothérapie.¹⁰

3 TOXICITÉS HÉPATIQUES : LES HÉPATITES

Lors d'un traitement par immunothérapie, le foie peut s'enflammer.

EVALUATION CLINIQUE DE L'INFIRMIER.E**Symptômes :**

- Fatigue
- Diminution du niveau d'énergie
- Ecchymoses
- Ictère cutanéomuqueux
- Prurit
- Modification de la couleur des selles
- Saignements plus fréquents
- Urines foncées
- Transpiration accrue
- Fièvre

Facteurs qui peuvent jouer un rôle :

- Anomalies sanguines : augmentation des transaminases
- Augmentation de la bilirubine totale
- Altération de la fonction gastro-intestinale
- Ictère
- Ascite
- Etiologie infectieuse liée à d'autres pathologies

Un avis spécialisé sera nécessaire en cas d'hépatite persistante de grade 1 ou grade 2 pendant plus de deux semaines, en l'absence d'étiologie évidente.¹¹ Grâce à une surveillance simple, l'immunothérapie peut être interrompue au besoin, entraînant la récupération de l'hépatite.

4 TOXICITÉS ENDOCRINIENNES : LES ENDOCRINOPATHIES.

Les toxicités endocriniennes englobent notamment l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite et le diabète.^{12,13}

EVALUATION CLINIQUE DE L'INFIRMIER.E**Symptômes :**

- Fatigue
- Perte d'énergie
- Modification du poids
- Palpitations
- Céphalées
- Soif excessive
- Urines fréquentes
- Modifications de l'état mental
- Douleurs abdominales
- fonctionnement intestinal inhabituel
- Hypotension

Facteurs qui peuvent jouer un rôle :

- Les symptômes d'un diabète : augmentation de la glycémie sanguine
- Hyper ou hypothyroïdie (modification TSH-T4 libre)
- Hypophysite : chute des hormones ACTH-TSH-FSH-LH-GH), diminution du cortisol
- Une infection
- Un diagnostic différentiel tel que la dépression

Le rôle infirmier dans la détection des endocrinopathies est complexe en raison de la nature générique fréquente des symptômes (fatigue, maux de tête, dépression, somnolence). Une évaluation approfondie est donc essentielle, et il est nécessaire de revisiter l'anamnèse de base avant chaque perfusion. Le risque de toxicités endocriniennes est plus élevé dans les premiers mois justifiant une surveillance étroite pendant cette période.¹⁴ Dans la plupart des cas, les endocrinopathies n'entraînent pas l'arrêt du traitement.¹⁴

5 TOXICITÉS PULMONAIRES

La pneumonite est une maladie moins fréquente et dans la majorité des cas de faible grade, mais chez un petit nombre de patients, elle peut-être sévère et potentiellement fatale. On peut observer des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères.¹⁵ Comme les endocrinopathies, la pneumonite a tendance à survenir plus tard que la plupart des autres

Et associés aux Immunothérapies. L'importance d'une anamnèse de base approfondie nous aidera quant à l'évolution des symptômes et nous permettra de déceler un problème dès son installation.

EVALUATION CLINIQUE DE INFIRMIER.E

Symptômes :

- Dyspnée
- Détresse respiratoire
- Toux
- Expectorations
- Fatigue
- Respiration sifflante
- Fièvre

Facteurs qui peuvent jouer un rôle :

- La saturation en O₂ est-elle plus basse que lors de l'anamnèse de base ?
- Antécédents respiratoires : asthme, pathologie broncho-pulmonaire chronique, tabac, sarcoïdose, fibrose pulmonaire
- Un traitement par radiothérapie antérieur ?
- Infection pulmonaire

- Polyneuropathie
- Paralysie du nerf facial
- Myasthénie grave
- Meningite aseptique
- Encéphalite

Pour ces toxicités, le traitement par inhibiteur de point de contrôle doit être suspendu jusqu'à ce que la nature de l'EI soit définie, sauf si l'intensité des toxicités est faible.¹⁷

TOXICITÉS CARDIAQUES :

La myocardite représente moins de 1% des patients traités par Immunothérapie et est souvent associée à une myosite. Il s'agit donc d'une toxicité faible en fréquence mais avec une mortalité importante. En cas de douleurs thoraciques, l'intervention doit être rapide et la prise en charge doit être effectuée par un spécialiste.

TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES :

Il s'agit de toxicités rares mais potentiellement fatales. Les manifestations cliniques les plus courantes sont :

- la neutropénie,
- l'anémie hémolytique auto-immune,
- Thrombocytopenie immunomédiée (ITP)
- l'anémie aplastique.

Comme pour les autres irAE, l'approche standard est un traitement initial aux corticostéroïdes.¹⁸ Si les toxicités sont réfractaires aux stéroïdes, d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés.

CONCLUSION

Grâce à nos connaissances sur la pathologie et l'immunothérapie, les infirmières en oncologie peuvent avoir un impact positif dans le processus de la maladie. Et ce, en impliquant les patients et leur famille sur l'importance de signaler tout changement de leur état de santé et en leur fournissant un soutien tout au long du traitement. Au bout du compte, nous évaluons la conformité aux mesures visant à atténuer les effets secondaires et augmentons la compréhension du traitement à divers moments tout au long de l'évolution de la maladie.

6 AUTRES TOXICITÉS

TOXICITÉS RHUMATOLOGIQUES:

Lorsqu'une réaction inflammatoire, telle que la polyarthrite rhumatoïde, se manifeste comme un effet secondaire de l'immunothérapie, le traitement consiste en l'utilisation d'analgésiques par voie orale pour des symptômes légers à modérés, et dans les cas plus sévères, une faible dose de corticoïdes par voie orale.

TOXICITÉS NÉPHROLOGIQUES :

La principale manifestation dans cette catégorie est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) de sévérité variable, souvent traitée par corticoïdes par voie IV et demandant l'intervention d'un spécialiste.¹⁶

TOXICITÉS NEUROLOGIQUES :

Les toxicités neurologiques sont rares mais plus fréquentes avec la combinaison de 2 immunothérapies pouvant se manifester sous forme de :

Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome • Carcinome à cellules rénales (CCR) • CBNPC métastatique • Mésothéliome pleural malin • Chez un cancer colorectal caractérisé comme MSI-H+ ou dMMR • Carcinome de l'œsophage 	Cemiplimab	<ul style="list-style-type: none"> • CETEC • carcinome basocellulaire (CBC) • CBNPC • Cancer colorectal récidivant ou métastatique
Tremelimumab	<ul style="list-style-type: none"> • CBNPC métastatique sans mutation d'EGFR ou d'ALK 	Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome urothélial • CBNPC • cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) • Carcinome hépatocellulaire (CHC) • Cancer du sein " triple négatif "
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome • CBNPC • Lymphome de Hodgkin classique • Carcinome urothélial Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) • CCR • Carcinome de l'œsophage • Cancer du sein « triple négatif » • Cancer colorectal • cholangiocarcinome • Les cancers suivants lorsqu'ils sont décrits comme MSI-H ou dMMR : <ul style="list-style-type: none"> - Cancer colorectal - Carcinome de l'endomètre - Cancer œsogastrique - Carcinome de la vésicule biliaire 	Durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> • CBNPC • SCLC • Cholangiocarcinome • CHC
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome • CBNPC • CCR • Lymphome de Hodgkin classique • CETEC • Carcinome urothélial • Mésothéliome pleural malin • Chez un cancer colorectal caractérisé comme MSI-H+ : dMMR • Carcinome de l'œsophage • Cancer oesogastrique 	Avelumab	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome à cellules de Merkel (MCC) • CCR • Carcinome urothélial
		Dostarlimab	<ul style="list-style-type: none"> • Endometriumcarcinoom
<p><i>ALK = Kinase du lymphome anaplasique, CBC = Carcinome basocellulaire, dMMR = 'mismatch repair deficient', eGFR = 'estimated glomerular filtration rate', CHC = Carcinome hépatocellulaire CETEC = Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, MCC = Carcinome à cellules de Merkel, MSI-H = 'microsatellite instability high', SCLC = Cancer du poumon non à petites cellules, CCR = Carcinome à cellules rénales, CBNPC = Cancer bronchique non à petites cellules, NSCLC = Carcinome pulmonaire à petites cellules</i></p>			

Tableau 2. Les indications approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Dans de nombreux cas, des conditions spécifiques sont associées à l'utilisation de l'immunothérapie. *Source : ema.europa.eu*

Le futur est prometteur ! A l'avenir, l'immunothérapie pourrait s'administrer à domicile. La polyvalence croissante de l'immunothérapie entraîne toutefois une complexité accrue dans la gestion des effets secondaires, exigeant une approche plus spécialisée de la part des experts cliniques impliqués.

Plus que tout autre traitement l'immunothérapie offre aux infirmières en oncologie une occasion de mettre leur expertise et leur point de vue au service des soins de qualité, axés sur le patient.

RÉFÉRENCES

1. Godoy S. Quelle prise en charge des patients pour un traitement d'avenir, l'immunothérapie ? 2016, p.20.
2. Les défis de l'immunothérapie en oncologie : Réussir l'intégration de l'innovation en immunothérapie anti-cancéreuse dans la prise en charge du cancer en France. Cercle de réflexion Immuno-oncologie. 2017
3. Zitvogel L, Marbelle A. Comprendre les effets indésirables des immunothérapies. Gustave Roussy, Paris. 2017, p.4.
4. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3044-3060. Published 2022 Apr 24.

INDICATIONS POUR LA PRATIQUE

1. Les inhibiteurs des points de contrôle provoquent des effets secondaires sous forme de réactions immunitaires indésirables en activant fortement les lymphocytes.
2. Il est essentiel d'informer les patients dès le début du traitement par immunothérapie sur les effets secondaires possibles. Une participation active du patient permet de détecter et de contrer les effets secondaires à un stade précoce.
3. Les effets secondaires les plus fréquents de l'immunothérapie sont des toxicités cutanées, gastro-intestinales, hépatiques, endocriniennes, et pulmonaires.
4. Les toxicités moins fréquentes comprennent les toxicités rhumatologiques, néphrologiques, neurologiques, cardiaques et hématologiques.
5. L'infirmière peut jouer un rôle majeur dans la prévention des effets secondaires en :
 - a. Impliquant le patient et ses proches dans la détection des effets secondaires.
 - b. Veillant à la conformité aux mesures de prévention des effets secondaires.
 - c. Fournissant une compréhension au patient du traitement et des effets secondaires, tout en effectuant des vérifications régulières à ce sujet.
 - d. Impliquant dès le début des experts en fonction de la nature et de l'ampleur des effets secondaires.
6. Pour plus d'études, veuillez consulter le site Web Immunomanager, développé par la BSMO ici : <https://www.bsmo.be/immunomanager/irae/>



5. Yang F, Shay C, Abousaud M, et al. Patterns of toxicity burden for FDA-approved immune checkpoint inhibitors in the United States. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):4. Published 2023 Jan 5.
 6. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(1):90-92.
 7. Bertrand C. L'immuno-oncologie en pratique : reconnaissance des effets secondaires, éducation du patient. *MasterClass en Oncologie.* 2017.
 8. Tattersall IW, Leventhal JS. Cutaneous Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: The Role of the Dermatologist. *Yale J Biol Med.* 2020 Mar 27;93(1):123-132.
 9. Alomari M, Al Ashi S, Chadalavada P, Khazaaleh S, Covut F, Al Momani L, Elkafrawy A, Paddidri V, Funchain P, Campbell D, Romero-Marrero C. Gastrointestinal Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors Are Associated With Enhanced Tumor Responsiveness and Improved Survival. *Gastroenterology Res.* 2022 Apr;15(2):56-66.
 10. Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250-255.
 11. Zeboulon C, Baroudjian B, Pagès C, et al. Toxicités hépatiques des immunothérapies au cours du traitement du mélanome métastatique stade IIIc et IV. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2015 ; 142 : S499-S500.
 12. Madden KM, Hoffner B. Ipilimumab-Based Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events With Ipilimumab Monotherapy and Combination Therapy With Nivolumab. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(4 Suppl):30-41.
 13. Castinetti F, Françoise Borson-Chazot, et l'ensemble des membres du consensus SFE 2018. Toxicités endocriniennes de l'immunothérapie : le consensus de la SFE 2018 en bref. *MCED.* 2018 ; 95 : Décembre 2018.
 14. Hattersley R, Nana M, Lansdown AJ. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):e212-e222.
 15. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2590]. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-717.
 16. Charmetant X, Teuma, C, Deeb, A, et al. Toxicité rénale des immunothérapies : quand l'apparition d'une acidose tubulaire distale prend le pas sur l'élévation de la créatinémie. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2018 ; 14 : 394.
 17. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266]. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
 18. Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e48-e57.
-