

Quels sont **les effets secondaires de l'immunothérapie** ?

Laissez-nous répondre
à vos questions.

Série Guides pour les patients ESMO

basée sur les recommandations de pratique clinique de l'ESMO

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge

Un guide pour les patients ESMO

Informations pour les patients basées sur les recommandations de pratique clinique de l'ESMO

Ce guide a été préparé pour vous aider, ainsi que votre famille, vos amis et vos aidants à mieux comprendre les effets secondaires liés à l'**immunothérapie** et leur prise en charge. Il comprend des informations sur les toxicités les plus fréquentes associées aux immunothérapies modernes (appelées « **inhibiteurs de points de contrôle** »), sur la façon avec laquelle votre équipe oncologique gèrera ces symptômes, ainsi que quelques stratégies que vous pouvez adopter vous-même pour minimiser leurs effets.

Les informations médicales décrites dans ce document sont basées sur les recommandations de pratique clinique de la Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology – ESMO) pour la prise en charge des toxicités liées à l'**immunothérapie**, qui sont conçues pour aider les oncologues à établir le diagnostic, le traitement et à gérer le suivi de ces événements. Toutes les recommandations de pratique clinique de l'ESMO sont préparées et revues par des spécialistes de premier plan qui se basent sur des preuves recueillies à partir des derniers **essais cliniques**, recherches et avis d'expert.

Les informations contenues dans ce guide ne visent pas à remplacer les conseils de votre médecin. Votre médecin connaît l'ensemble de votre dossier médical et vous guidera dans le choix du traitement le plus approprié à votre cas.

Ce guide a été rédigé et revu par :

Représentants de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) :

John Haanen ; Karin Jordan ; Francesca Longo ; Jean-Yves Douillard ; Svetlana Jezdic ; Claire Bramley

Représentants de l'European Oncology Nursing Society (EONS) :

Anita Margulies; Ada Kinneally

Représentants de Lung Cancer Europe :

Regine Deniel Ihlen

Représentants de Women Against Lung Cancer :

Stefania Vallone

Représentants d'International Kidney Cancer Coalition :

Rachel Giles

Représentants de Melanoma Patient Network Europe et de MelanomeFrance :

Gilliosa Spurrier

Le texte a été traduit de l'anglais par un professionnel en traduction scientifique et médicale puis relu par le Dr Stéphane Champiat.

Les mots mis en évidence en **couleur** sont définis dans le glossaire à la fin du document.

- 2** Un guide pour les patients ESMO
- 4** Les effets secondaires liés à l'immunothérapie : résumé des informations clés
- 7** Le système immunitaire et le cancer
- 11** Le concept d'immuno-oncologie
- 14** Dans quelle mesure l'immunothérapie moderne diffère-t-elle de la chimiothérapie et des thérapies ciblées ?
- 16** Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?
- 21** Comment les effets secondaires liés à l'immunothérapie seront-ils pris en charge ?
- 27** Références
- 28** Glossaire

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie : résumé des informations clés

Le système immunitaire et le cancer

- Le **système immunitaire** est constitué de différents éléments du corps.
 - Certains agissent comme des barrières physiques/chimiques (peau, **cornée**, membranes de l'**appareil respiratoire**, de l'**appareil digestif**, de l'**appareil urinaire** et de l'**appareil reproducteur**).
 - D'autres fabriquent et/ou font circuler des **cellules immunitaires** spécialisées (**système lymphatique**, **moelle osseuse**, **rate** et **thymus**).
- Le rôle du **système immunitaire** est de défendre le corps contre les agressions, y compris contre les **micro-organismes (bactéries, virus, champignons)** et les cellules cancéreuses.
- La première ligne de défense du corps se compose de barrières physiques/chimiques, la seconde comprend les **globules blancs (leucocytes)** qui vont à la recherche et attaquent les **micro-organismes** ou les cellules anormales (y compris les cellules cancéreuses).
 - Les **lymphocytes T** sont des **globules blancs** qui jouent un rôle fondamental dans la **réponse immunitaire adaptative**, dans laquelle chaque **lymphocyte T** apprend, mémorise et est spécifique d'un **antigène** particulier.
 - Les **lymphocytes T** sont activés par l'intermédiaire d'un mécanisme « serrure - clé » qui leur permet de reconnaître, d'attaquer et de tuer les cellules cancéreuses.
- Le **système immunitaire** surveille et détruit les cellules anormales : cela permet probablement d'éviter de nombreux cancers. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent passer outre le **système immunitaire** de différentes manières.

Le concept d'immuno-oncologie

- Tandis que la **chimiothérapie** ou les **thérapies ciblées** affectent directement la croissance et la prolifération des cellules **cancéreuses**, les médicaments **immuno-oncologiques** exploitent la **réponse immunitaire** anticancéreuse naturelle du corps pour attaquer et détruire le cancer.
- La manipulation des **points de contrôle immunitaire** est à la pointe de la technologie dans le domaine de l'**immuno-oncologie**.
 - Les **points de contrôle immunitaire** sont conçus pour bloquer la **réponse immunitaire** afin d'éviter l'**auto-immunité** et le dommage aux cellules saines. Toutefois, le cancer détourne l'action de ces mécanismes en « désactivant » les **lymphocytes T** une fois qu'ils ont reconnu le cancer, en évitant ainsi qu'ils attaquent et détruisent la cellule cancéreuse.
 - Les **inhibiteurs de points de contrôle** comme les **anti-CTLA-4** et les **anti-PD-1** (deux types déjà disponibles en clinique) ou les **anti-PD-L1** (un type disponible en clinique) évitent cette désactivation et augmentent la **réponse immunitaire anti-tumorale** de l'organisme.

Dans quelle mesure l'immunothérapie moderne se différencie-t-elle de la chimiothérapie et des thérapies ciblées ?

- La **chimiothérapie** consiste à utiliser un ou plusieurs médicaments pour détruire les cellules **cancéreuses** ; elle se base sur le fait que ces cellules se divisent habituellement rapidement ; les effets secondaires sont provoqués par les dommages causés aux cellules saines, notamment celles qui se divisent également rapidement, comme celles de la **moelle osseuse**, des **follicules pileux** et de l'**appareil digestif**.
- Les **thérapies ciblées** agissent spécialement contre des cibles moléculaires présentes dans les cellules cancéreuses, identifiées par le prélèvement de tissus et des analyses de sang. Ces médicaments sont utilisés pour traiter certains types de cancer chez des patients sélectionnés en fonction des caractéristiques moléculaires de leurs **tumeurs**. En général, ces médicaments devraient avoir moins d'effets secondaires sur les cellules saines que la **chimiothérapie**. Cependant, les effets secondaires liés aux **thérapies ciblées** peuvent être aussi très importants et dépendent principalement de la cible de chaque médicament.
- Étant donné que l'**immunothérapie** moderne se basant sur les **inhibiteurs de points de contrôle** bloque les défenses naturelles de l'organisme qui préviennent la suractivation du système immunitaire, elle peut également toucher les tissus sains et provoquer des troubles **auto-immuns**. Cela entraîne des effets secondaires différents de ceux associés à la **chimiothérapie** et aux **thérapies ciblées**, et nécessite donc des stratégies de prise en charge différentes.

Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?

- Les effets secondaires liés à l'immunité causés par les **inhibiteurs de points de contrôle** peuvent toucher tous les organes et tissus. Cependant, ils touchent plus souvent la peau, le **côlon**, les poumons, le foie et les organes **endocriniens** (comme l'**hypophyse** ou la **thyroïde**).
- La plupart de ces effets secondaires, légers ou modérés, sont réversibles s'ils sont rapidement détectés et correctement traités. Il est donc fondamental d'en parler à votre médecin ou à l'équipe oncologique qui vous suit et de signaler tout nouveau symptôme ou toute aggravation de symptôme, ou encore tout symptôme qui vous inquiéterait.
- Les effets secondaires d'un traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** apparaissent généralement quelques semaines ou mois après le début du traitement. Ils peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement, quelques jours seulement après la première perfusion, ou parfois une année après la fin du traitement.
- Les symptômes cutanés (rougeurs et démangeaisons par exemple) sont les effets secondaires les plus fréquents liés aux **anti-CTLA-4** et aux **anti-PD-1/PD-L1**, tandis qu'il semblerait que les symptômes **gastro-intestinaux** (comme la **diarrhée**) apparaissent plus fréquemment avec les **anti-CTLA-4** et que les symptômes pulmonaires et les troubles de la **thyroïde** apparaissent plus fréquemment avec les **anti-PD-1/PD-L1**.

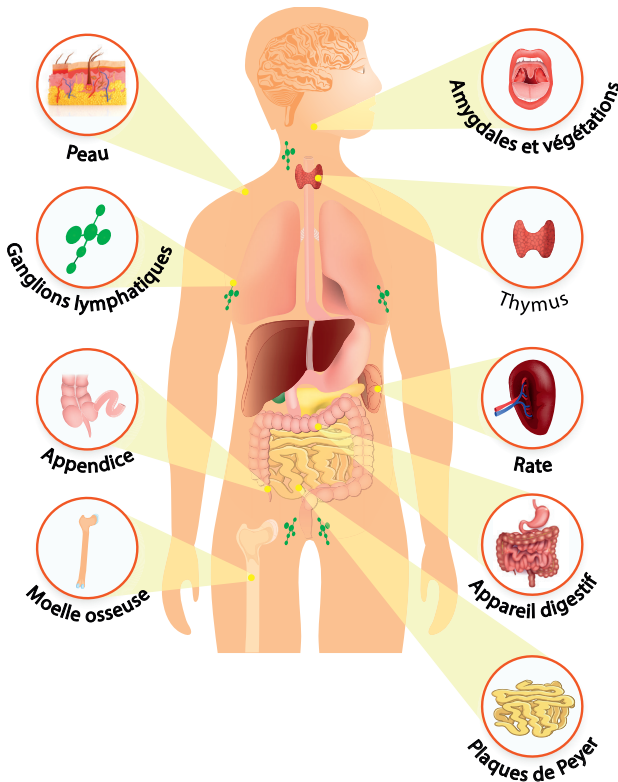
Comment les effets secondaires liés à l'immunothérapie seront-ils pris en charge ?

- Les effets secondaires liés aux **inhibiteurs de points de contrôle** sont tous pris en charge selon les principes de base suivants :
 - Les effets secondaires peu sévères ou modérés sont généralement pris en charge de manière symptomatique, sans interrompre temporairement ni définitivement le traitement.
 - Chez les patients qui souffrent d'effets secondaires modérés mais persistants, il peut-être nécessaire de sauter une ou plusieurs doses du traitement (tout en prenant un traitement symptomatique), jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent.
 - Chez les patients qui souffrent d'effets secondaires graves ou très graves, le traitement sera habituellement interrompu et il sera généralement nécessaire de consulter un spécialiste (un **dermatologue** en cas d'effets secondaires cutanés sévères par exemple).
- En cas d'effets secondaires graves ou persistants, des **corticoïdes** par **voie intraveineuse** ou par **voie orale**, ou d'autres médicaments **immunosuppresseurs** sont utilisés ; il semble que leur utilisation ne compromette pas l'efficacité du traitement par **inhibiteurs de points de contrôle**.
- Si vous devez interrompre définitivement le traitement par **inhibiteur de points de contrôle immunitaire**, cela ne devrait pas affecter négativement la réponse de votre cancer.

Le système immunitaire et le cancer

Qu'est-ce-que le système immunitaire ?

Chez l'homme, le **système immunitaire** comprend le **système lymphatique**, la **moelle osseuse**, la **rate** et le **thymus** ; collectivement, ils produisent et/ou font circuler des **cellules immunitaires** spécialisées. La **peau**, la **cornée** de l'œil et les membranes qui tapissent l'**appareil respiratoire**, l'**appareil digestif**, l'**appareil urinaire** et l'**appareil reproducteur** agissent comme des barrières physiques/chimiques contre les **micro-organismes** comme les **bactéries** et les **virus**. La **moelle osseuse** et le **thymus** sont les principaux organes **lymphoïdes** pour la production et/ou la multiplication des **globules blancs**. Les **globules blancs** sont un groupe de **cellules immunitaires** qui jouent un rôle crucial dans l'efficacité du système immunitaire.



Le **système immunitaire** est constitué de différents éléments du corps : certains agissent comme des barrières physiques/chimiques (peau, cornée, membranes de l'**appareil respiratoire**, de l'**appareil digestif**, de l'**appareil urinaire** et de l'**appareil reproducteur**), tandis que d'autres fabriquent et/ou font circuler des **cellules immunitaires** spécialisées (**système lymphatique**, **moelle osseuse**, **rate** et **thymus**).

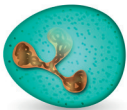
Quel est le rôle du système immunitaire ?

Le système immunitaire défend le corps contre les infections et le cancer.

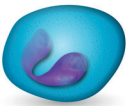
Le rôle du **système immunitaire** est de défendre le corps contre des agresseurs dangereux ou provenant de l'extérieur, y compris les **micro-organismes** (**bactéries, virus, champignons**) et les cellules cancéreuses. Pour fonctionner efficacement, le **système immunitaire** doit être capable de faire la différence entre le soi (cellules normales appartenant à l'individu) et le non-soi (cellules anormales ou particules/organismes étrangers à l'individu). Une **réponse immunitaire** normale comprend :

1. La reconnaissance des **antigènes** potentiellement dangereux.
 - Ils peuvent provenir de l'extérieur du corps, par les **bactéries** par exemple, ou du corps, des cellules saines qui, par exemple, auraient subi une **mutation** et pourraient potentiellement être **malignes** ou le seraient devenues.
2. L'activation et la mobilisation des défenses cellulaires et des **anticorps**.
3. L'attaque de l'agresseur ou de la cellule anormale.
4. La fin de l'attaque une fois que la menace a été neutralisée.

En plus des barrières physiques/chimiques du corps, une autre ligne de défense comprend les **globules blancs** (**leucocytes**) qui circulent dans le sang et sont présents dans les tissus et les organes à la recherche de **micro-organismes** ou de cellules anormales pour les attaquer. Il existe différents types de **globules blancs**. Ils ont des rôles bien définis qui vont de l'attaque directe et de l'élimination des agresseurs ou des cellules anormales à la délivrance de substances spéciales qui renforcent la **réponse immunitaire** des autres cellules.



Neutrophile



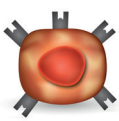
Éosinophile



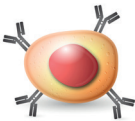
Basophile



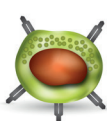
Monocyte



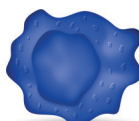
Lymphocyte T



Lymphocyte B



Lymphocyte NK



Macrophage

Il existe différents types de **leucocytes**, chacun ayant un rôle spécifique dans la **réponse immunitaire**.

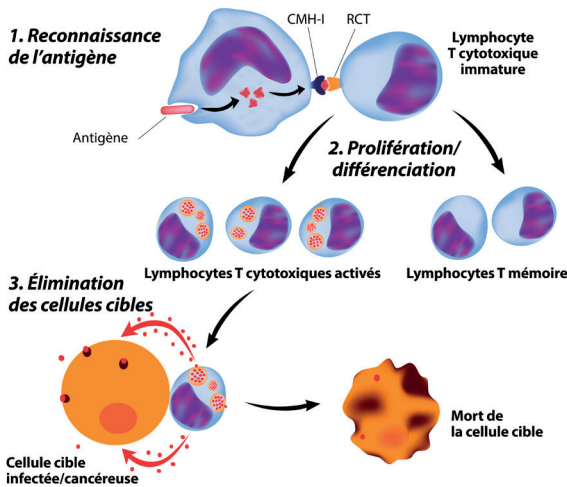
La **réponse immunitaire** comprend deux phases :

- L'**immunité innée** : elle est rapide mais n'est pas spécifique ; une rencontre au préalable avec l'agresseur ou la cellule anormale n'est pas nécessaire pour ce type de réponse. La réponse innée est activée pour lutter contre des pathogènes potentiellement dangereux comme les **bactéries** et les **virus**.
- L'**immunité adaptative** : elle est plus lente mais spécifique ; le **système immunitaire** « apprend » à reconnaître l'agresseur/la cellule anormale et peut l'attaquer plus efficacement dans le cas où il le/la rencontrerait dans l'avenir. Le processus de l'**immunité adaptative** est à la base des vaccinations.

Le **système immunitaire adaptatif** a été manipulé pour ses bienfaits thérapeutiques dans la prise en charge du cancer. Il est par conséquent expliqué de manière plus détaillée ci-dessous.

Les **cellules immunitaires** les plus importantes impliquées dans la **réponse immunitaire adaptative** sont les **lymphocytes B** et les **lymphocytes T**, qui travaillent ensemble pour détruire les agresseurs ou les cellules anormales. Afin de reconnaître les particules/organismes étrangers ou les cellules anormales, les **lymphocytes T** ont besoin de l'aide de cellules spécialisées appelées de manière collective « **cellules présentatrices d'antigène** », qui ingèrent l'agresseur ou la cellule anormale et le ou la fragmentent en petits morceaux afin que les **antigènes** de l'agresseur ou de la cellule anormale deviennent visibles aux **lymphocytes T**.

Activation et mécanisme d'action des lymphocytes T cytotoxiques



1. Les **lymphocytes T** ne peuvent reconnaître les **antigènes** qu'une fois ceux-ci transformés par les **cellules présentatrices d'antigène**, associés au **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) et présentés à un **récepteur des cellules T** (RCT) spécialisé situé sur la surface du lymphocyte T.
2. Ainsi présentée, la combinaison **antigène/CMH** agit comme une « clé » qui correspond à la « serrure » RCT, en activant le **lymphocyte T** (processus appelé « priming ») ; les **lymphocytes T** activés prolifèrent et se différencient en **lymphocytes T** spécifiques d'un antigène et en un petit groupe de **cellules mémoire** (qui se souviendront de l'**antigène** spécifique dans le cas où elles le rencontreraient à nouveau, en assurant ainsi une **réponse immunitaire** plus efficace).
3. Les **lymphocytes T cytotoxiques** activés attaquent les cellules infectées ou cancéreuses en transportant l'**antigène** spécifique reconnu par les **lymphocytes T** et les éliminent.

Comment le système immunitaire répond-t-il au cancer ?

De nombreux cancers peuvent être évités grâce à la surveillance et à la destruction des cellules anormales par le **système immunitaire**, sans que la personne ne s'en rende compte. Cependant, les cellules cancéreuses sont intelligentes. Elles ont développé des mécanismes de résistance face au **système immunitaire** et ont la capacité à s'en cacher d'une ou de plusieurs façons, y compris :

- En dissimulant leur identité : une cellule cancéreuse peut réduire l'expression des **antigènes tumoraux** situés sur sa surface, ce qui fait que le **système immunitaire** a plus de difficultés à l'identifier comme une cellule anormale.
- En élevant une barrière : une cellule cancéreuse peut exprimer des **protéines** sur sa surface qui désactivent la **cellule immunitaire**.
- En influençant d'autres cellules : une cellule cancéreuse peut inciter des cellules proches d'elle à libérer des substances qui suppriment la **réponse immunitaire** (et facilitent donc la prolifération et la survie des cellules cancéreuses).

Les cellules cancéreuses développent des mécanismes de résistance face au système immunitaire.

Le concept d'immuno-oncologie

Contrairement aux traitements anticancéreux qui touchent directement la croissance et la prolifération des cellules **cancéreuses**, comme la **chimiothérapie** ou les **thérapies ciblées**, les médicaments **immuno-oncologiques** exploitent la **réponse immunitaire** anticancéreuse naturelle du corps, en renforçant sa capacité à attaquer et à détruire le cancer (*Kamta et al., 2017*). Les approches de l'**immuno-oncologie** peuvent être regroupées en deux catégories principales :

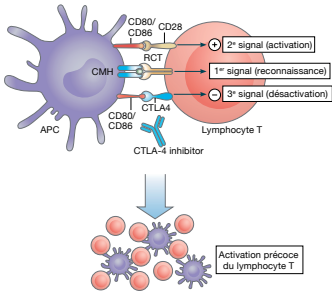
- L'**immunothérapie passive**, qui facilite et renforce la **réponse immunitaire** existant dans le corps ; certains exemples sont les **inhibiteurs de points de contrôle**.
- L'**immunothérapie active**, qui incite les **cellules immunitaires** du corps à reconnaître, à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses ; certains exemples sont les **vaccins** anticancéreux..

Jusqu'à maintenant, l'**immunothérapie passive** s'est révélée l'approche la plus efficace. La manipulation des **points de contrôle immunitaire** est à la pointe de la technologie de l'**immuno-oncologie**. Les **points de contrôle immunitaire** constituent la défense naturelle de l'organisme contre l'**auto-immunité** ; ils sont conçus pour bloquer la **réponse immunitaire** pour éviter des dommages collatéraux aux cellules saines, en « désactivant » (ou parfois en détruisant) les **lymphocytes** activés comme les **lymphocytes T** une fois qu'ils ont reconnu, attaqué et détruit la cellule cancéreuse (ou **micro-organisme**). Les deux types d'**inhibiteurs de points de contrôle** actuellement disponibles en clinique sont les suivants :

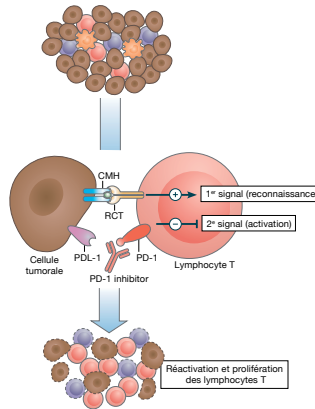
- Les **anti-CTLA-4** ; le **CTLA-4** est une **molécule** spécialisée produite par les **lymphocytes T** au cours des premiers stades de leur activation dans les organes **lymphoïdes**, après quoi elle migre à la surface de la cellule et désactive le **lymphocyte T** en évitant de produire une **réponse immunitaire** excessive (et une **auto-immunité** non souhaitée). En bloquant cette désactivation, les **anti-CTLA-4** renforcent la **réponse immunitaire anticancéreuse** (*Boutros et al., 2016*).
- Les inhibiteurs de **PD-1 (anti-PD-1/PD-L1)** ; le **PD-1** est une **molécule** spécialisée qui ralentit la réponse des **lymphocytes T** contre les cellules cancéreuses une fois que ceux-ci ont atteint le site du **cancer**. En évitant que **PD-1** (la « serrure ») se lie avec **PD-L1** (la « clé »), les **anti-PD-1/PD-L1** prolongent et peuvent même renforcer la **réponse immunitaire anticancéreuse**. **PD-1/PD-L1** fournit un mécanisme nécessaire pour minimiser l'**auto-immunité** non souhaitée et les dommages aux tissus périphériques une fois que les **cellules immunitaires** ont accompli leur travail. Toutefois, les cellules cancéreuses peuvent « détourner » ce mécanisme en produisant elles-mêmes de nombreuses « clés », supprimant ainsi la **réponse immunitaire** (*Boutros et al., 2016*).

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie

A. PRIMING DU LYMPHOCYTE T DANS LES ORGANES



B. RÉACTIVATION DU LYMPHOCYTE T DANS LA ZONE DE LA TUMEUR



CTLA-4 inhibitors Les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1/PD-L1 touchent les **lymphocytes T** à différents stades de leur action immunitaire et dans différents points. Les **anti-CTLA-4** agissent sur la phase précoce de l'activation du système immunitaire, au cours du déploiement initial des **lymphocytes T** ; ils facilitent principalement leur activation et leur prolifération prolongée dans les organes **lymphoïdes** (A). Les **anti-PD-1/PD-L1** retardent principalement le phénomène plus tardif d'épuisement des lymphocytes T qui est dû à leur exposition prolongée à de hauts niveaux d'**antigènes tumoraux** au sein de la tumeur; ils peuvent ainsi revigorer les **lymphocytes T** épuisés, (B). *Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), copyright (2016).*

Les inhibiteurs de points de contrôle renforcent la réponse immunitaire naturelle du corps contre le cancer.

De nombreux **anti-CTLA-4** et **anti-PD-1/PD-L1** ont été approuvés pour un usage clinique dans certains types de cancer, et sont aussi en cours d'**essais cliniques** pour d'autres cancers. Tous les **anti-CTLA-4** et **anti-PD-1/PD-L1** disponibles à ce jour sont des **anticorps monoclonaux**, **protéines** spécialisées, ciblées, réalisées en laboratoire qui se lient chacune à une **molécule** spécifique. Ils sont tous administrés par injection/perfusion **intraveineuse**. Dans la plupart des cas, ils sont administrés comme un agent de traitement unique mais peuvent parfois être combinés entre eux ou à la **chimiothérapie** (*Haanen et al., 2017*).

TYPE DE MÉDICAMENT	EXEMPLES
Anti-CTLA-4	Ipilimumab
Anti-PD-1 (ciblant la « serrure »)	Nivolumab
	Pembrolizumab
Anti-PD-L1 (ciblant la « clé »)	Atezolizumab
	Avélumab
	Durvalumab
Traitement combiné	Ipilimumab + nivolumab

Les médicaments autorisés sont ceux qui ont satisfait aux exigences des autorités de régulation dans une région ou un pays spécifiques et qui ont prouvé qu'ils sont efficaces et suffisamment sûrs pour être utilisés en pratique clinique quotidienne. Les médicaments non autorisés peuvent toutefois être administrés aux patients qui auraient décidé de participer à un **essai clinique**, étant donné que ces patients seront contrôlés très attentivement. Parfois, l'**essai clinique** constituera une partie de la preuve nécessaire à l'autorisation du médicament.

Dans quelle mesure l'immunothérapie moderne diffère-t-elle de la chimiothérapie et des thérapies ciblées ?

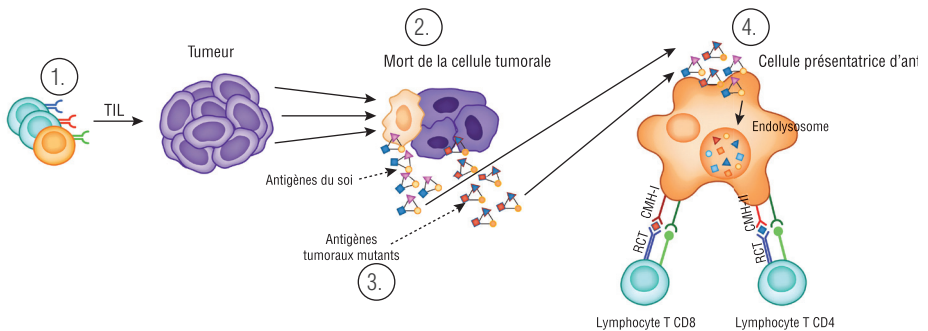
Tout comme avec la chimiothérapie et les thérapies ciblées, le traitement à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle peut également provoquer des effets secondaires mais ces derniers sont très différents et nécessitent des stratégies de prise en charge différentes.

La **chimiothérapie** implique l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments pour détruire directement les cellules **cancéreuses** ou pour bloquer la croissance du cancer en inhibant la capacité des cellules **cancéreuses** à se multiplier. La **chimiothérapie** est conçue pour toucher davantage les cellules **cancéreuses** que les cellules saines, étant donné que, généralement, les cellules cancéreuses se divisent et se multiplient rapidement ; cependant, cette « sélectivité » souhaitée n'est pas parfaite, car les cellules saines ont elles aussi besoin de se diviser et de se multiplier pour se renouveler lorsqu'elles vieillissent, et certaines cellules saines se divisent aussi rapidement, comme les cellules de la **moelle osseuse**, celles qui tapissent l'**appareil digestif**, et celles des **follicules pileux**. Cela explique la raison de certains effets secondaires fréquents de la **chimiothérapie**, comme la perte de cheveux, les **nausées** et les **vomissements**, la baisse des **globules blancs (leucopénie, neutropénie)**, la baisse des **globules rouges (anémie)**, la baisse des **plaquettes (thrombocytopénie)**, la **diarrhée** et la **mucite**. La plupart de ces effets secondaires disparaissent après la fin de la **chimiothérapie** et les cellules saines se rétablissent. Les différents types de médicaments de **chimiothérapie** peuvent provoquer différents types d'effets secondaires.

Les **thérapies ciblées** sont utilisées pour traiter certains types de cancer chez des patients sélectionnés en fonction des caractéristiques moléculaires de leurs **tumeurs** identifiées grâce à une biopsie ou des analyses de sang. Les **thérapies ciblées** peuvent également provoquer des effets secondaires dont le profil dépend largement de la cible des médicaments. Les effets secondaires les plus fréquents de ces médicaments sont la **diarrhée**, des troubles hépatiques et cardiaques, des problèmes de peau et l'hypertension. Étant donné que de nombreuses **thérapies ciblées** sont relativement nouvelles, il n'est pas encore possible de déterminer si elles peuvent provoquer des effets secondaires à long terme.

Les effets secondaires d'un traitement à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle sont provoqués par une forme de réaction auto-immune.

Contrairement à la **chimiothérapie**, qui attaque directement les cellules **cancéreuses**, ou les **thérapies ciblées** qui agissent contre des cibles moléculaires dans les cellules cancéreuses, l'**immunothérapie** moderne par **inhibiteurs de points de contrôle** agit « indirectement », en utilisant le **système immunitaire** du patient. Étant donné qu'elle bloque les défenses naturelles de l'organisme qui évitent la suractivation immunitaire, l'**immunothérapie** peut toutefois aussi toucher les tissus sains et causer des effets secondaires. Les **inhibiteurs de points de contrôle** peuvent provoquer des modifications de l'équilibre immunitaire qui se manifestent sous forme d'effets secondaires **auto-immuns**. Ces derniers sont différents des effets secondaires liés à la **chimiothérapie** et nécessitent donc des stratégies de prise en charge différentes. Le profil des effets secondaires des médicaments qui visent la voie **CTLA-4** ou la voie **PD-1** est légèrement différent, bien que les points communs soient très nombreux (June et al., 2017). Étant donné que les médicaments d'**immunothérapie** sont nouveaux, tous leurs effets secondaires ne sont pas encore connus, de même que la possible survenue d'effets secondaires tardifs après la fin du traitement.



L'activation des **lymphocytes infiltrant la tumeur** (TIL) permet d'attaquer la **tumeur** (1), ce qui provoque la mort des cellules **cancéreuses**. Toutefois, cela peut également endommager les cellules saines environnantes (2). Ce processus libère à la fois des **antigènes tumoraux** du cancer et des **antigènes du soi**, propres aux cellules saines endommagées (3), qui sont dans les deux cas ingérés par les **cellules présentatrices d'antigène** et utilisés pour activer plus de **lymphocytes T** (4). En conséquence de cet effet de « mélange », certains **lymphocytes T** vont reconnaître et attaquer des tissus sains, en provoquant des effets secondaires **auto-immuns**. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June, et al. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).

Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?

Les effets secondaires du traitement à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle sont habituellement légers et réversibles s'ils sont rapidement signalés et traités.

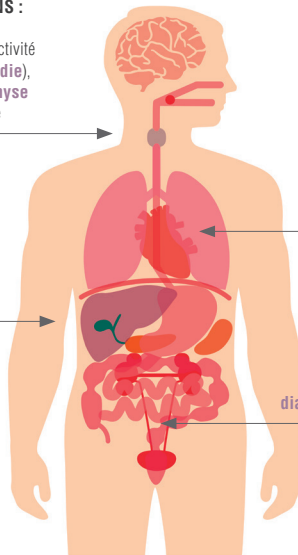
De quels symptômes dois-je me méfier ?

Les effets secondaires liés à l'immunité (parfois appelés effets indésirables liés à l'immunité ou irAE) survenant à la suite de traitement à l'aide d'**inhibiteurs de points de contrôle** peuvent toucher tout type d'organe ou de tissu. Cependant, ils touchent plus fréquemment la peau, le **côlon**, les poumons, le foie et les organes **endocriniens** (comme l'**hypophyse** ou la **thyroïde**) (Haanen et al., 2017). La plupart des effets secondaires liés à l'immunité, de légers à modérés, sont réversibles s'ils sont rapidement identifiés et correctement traités. Il est par conséquent important de toujours mentionner tout symptôme inquiétant, dès son apparition, à votre équipe oncologique (Champiat et al., 2016). Cette dernière contrôlera l'évolution de votre état de santé et vous prescrira des analyses de sang pour détecter tout signe d'effet secondaire au stade précoce. Étant donné que les effets secondaires des **inhibiteurs de points de contrôle** peuvent survenir à tout moment au cours du traitement et parfois aussi après la fin du traitement, votre équipe oncologique vous conseillera également de veiller à l'apparition éventuelle des symptômes suivants, et de les lui signaler en conséquence :

- Troubles d'ordre général : la **fatigue** est un effet secondaire fréquent chez les patients traités par **inhibiteurs de points de contrôle**. Bien que sa cause ne soit que très mal comprise, il est important d'exclure la **thyroïde**, l'**hypophyse** et autres troubles **endocriniens**.
- Troubles cutanés : rougeurs diffuses ou démangeaisons.
- Troubles **gastro-intestinaux** : **diarrhée**, notamment si elle contient du sang ou du mucus, ou si elle est associée à des douleurs abdominales intenses.
- Troubles **endocriniens** : **fatigue**, perte de poids, **nausées/vomissements**, soif ou appétit excessifs, miction excessive et/ou fréquente.
- Troubles **respiratoires** : essoufflement, toux.
- Tous les symptômes les moins fréquents suivants :
 - maux de tête ;
 - confusion ;
 - faiblesse ou douleurs musculaires ;
 - engourdissement ;
 - articulations douloureuses ou gonflées ;
 - fièvre inexpliquée ;
 - susceptibilité accrue aux hématomes ;
 - perte de vision.

ORGANES ENDOCRINIENS :

hyperactivité de la **thyroïde** (**hyperthyroïdie**) ou hypoactivité de la **thyroïde** (**hypothyroïdie**), ou inflammation de l'**hypophyse** (**hypophysite**), par exemple



POUMONS :

inflammation des poumons (**pneumonie**), par exemple

FOIE : inflammation du foie (**hépatite**), par exemple

PEAU : rougeurs, démangeaisons (**prurit**), dépigmentation (**vitiligo**), par exemple

APPAREIL DIGESTIF : **diarrhée, colite**, par exemple

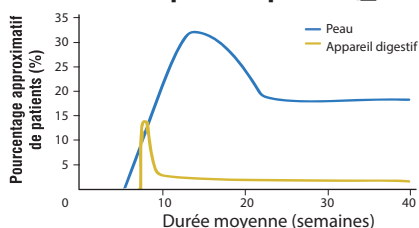
Les effets secondaires du traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** touchent le plus souvent la peau, le **côlon**, les organes **endocriniens** (comme l'**hypophyse** ou la **thyroïde**), le foie et les poumons.

Quand l'apparition de ces effets secondaires est-elle plus probable et avec quelle fréquence ?

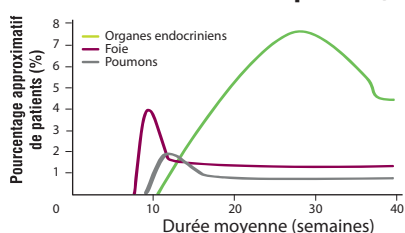
Généralement, les effets secondaires du traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** surviennent assez rapidement, principalement quelques semaines à trois mois après le début du traitement ; cependant, dans certains cas, les premiers effets secondaires ont été signalés quelques jours seulement après le début du traitement. Les effets secondaires peuvent apparaître jusqu'à une année après la fin du traitement (*Haanen et al., 2017*). On pense que la chronologie des effets secondaires liés à l'immunité reflète l'évolution de la **réponse immunitaire** du corps contre le cancer, étant donné qu'elle est renforcée par les **inhibiteurs de points de contrôle**, et l'éventuelle suractivation de cette réponse qui provoque l'**auto-immunité**.

Généralement, les effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle apparaissent dans les semaines ou les mois après le début du traitement mais peuvent durer ou apparaître pour la première fois après la fin du traitement.

irAE les plus fréquents ($\geq 10\%$)



irAE les moins fréquents ($< 10\%$)



Les effets secondaires liés aux **anti-PD-1** apparaissent généralement de quelques semaines à trois mois après le début du traitement, bien que les effets **endocriniens** puissent mettre plus de temps que d'autres à se manifester. (Weber J, et al: *J Clin Oncol* 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

Globalement, les effets secondaires les plus fréquents pour les deux types de médicaments sont des symptômes cutanés, tandis qu'il semblerait que les symptômes **gastro-intestinaux** apparaissent plus fréquemment avec les **anti-CTLA-4** et que les symptômes liés aux poumons ou à la thyroïde apparaissent plus fréquemment avec les **anti-PD-1** (Haanen et al., 2017). Les effets secondaires liés au foie sont moins fréquents et se manifestent approximativement avec la même fréquence pour les deux types de médicaments. Si votre traitement est une combinaison d'**anti-CTLA-4** et d'**anti-PD-1**, les probabilités de présenter un ou plusieurs effets secondaires seront plus élevées.

ORGANE(S) TOUCHÉ(S)	ANTI-CTLA-4	ANTI-PD-1/PD-L1
Peau		
Rougeurs	24 %	15 %
Démangeaisons	25 %–35 %	13 %–20 %
Appareil digestif		
Diarrhée	27 %–54 %	Très faible
Colite	8 %–22 %	
Poumons		
Toux/essoufflement	Très faible	20 %–40 %
Pneumonie		2 %–4 %
Foie	5 %–10 %	5 %–10 %
Organes endocriniens		
Effets sur la thyroïde	1 %–5 %	5 %–10 %
Hypophysite	1 %	Très rarement

Les fréquences estimées des effets secondaires les plus fréquents liés aux différents types d'inhibiteurs de points de contrôle varient. Toutefois, les symptômes cutanés sont les événements les plus fréquents pour les deux types de traitement. La plupart de ces effets secondaires sont légers et réversibles (Adaptation d'Haanen et al., 2017).

Les effets secondaires les plus fréquents touchent la peau ou l'appareil digestif.

Les médecins classent les effets secondaires des traitements pour le cancer en fonction de leur degré de sévérité, sur une échelle de 1 à 4, en fonction de leur gravité croissante. Les effets secondaires du 1er degré sont considérés comme légers, ceux du 2e degré modérés, du 3e degré graves et du 4e degré très graves. Cependant, le critère précis utilisé pour assigner un degré à un effet secondaire spécifique varie en fonction de l'effet secondaire considéré. L'objectif est de toujours identifier et traiter tout effet secondaire avant qu'il ne s'aggrave. Vous devez par conséquent toujours signaler dès que possible tout symptôme inquiétant à votre équipe oncologique. Voici deux exemples indiquant comment sont classés les effets secondaires fréquents liés au traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** (Haanen et al., 2017) :

Rougeurs cutanées

- 1^{er} degré : les rougeurs recouvrent moins de 10 % de la **SC** (surface corporelle) avec ou sans symptômes.
- 2^e degré : les rougeurs recouvrent 10 % – 30 % de la **SC** avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à vivre normalement.
- 3^e degré : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la **SC** avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à prendre soin de lui-même.
- 4^e degré : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la **SC** avec infection ou autres complications, nécessitant l'hospitalisation au sein d'une unité de soins intensifs.

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie

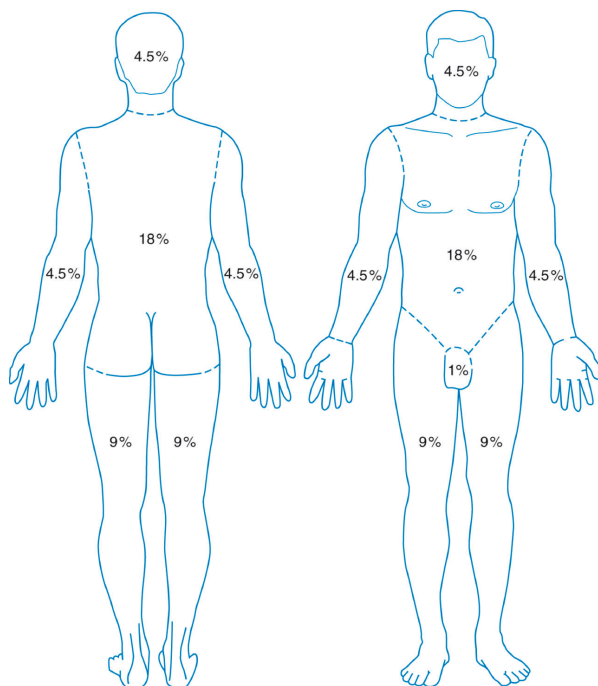


Diagramme indiquant comment les médecins calculent la surface corporelle lors de la classification du degré de rougeurs provoquées par un traitement à base d'inhibiteurs de points de contrôle.

Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

Diarrhée

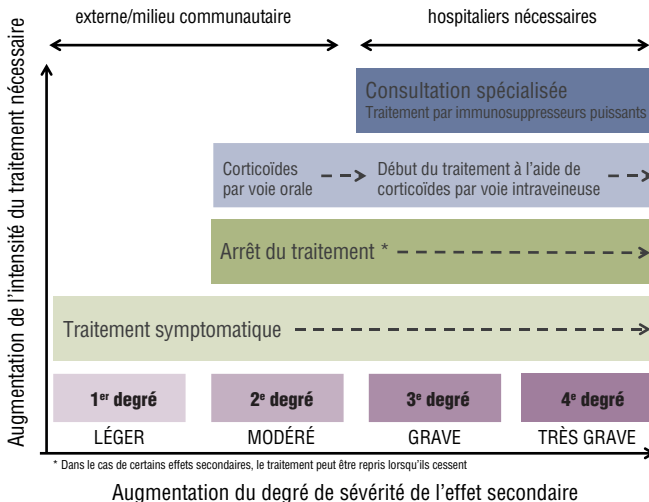
- 1^{er} degré : émission de moins de trois selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, le patient se sent bien.
- 2^e degré : entre quatre et six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, ou douleurs abdominales, ou présence de sang dans les selles, ou **nausées**, ou symptômes nocturnes.
- 3^e/4^e degrés : plus de six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, ou apparition des symptômes dans l'heure qui suit les repas ; s'appliquent également aux patients avec fréquence des selles du 1^{er} ou du 2^e degré qui présentent aussi d'autres symptômes comme la déshydratation, la fièvre ou un rythme cardiaque accéléré.

D'autres effets secondaires seront classés de la même manière, mais en utilisant des critères spécifiques en rapport avec chaque effet secondaire, qui peuvent comprendre des résultats de laboratoire obtenus, pour certains d'entre eux, à partir d'analyses de sang.

Comment les effets secondaires liés à l'immunothérapie seront-ils pris en charge ?

Généralement, pour ce qui concerne les effets secondaires liés aux **inhibiteurs de points de contrôle**, la prise en charge des évènements du 1er ou du 2e degré consiste à traiter les symptômes, sans interrompre ni temporairement ni définitivement le traitement. Chez les patients qui présentent des effets secondaires persistants du 2e degré, il peut être nécessaire de sauter une ou plusieurs doses du traitement et de recevoir également un traitement symptomatique, jusqu'à ce qu'ils s'apaisent ou disparaissent. Chez les patients qui souffrent d'effets secondaires du 3e ou du 4e degré, le traitement est généralement interrompu et une consultation chez un spécialiste est organisée (chez un **dermatologue** en cas d'effets secondaires cutanés graves par exemple).

La stratégie la plus importante et la plus efficace pour la prise en charge des effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle est de les identifier rapidement et d'intervenir au plus vite ; il est par conséquent important de toujours signaler à votre médecin ou à votre équipe oncologique tout nouveau symptôme ou toute aggravation de symptôme.



Le principe général pour la prise en charge des effets secondaires liés au traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** est tout d'abord d'identifier rapidement les symptômes et de les traiter au plus vite à l'aide d'une thérapie et, si possible par **corticoides oraux**. Uniquement en cas d'aggravation des symptômes, vous serez hospitalisé pour un traitement à base de **corticoides** par **voie intraveineuse** ou autre traitement immunosuppresseur. © **Stéphane Champiat MD, PhD**

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie

Il est très important de signaler que les effets secondaires qui conduisent à un arrêt définitif du traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** sont relativement peu fréquents. Des premières constatations indiquent que les traitements à base de **corticoïdes** par **voie intraveineuse** ou autres **immunosuppresseurs** plus puissants (en cas d'effets secondaires plus graves) n'affectent pas négativement la manière avec laquelle votre cancer répondra au traitement par **inhibiteurs de points de contrôle**. De même, les preuves indiquent que, dans le cas où vous seriez contraint d'interrompre définitivement votre traitement par **inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**, cela ne compromettra pas nécessairement la manière dont votre cancer répondra au traitement (*Champiat et al., 2016*).

Prise en charge des effets secondaires liés à l'immunité les plus fréquents

Le tableau ci-dessous fournit un aperçu général des stratégies typiques de prise en charge des effets secondaires liés à l'immunité les plus fréquents. Ce tableau ne vise toutefois pas à remplacer l'avis de votre médecin. Votre médecin connaît votre dossier médical complet et vous conseillera dans le choix du traitement le plus adapté à votre cas.

	DEGRÉ	SYMPTÔMES	PRISE EN CHARGE
Effets secondaires cutanés (rougeurs/démangeaisons)	1	<ul style="list-style-type: none"> Rougeurs recouvrant moins de 10 % de la SC avec ou sans symptômes. 	<ul style="list-style-type: none"> Pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle peut être poursuivi.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Rougeurs recouvrant 10 % – 30 % de la SC avec ou sans symptômes. 	<ul style="list-style-type: none"> Pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle peut être poursuivi.
	<p>Les mesures à prendre soi-même en cas de symptômes du 1er/2e degré (légers à modérés) sont les suivantes : éviter tout contact avec des irritants cutanés ainsi que l'exposition au soleil</p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> Rougeurs recouvrant plus de 30 % de la SC avec ou sans symptômes. 	<ul style="list-style-type: none"> Pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique, plus corticoïdes par voie intraveineuse ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera suspendu mais pourra reprendre si les symptômes passent au 1^{er} degré ou au 2^e degré léger.
4	<ul style="list-style-type: none"> Rougeurs recouvrant plus de 30 % de la SC avec infection ou autres complications. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes par voie intraveineuse et consultation urgente d'un spécialiste ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être définitivement interrompu. 	

Suite page suivante

	DEGRÉ	SYMPTÔMES	PRISE EN CHARGE
Effets secondaires digestifs (diarrhée/colite)	1	<ul style="list-style-type: none"> Émission de moins de trois selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, le patient se sent bien. 	<ul style="list-style-type: none"> Médicament anti-diarrhéique (lopéramide par exemple) et supplémentation en électrolytes par voie orale si nécessaire ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle peut être poursuivi.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Entre quatre et six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, ou douleurs abdominales, ou présence de sang dans les selles, ou nausées, ou symptômes nocturnes. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes par voie orale et examens supplémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie par exemple) ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être suspendu jusqu'à la disparition des symptômes.
	<p>Les mesures à prendre soi-même en cas de diarrhée/colite du 1er/2e degré (légère à modérée) sont les suivantes : boire beaucoup de liquides et éviter un régime riche en fibres/lactose.</p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> 3/4^e degrés : plus de six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, ou apparition des symptômes dans l'heure qui suit les repas ; s'appliquent également aux patients avec fréquence des selles du 1er ou du 2e degré qui présentent aussi d'autres symptômes comme la déshydratation, la fièvre ou un rythme cardiaque accéléré. 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse et examens supplémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie par exemple si pas encore effectuées) ; si aucune réponse aux corticoïdes n'est visible, il est possible d'utiliser de puissants immunosuppresseurs (infiximab) par exemple) ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être définitivement interrompu.
	4		
Effets secondaires pulmonaires (pneumonie)	1	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ; en fonction des images vues à la radiographie. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance régulière, examens pour exclure d'autres causes ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle pourrait être repoussé.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Essoufflement, toux, douleurs thoraciques. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques (en cas de probable infection), corticoïdes par voie orale en l'absence d'amélioration avec les antibiotiques ou si aucune infection détectée, examens supplémentaires (y compris CT scan et bronchoscopie) ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera suspendu.
	3	<ul style="list-style-type: none"> Aggravation des symptômes, difficultés à respirer. 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse, autres immunosuppresseurs plus puissants en l'absence d'amélioration ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être définitivement interrompu.
	4		

Suite page suivante

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie

	DEGRÉ	SYMPTÔMES	PRISE EN CHARGE
Effets secondaires hépatiques (hépatite)	1	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ; en fonction des résultats de laboratoire obtenus à partir d'analyses de sang permettant de mesurer le taux d'enzymes hépatiques. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun traitement immédiat nécessaire, analyses de sang à répéter une semaine plus tard ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle peut être poursuivi.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ; en fonction des résultats de laboratoire obtenus à partir d'analyses de sang permettant de mesurer le taux d'enzymes hépatiques. 	<ul style="list-style-type: none"> Analyses de sang à répéter tous les trois jours, examens supplémentaires de la fonction hépatique à effectuer (si le taux d'enzymes hépatiques augmente, un traitement à base de corticoïdes par voie orale sera administré) ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera suspendu mais pourra reprendre si les symptômes s'améliorent (après avoir progressivement réduit la dose de corticoïdes).
	3	<ul style="list-style-type: none"> 3^e/4^e degrés, épuisement, sensation de malaise, légères douleurs musculaires ou articulaires, perte d'appétit/perte de poids, nausées, démangeaisons, rougeurs, diarrhée, ballonnements ; possibilité de n'avoir que quelques symptômes voire aucun. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes par voie orale ou intraveineuse, en fonction du taux d'enzymes hépatiques ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera interrompu.
	4		<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse et consultation d'un spécialiste ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être définitivement interrompu.

Suite page suivante

		DEGRÉ	SYMPTÔMES	PRISE EN CHARGE
Effets secondaires endocriniens	Thyroïde	-	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hyperthyroïdie (habituellement temporaire et de 1^{er} ou de 2^e degré), possible absence de symptômes ; si légère, différents symptômes possibles avec nervosité, anxiété et irritabilité, sautes d'humeur, difficultés à dormir, épuisement et faiblesse constante, sensibilité à la chaleur, gonflement du cou dû au grossissement de la thyroïde, arythmie cardiaque et/ou rythme cardiaque accéléré (palpitations), convulsions ou tremblements, perte de poids. En cas d'hypothyroïdie (habituellement de 1^{er} ou de 2^e degré), possible absence de symptômes ; si légère, différents symptômes possibles, épuisement, sensibilité au froid, prise de poids, constipation, dépression, ralentissement des mouvements et de la pensée, faiblesse et douleurs musculaires, crampes musculaires, peau sèche et squameuse, cheveux et ongles cassants. 	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, début du traitement à l'aide de bêtabloquants ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera interrompu jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. En cas d'hypothyroïdie, administration d'un traitement hormonal de substitution à long terme (avec des hormones thyroïdiennes en fonction de la gravité) et des corticostéroïdes par voie orale en cas d'inflammation de la thyroïde ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle pourrait être interrompu jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Des analyses de sang devront être régulièrement effectuées dans les deux cas pour contrôler les taux des hormones thyroïdiennes.
	Hypophyse	-	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hypophysite (habituellement de 1^{er} ou de 2^e degré), possible absence de symptômes ; si légère, un ou plusieurs symptômes possibles y compris maux de tête, vision double, soif excessive, production d'une grande quantité d'urine diluée, déséquilibres hormonaux de différents types (et symptômes associés). 	<ul style="list-style-type: none"> Corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse et traitement hormonal de substitution approprié (en fonction de la gravité et de la nature des hormones touchées) ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle pourrait être poursuivi en cas de symptômes peu sévères, mais pourrait être suspendu en cas de symptômes plus graves.

(Adaptation d'Haanen et al., 2017).

Prise en charge des effets secondaires rares

Il existe d'autres effets secondaires liés aux **inhibiteurs de points de contrôle** qui surviennent rarement, mais que vous devez connaître. Les voici (*Haanen et al., 2017*):

- Symptômes **neurologiques** ; selon l'analyse de données provenant de nombreux **essais cliniques**, ils surviennent chez environ 4 % – 6 % des patients traités par **anti-CTLA-4** ou **anti-PD-1**, jusqu'à 12 % chez ceux traités par une combinaison **anti-CTLA-4** et **anti-PD-1**, et se manifestent de différentes façons (y compris faiblesse musculaire, engourdissement et difficultés respiratoires) ; en cas de symptômes du 2e degré ou plus, le traitement se base principalement sur des **corticoïdes** par **voie orale** ou **intraveineuse**.
- Symptômes **rhumatologiques** ; des douleurs musculaires ou articulaires, légères ou modérées, surviennent chez 2 % – 12 % des patients traités par **inhibiteurs de points de contrôle**, plus fréquemment avec un **anti-PD-1** ; le traitement se base principalement sur des **antalgiques** par **voie orale** (en cas de symptômes allant de légers à modérés), voire sur une faible dose de **corticoïdes** par **voie orale** (en cas de symptômes modérés). En cas de symptômes graves, une consultation chez un spécialiste et une forte dose de **corticoïdes** ou d'**immunosuppresseurs** par **voie intraveineuse** pourraient se révéler nécessaires. Il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement par **inhibiteurs de points de contrôle** en fonction de la gravité des symptômes.
- Symptômes rénaux ; moins d'1 % des patients traités par **anti-CTLA-4** ou **anti-PD-1** souffrent de troubles rénaux (et environ 5 % en souffrent dans le cas d'un traitement combiné **anti-CTLA-4** et **anti-PD-1**) ; une détérioration significative de la fonction rénale est traitée à l'aide de **corticoïdes** par **voie intraveineuse** et l'intervention d'un spécialiste. Dans ce cas, il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement par **inhibiteurs de points de contrôle**.
- Symptômes **cardiaques** ; moins d'1 % des patients traités par **anti-CTLA-4** ou **anti-PD-1** souffrent de troubles **cardiaques**. Ces symptômes sont très différents et nécessitent l'intervention rapide d'un **cardiologue**, ainsi qu'un traitement à base de **corticoïdes** ou autres **immunosuppresseurs** à haute dose.

Si vous avez des questions ou des doutes, ou que vous remarquez l'apparition d'un symptôme inquiétant (ou l'aggravation de symptômes existants), vous devez en informer dès que possible votre médecin ou votre équipe oncologique afin qu'ils puissent les traiter rapidement et vous prescrire le meilleur traitement possible. Rappelez-vous que la plupart des effets secondaires liés aux **inhibiteurs de points de contrôle** sont légers et réversibles s'ils sont rapidement détectés. Par conséquent, il est fondamental d'avertir votre médecin ou votre équipe oncologique si vos symptômes vous inquiètent.

Références

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

GLOSSAIRE

ANÉMIE

État caractérisé par une réduction des **globules rouges** ou de l'hémoglobine (**protéine** présente dans les **globules rouges** qui transporte l'oxygène dans le corps).

ANTIBIOTIQUES

Médicaments permettant de lutter contre les infections **bactériennes**.

ANTICORPS

Protéine du sang produite pour répondre et lutter contre un **antigène** spécifique.

ANTICORPS MONOCLONAL

Type de thérapie ciblée. Les anticorps monoclonaux reconnaissent et se lient à des **protéines** spécifiques produites par les cellules. Chaque **anticorps monoclonal** reconnaît une **protéine** particulière. Son rôle diffère en fonction de la **protéine** qu'il doit viser.

ANTI-CTLA-4

Type de médicament qui inhibe le **point de contrôle immunitaire CTLA-4** situé sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses, renforçant ainsi la **réponse immunitaire**.

ANTI-DIARRHÉIQUE

Médicament qui soulage les symptômes de la **diarrhée**.

ANTIGÈNE

Molécule capable de provoquer une **réponse immunitaire**.

ANTIGÈNE DU SOI

Molécule qui est reconnue comme appartenant au corps et qui ne provoque habituellement pas de **réponse immunitaire** chez cette même personne.

ANTIGÈNE TUMORAL

Antigène produit par les cellules **tumorales**.

ANTI-HISTAMINIQUE

Type de médicament utilisé pour traiter les allergies.

ANTI-PD-1

Type de médicament qui bloque le **point de contrôle immunitaire PD-1** et renforce ainsi la **réponse immunitaire**.

ANTI-PD-L1

Type de médicament qui bloque **PD-L1** et renforce ainsi la **réponse immunitaire**.

APPAREIL DIGESTIF

Système digestif comprenant un gros tuyau musculaire qui s'étend de la bouche à l'anus (passage arrière) et qui passe par l'estomac, responsable de la digestion des aliments et de l'élimination des déchets sous forme de selles (féces).

APPAREIL REPRODUCTEUR

Système d'organes grâce auquel les humains se reproduisent et (les femmes) portent leur progéniture.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Passage formé par la bouche, le nez, la gorge et les poumons par l'intermédiaire duquel l'air passe pendant la respiration.

APPAREIL URINAIRE

Terme regroupant la vessie, les reins, l'uretère et l'urètre.

ATEZOLIZUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe l'interaction entre **PD-L1** et **PD-1** située sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. L'**atezolizumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

AUTO-IMMUNITÉ

Réponse immunitaire contre les propres cellules et tissus sains du corps.

AVÉLUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe l'interaction entre **PD-L1** et **PD-1** située sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. L'**avélumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

LYMPHOCYTE B

Type de **globule blanc**, ou **lymphocyte**, qui produit des anticorps.

BACTÉRIES

Organismes microscopiques à cellule unique, dont certains sont capables de provoquer une infection.

BÊTABLOQUANTS

Médicaments qui permettent de ralentir le rythme cardiaque et de réduire la tension.

GLOSSAIRE

BRONCHOSCOPIE

Examen au cours duquel le médecin introduit un dispositif spécial dans le principal conduit respiratoire (bronche), habituellement par le nez ou la bouche, afin d'examiner les voies respiratoires (y compris les poumons).

CARDIAQUE

Relatif au cœur.

CARDIOLOGUE

Médecin spécialisé dans les troubles et les pathologies cardiaques.

CELLULE IMMUNITAIRE

Cellule impliquée dans la **réponse immunitaire** ou composant le **système immunitaire**.

CELLULE MÉMOIRE

Lymphocyte à longue durée de vie capable de se souvenir d'un **antigène** particulier et d'y répondre dans le cas où il le rencontrerait à nouveau.

CELLULE PRÉSENTATRICE D'ANTIGÈNE

Toute cellule qui peut ingérer et présenter un **antigène** à une **cellule immunitaire** sous une forme particulière afin que cette dernière puisse le reconnaître et y répondre.

CHIMIOTHÉRAPIE

Type de traitement anticancéreux utilisant des médicaments qui éliminent les cellules cancéreuses en les endommageant afin qu'elles ne puissent pas se reproduire ni se propager.

COLITE

Inflammation du **côlon** (gros intestin).

CÔLON

Gros intestin.

COLOSCOPIE

Examen au cours duquel un dispositif flexible est introduit dans l'anus afin d'examiner le **côlon**.

COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Groupe de **protéines** situées sur la surface des cellules qui permettent au **système immunitaire** de différencier le soi du non-soi.

CONSTIPATION

Difficulté à évacuer les selles, habituellement associée à des selles dures.

CORNÉE

Couche transparente formant la partie antérieure de l'œil.

CORTICOÏDE

Type de **stéroïde** utilisé pour soulager une inflammation.

CT SCAN

Tomographie axiale assistée par ordinateur ; scanner qui utilise les **rayons X** et un ordinateur pour créer des images détaillées de l'intérieur du corps.

CTLA-4

Protéine spéciale qui, en fonctionnant comme un **point de contrôle immunitaire**, « repousse » une **réponse immunitaire** une fois son rôle accompli.

DERMATOLOGUE

Médecin spécialisé dans les troubles de la peau.

DIARRHÉE

Fréquence anormale de selles (féces) molles ou liquides.

DURVALUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe l'interaction entre **PD-L1** et **PD-1** située sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. Le **durvalumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

ÉLECTROLYTE

Substance (sodium ou calcium par exemple) qui régule l'absorption des nutriments et l'élimination des déchets des cellules.

ENDOCRINIEN

Relatif aux glandes qui sécrètent des **hormones** dans le sang.

ESSAI CLINIQUE

Étude qui évalue les effets d'une opération ou d'un traitement médical.

FATIGUE

Épuisement extrême.

CHAMPIGNONS

Organismes microscopiques dont certains provoquent des infections.

FOLLICULE PILEUX

Petit sac situé dans la peau à partir duquel le poil pousse.

GASTRO-INTESTINAL

Relatif à l'estomac et aux intestins.

GLOSSAIRE

GLOBULE BLANC

Type de cellule sanguine (**leucocyte**) impliqué dans la **réponse immunitaire**.

GLOBULE ROUGE

Cellule sanguine qui transporte l'oxygène dans le corps et qui élimine le dioxyde de carbone.

HÉPATITE

Inflammation du foie.

HORMONE

Messenger chimique produit par une glande spécialisée du corps.

HYPERTHYROÏDIE

Hyperactivité de la **thyroïde**.

HYPOPHYSE

Principale glande **endocrinienne** en forme de petit pois qui se situe à la base du cerveau.

HYPOPHYSITE

Inflammation de l'**hypophyse** (située dans le cerveau).

HYPOTHYROÏDIE

Hypoactivité de la **thyroïde**.

IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Aspect de la **réponse immunitaire** du corps acquise suite à la rencontre d'**antigènes** étrangers.

IMMUNITÉ INNÉE

Type d'immunité non spécifique avec laquelle les humains naissent et qui ne nécessite aucun processus d'apprentissage ni aucune exposition préalable à un **antigène**.

IMMUNO-ONCOLOGIE

Discipline médicale qui utilise des stratégies visant à exploiter le **système immunitaire** afin de traiter le cancer.

IMMUNO-ONCOLOGIQUE

Relatif à l'**immuno-oncologie**.

IMMUNOSUPPRESSEURS

Médicaments ou autres facteurs qui diminuent partiellement ou complètement la **réponse immunitaire**.

IMMUNOTHÉRAPIE

Prévention ou traitement d'une maladie à l'aide de substances qui stimulent (ou suppriment) la **réponse immunitaire**.

IMMUNOTHÉRAPIE ACTIVE

Type d'**immunothérapie** qui stimule le **système immunitaire** d'une personne pour répondre à un ou plusieurs **antigènes** en produisant des anticorps, un vaccin par exemple.

IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE

Interventions conçues pour améliorer la **réponse immunitaire** existant du corps.

INFLIXIMAB

Type de médicament appelé **anticorps monoclonal** utilisé pour traiter les maladies auto-immunes.

INHIBITEUR DE POINTS DE CONTRÔLE

Type de médicament qui bloque certaines **protéines** inhibant la **réponse immunitaire** produites par les cellules du **système immunitaire**, comme les **lymphocytes T**, et certaines cellules cancéreuses, en renforçant ainsi la **réponse immunitaire** de l'organisme.

INTRAVEINEUX

Administré dans une veine.

IPILIMUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe le **point de contrôle immunitaire CTLA-4** situé sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. L'**ipilimumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

LEUCOCYTE

Globule blanc impliqué dans la **réponse immunitaire**.

LEUCOPÉNIE

Diminution du nombre de **leucocytes** (type de **globule blanc**) dans le sang, qui expose les individus à un risque d'infection plus important.

LOPÉRAMIDE

Médicament utilisé dans le traitement de la **diarrhée**.

LYMPHOCYTE

Type de **globule blanc**.

LYMPHOCYTE INFILTRANT LA TUMEUR

Globules blancs qui ont quitté le sang et migré dans une **tumeur**.

LYMPHOCYTE T

Type de **globule blanc** ou **lymphocyte**.

GLOSSAIRE

LYMPHOCYTE T CYTOTOXIQUE

Type de **globule blanc**, ou **lymphocyte**, capable d'éliminer des cellules infectées ou cancéreuses.

LYMPHOÏDE

Relatif aux cellules, tissus et organes qui composent le **système lymphatique**.

MALIN (MALIGNÉ)

Malin est un synonyme de cancéreux. Les cellules **malignes** peuvent envahir les tissus environnants et se propager à d'autres parties du corps.

MICRO-ORGANISME

Organisme microscopique (un **virus** par exemple).

MOELLE OSSEUSE

Tissu spongieux qui se trouve dans certains os (hanches ou os de la cuisse par exemple). Il contient des cellules **souches**, cellules qui peuvent se développer en **globules rouges**, **globules blancs** ou **plaquettes**.

MOLÉCULE

Plus petite unité physique d'une substance.

MUCITE

Inflammation douloureuse et ulcération des muqueuses qui tapissent l'appareil digestif.

MUTÉ

Relatif à une altération permanente de la séquence de l'ADN qui compose un gène, de telle manière que la séquence est différente de celle que l'on retrouve chez la plupart des individus.

NAUSÉE

Sensation d'inconfort caractérisée par une urgente envie de vomir (« mal au cœur »).

NEUROLOGIQUE

Relatif à tout aspect du système nerveux.

NEUTROPÉNIE

Taux excessivement faible de neutrophiles dans le sang, qui augmente le risque d'infection.

NIVOLUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe une **protéine** appelée **PD-1** située sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. Le **nivolumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

ORAL

Par la bouche.

PD-1

Protéine spéciale qui, en fonctionnant comme un **point de contrôle immunitaire**, « repousse » la **réponse immunitaire** une fois son rôle accompli.

PD-L1

Protéine spéciale qui se lie et active **PD-1**, afin de « repousser » la **réponse immunitaire**.

PEMBROLIZUMAB

Type d'**immunothérapie** qui inhibe une **protéine** appelée **PD-1** située sur la surface de certaines **cellules immunitaires** appelées **lymphocytes T** ; cela permet d'activer les **lymphocytes T** pour qu'ils détectent et éliminent les cellules cancéreuses. Le **pembrolizumab** est un **anticorps monoclonal**. Il est administré à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras ou de votre poitrine.

PLAQUETTE

Minuscule cellule sanguine qui permet à votre corps de former des caillots pour arrêter les saignements.

PNEUMONIE

Inflammation des parois des alvéoles (poches d'air) dans les poumons.

POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Molécule du **système immunitaire** qui augmente un signal (renforce la **réponse immunitaire**) ou réduit un signal (affaiblit la **réponse immunitaire**).

PROTÉINE

Grosse **molécule** qui compose la plupart des organes et des tissus du corps.

PRURIT

Démangeaisons.

RADIOGRAPHIE

Examen d'imagerie qui utilise un type de rayonnements qui peuvent passer à travers le corps et qui permet au médecin de voir l'intérieur de votre corps.

RATE

Petit organe de l'abdomen qui purifie le sang et qui constitue un élément clé du **système immunitaire**.

RÉCEPTEUR DES CELLULES T

Molécule située sur la surface des **lymphocytes T** qui reconnaît les **antigènes**.

GLOSSAIRE

RÉPONSE IMMUNITAIRE

Réaction des cellules et des liquides du corps à la présence d'une substance qui n'est pas reconnue comme faisant partie du corps.

RESPIRATOIRE

Relatif à l'**appareil respiratoire** (voir ci-dessus).

RHUMATOLOGIQUE

Relatif à la branche de la médecine qui s'occupe de l'étude et du traitement des maladies rhumatismales.

SC

Surface corporelle ; la mesure de la surface du corps.

SIGMOÏDOSCOPIE

Examen au cours duquel un médecin introduit un dispositif spécial dans le rectum pour examiner la partie inférieure du gros intestin (ou intestin).

STÉROÏDE

Voir **corticoïde**.

SYSTÈME IMMUNITAIRE

Système du corps dont le rôle est de lutter contre une infection ou une maladie.

SYSTÈME LYMPHATIQUE

Réseau de vaisseaux par l'intermédiaire duquel un liquide clair appelé lymphé s'écoule des tissus dans le sang ; il s'agit d'une composante essentielle du **système immunitaire**.

THÉRAPIES CIBLÉES

Type de traitement anticancéreux innovant utilisant des médicaments qui identifient et attaquent précisément les cellules cancéreuses, et qui provoquent habituellement peu de dommages aux cellules saines.

THROMBOCYTOPÉNIE

Diminution du taux de **plaquettes** sanguines. Cela peut favoriser des saignements dans les tissus, des contusions et ralentit la coagulation après une blessure.

THYMUS

Petit organe situé dans le cou qui produit des **lymphocytes T** pour le **système immunitaire**.

THYROÏDE

Organe en forme de papillon situé à la base du cou, sur la partie antérieure. Elle libère des **hormones** qui contrôlent le métabolisme (la manière dont le corps utilise l'énergie).

TOPIQUE

Appliqué directement sur une partie du corps.

TUMEUR

Masse ou accumulation de cellules anormales. Les **tumeurs** peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou **malignes** (cancéreuses). Dans ce guide, le terme '**tumeur**' fait référence, sauf indication contraire, à une masse cancéreuse.

VIRUS

Minuscule **micro-organisme** qui peut se développer et se reproduire à l'intérieur d'une cellule vivante du corps.

VITILIGO

Maladie de peau caractérisée par une dépigmentation qui provoque des taches blanches sur différentes parties du corps.

VOMISSEMENT

Éjection brutale du contenu de l'estomac par la bouche.

Ce guide a été préparé pour vous aider, ainsi que votre famille et vos amis, à mieux comprendre la nature des effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge. Les informations médicales décrites dans ce document sont basées sur les recommandations de pratique clinique de la European Society for Medical Oncology (ESMO) pour la prise en charge des toxicités liées à l'immunothérapie. Nous vous recommandons de demander à votre médecin quels sont les types d'immunothérapie disponibles dans votre pays pour le type et le stade de votre cancer.

Ce guide a été rédigé par Kstorfin Medical Communications Ltd pour le compte de l'ESMO.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via L. Taddei 4

6962 Viganello-Lugano

Suisse

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

Nous pouvons vous aider à comprendre les effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge.

Ce guide a été préparé pour vous aider, ainsi que votre famille et vos amis, à mieux comprendre la nature des effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge. Les informations médicales décrites dans ce guide pour les patients sont basées sur les recommandations de pratique clinique de l'ESMO pour la prise en charge des toxicités liées à l'immunothérapie.

Pour de plus amples informations, veuillez visiter le site www.esmo.org

