

Gestion de la toxicité des immunothérapies : le modèle de la RCP iTox

Managing immune-related adverse events: a multidisciplinary approach

A. Laparra-Ramakichenin*

RÉSUMÉ

Les indications de traitement par immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle de la réponse immunitaire) ne cessent d'augmenter, ce qui expose un nombre conséquent de patients à des effets indésirables dits "immunomédiés" très variés. Ces derniers peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment en cas de retard diagnostique ou thérapeutique. La construction d'un réseau de soins mettant en relation l'oncologue référent et les experts spécialistes d'organes est une aide précieuse dans le parcours de soins du patient. La création d'une RCP dédiée à la gestion de ces patients, d'une base de pharmacovigilance et d'un programme de recherche translationnelle couplé à un réseau d'experts nous a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de ces effets indésirables et leur prise en charge.

Mots-clés : Immunothérapie – Toxicité – Réseau de soins – Multidisciplinarité.

SUMMARY

The use of immunotherapy for the treatment of cancer is steadily increasing, exposing a significant number of patients to a wide variety of so-called "immuno-mediated adverse events" (irAE). irAEs can be life-threatening, especially if there is a delay in diagnosis or treatment.

The construction of a care network bringing together the oncologist and organ specialists is a valuable tool in the patient's care pathway. The creation of a multidisciplinary board dedicated to the management of these patients, coupled with a pharmacovigilance database and a translational research program has allowed us to make progress in understanding the mechanisms of these irAEs and their management.

Keywords: Immunotherapy – Toxicity – Care network – Multidisciplinarity.

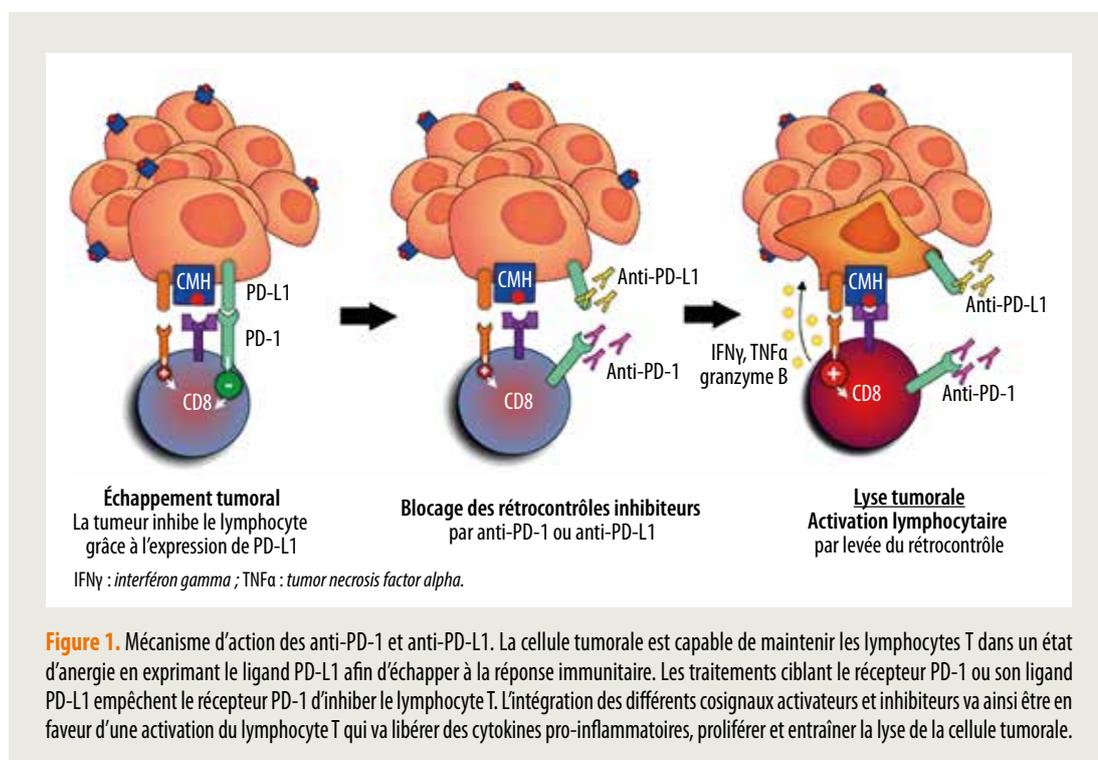
Immunothérapies anticancéreuses anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4

Les *checkpoints* immunitaires, ou points de contrôle de la réponse immunitaire, sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T. Leur rôle physiologique est de maintenir la tolérance du soi et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Ces points de contrôle de la réponse immunitaire sont surexprimés par les cellules cancéreuses ou le microenvironnement tumoral. Les immunothérapies qui les ciblent (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) peuvent induire des réponses antitumorales prolongées et augmenter la survie des patients (*figure 1*). Elles sont maintenant une réalité thérapeutique dans plusieurs cancers : mélanomes, cancers pulmonaires, du rein, urothéliaux, ORL ou encore lymphomes de Hodgkin [1]. Ces nouveaux agents anticancéreux vont

permettre au système immunitaire de s'activer de façon efficace et d'éliminer les cellules tumorales [2]. Mais en réactivant le système immunitaire contre les cellules cancéreuses, ces immunothérapies exposent aussi le patient à un risque de toxicités inflammatoires ou auto-immunes qui peuvent être très variées, et potentiellement létales [3].

Le nombre d'indications pour l'utilisation de ces molécules ne cesse de croître (études d'évaluation de l'association des immunothérapies aux thérapies ciblées ou à la chimiothérapie), ce qui en pratique exposera un nombre élevé de patients à ces toxicités. Actuellement, l'immunothérapie peut être prescrite en adjuvant, ce qui modifie la balance bénéfice/risque de ces traitements, notamment dans les cancers du sein [4]. Il est donc devenu indispensable de diagnostiquer les effets indésirables précocement, et surtout d'identifier des facteurs pronostiques de survenue d'une toxicité immunomédiée.

* Gustave-Roussy,
université Paris-Saclay,
département d'innovations
thérapeutiques et d'essais
précoces, Villejuif.



Création d'un réseau de soins

L'apparition de ces effets indésirables représente un vrai défi diagnostique pour le clinicien. Les anomalies biologiques ou les symptômes rencontrés diffèrent des traitements conventionnels de type chimiothérapie ou thérapie ciblée, et peuvent aller d'une éruption cutanée non spécifique à une pneumopathie, en passant par des cytopénies auto-immunes [5].

Dans ces situations, le recours à un spécialiste d'organe est souvent nécessaire [6]. Plusieurs médecins hospitaliers, chercheurs et scientifiques se sont intéressés à cette thématique pour comprendre, diagnostiquer et mieux traiter ces effets indésirables immunomédiés. La compréhension de ces mécanismes doit comporter de la recherche fondamentale (laboratoire spécialisé en immuno-oncologie) couplée à des données cliniques de qualité.

Gustave-Roussy, l'université Paris-Sud et certains établissements de santé privés ont donc créé un partenariat dans lequel des médecins et chercheurs collaborent pour prendre en charge ces patients. Ainsi, des spécialistes en immunologie, médecine interne, dermatologie, gastroentérologie, hépatologie, pneumologie, rhumatologie, neurologie et endocrinologie appartenant au réseau Paris-Sud ont constitué un réseau d'experts pour répondre à cette problématique [7].

Création d'une base de données de pharmacovigilance : REISAMIC

Afin d'obtenir des données prospectives de qualité, l'unité de pharmacovigilance de Gustave-Roussy a mis au point un registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie (REISAMIC). Ce registre est également ouvert au CHU de Poitiers. Tous les patients commençant une immunothérapie sont inscrits de manière prospective. Tout effet indésirable de grade 2 ou plus, selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*), est enregistré par un pharmacien spécialisé en épidémiologie. Ces effets indésirables sont revus par un clinicien pour vérifier le lien de causalité entre l'immunothérapie et l'effet indésirable déclaré. Cela permet de connaître avec précision le pourcentage d'effets indésirables attendus avec ces thérapies, en ayant un dénominateur commun.

Lancement d'un programme de recherche translationnelle : PREMIS

Les effets indésirables immunomédiés ayant des similarités avec les maladies auto-immunes, un programme de recherche translationnelle a également été lancé

parallèlement à la base de pharmacovigilance. Ce dernier a pour but d'étudier le système immunitaire (phénotypage lymphocytaire, étude des polymorphismes, dosage d'autoanticorps, etc.) avant le début d'une immunothérapie et lors de la survenue d'une toxicité. Cela nous permet d'avoir une étude longitudinale du système immunitaire et ainsi d'observer les variations d'évolution de certains paramètres immunitaires. L'objectif est de pouvoir mettre en évidence des facteurs prédictifs de toxicité chez ces patients.

Création d'une RCP dédiée à la gestion des effets indésirables immunomédiés : la RCP immunoTox

En complément de ces programmes de recherche, la RCP immunoTox est une réunion hebdomadaire qui rassemble les oncologues référents, radiologues, pharmaciens et spécialistes d'organes pour discuter de cas complexes de patients traités par inhibiteurs de point de contrôle.

Cette RCP enregistre entre 350 et 400 demandes par an, avec une sollicitation au niveau national. Les questions les plus fréquemment posées en RCP sont la conduite à tenir et la prise en charge thérapeutique devant une toxicité, la possibilité de reprendre une immunothérapie après la survenue d'une toxicité, l'imputabilité de certains symptômes ou anomalies

biologiques sous immunothérapie, ou de commencer une immunothérapie en cas de comorbidités ou pour certaines populations à risque (maladies auto-immunes, fibrose pulmonaire, transplantés d'organes solides, etc.). Cette RCP a également permis de mettre en évidence les toxicités qui posent le plus souvent des soucis d'ordre diagnostique ou thérapeutique aux praticiens. Ainsi, les toxicités pulmonaires, hépatiques, digestives, neurologiques et les maladies de systèmes représentent plus de trois quarts des toxicités discutées en RCP [7]. Il s'agit en effet de toxicités fréquentes, complexes, qui peuvent causer le décès du patient si elles ne sont pas prises en charge à temps. Pour construire une RCP dédiée aux effets indésirables, il est donc utile d'avoir dans son réseau de soins la présence d'un pneumologue, d'un hépatologue, d'un gastroentérologue, d'un médecin interniste et d'un neurologue pour pouvoir appréhender la majorité des dossiers.

Au sein des centres de lutte contre le cancer, l'accès à l'ensemble de ces spécialistes est souvent difficile. C'est pourquoi la RCP immunoTox du réseau Paris-Sud et Gustave-Roussy est devenue une RCP de recours national. Il est donc possible de solliciter le réseau depuis n'importe quelle structure de soins en France (rcp.itox@gustaveroussy.fr). De nombreux réseaux de ce type se sont créés aux niveaux national et mondial [8, 9]. L'ensemble des RCP régionales en France sont recensées sur le site de la FITC (Société d'immunothérapie et du cancer : <https://www.fitcancer.fr/reseaux-dexperts-et-rcp/>)

Intrication des différents programmes

La base de pharmacovigilance, la RCP ImmunoTox, le programme de recherche fondamentale et le réseau d'experts sont intriqués et s'articulent. En effet, tous les dossiers de patients discutés en RCP sont inclus dans le programme de recherche fondamentale lorsqu'il s'agit de patients suivis à Gustave-Roussy. L'ensemble des dossiers de la RCP immunoTox sont transmis au centre régional de pharmacovigilance pour alimenter ses bases de données (figure 2).

Perspectives

Pour les années à venir, l'objectif est de créer un parcours de soins dédié à la toxicité, centré sur le patient. Dès le diagnostic de cancer, le patient est évalué à la recherche de facteurs de vulnérabilité (social, douleur, nutrition, comorbidités, patient gériatrique, etc.).

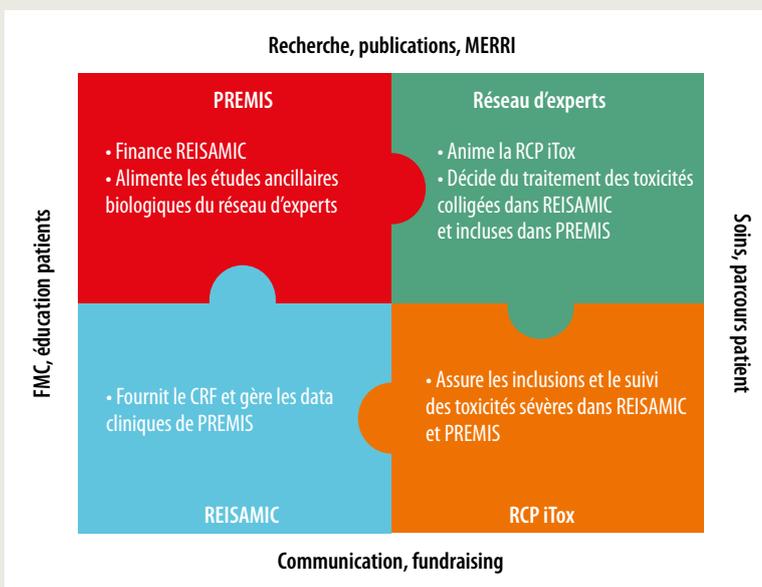
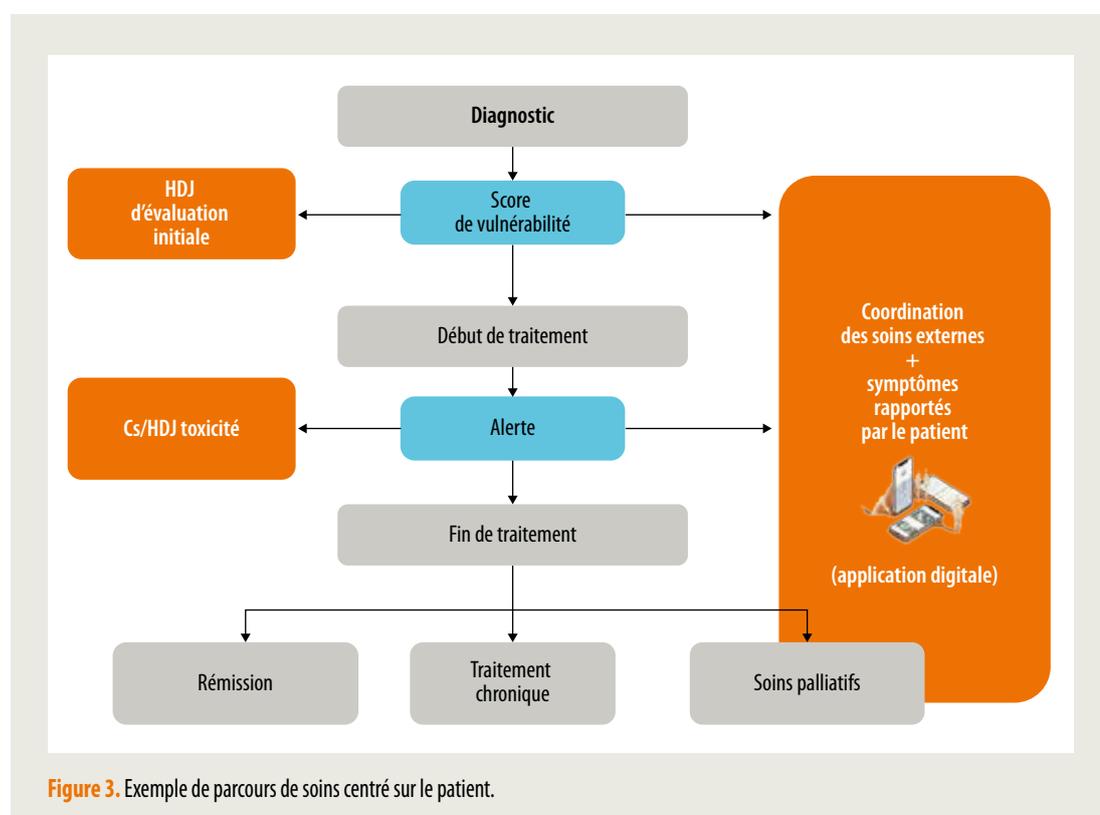


Figure 2. Intrication des différents programmes cliniques et translationnels.



Un suivi personnalisé basé sur les symptômes rapportés par le patient (*patient-reported outcomes*) est également proposé via une solution digitale (application mobile de télésurveillance). Ces données sont transmises à une infirmière de coordination qui, en fonction d'algorithmes définis, peut orienter le patient (figure 3).

Depuis novembre 2021, il existe à Gustave-Roussy une équipe mobile d'avis et de diagnostic qui peut être sollicitée pour les patients en ambulatoire ou hospitalisés. L'objectif à terme est de créer un hôpital de jour (HDJ) de diagnostic et d'évaluation de la toxicité des traitements anticancéreux. Cet HDJ comportera 3 intervenants dont une infirmière de coordination, un pharmacien pour détecter les mésusages et les interactions médicamenteuses

au cours d'une consultation et un médecin interne pour un avis sur l'état de santé du patient.

Conclusion

La construction d'un réseau de soins et la prise en charge multidisciplinaire sont indispensables pour suivre les patients sous immunothérapie en oncologie. La création de RCP dédiées sur l'ensemble du territoire national en est l'exemple pratique. Nous pouvons encore améliorer le parcours de soins du patient en lui offrant la possibilité d'un suivi "en temps réel" par de la télésurveillance et l'aide des infirmière de coordination.

A. Laparra-Ramakichenin déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, GSK, BMS (participante à des séminaires/formation en tant qu'oratrice sur la thématique des effets indésirables immunomédiés).

RÉFÉRENCES

- Hirsch L et al. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *Br J Cancer* 2019;120:3-5.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
- Michot JM et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
- Schmid P et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.
- Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-74.
- Martins F et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-80.
- Michot JM et al. The 2016-2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer* 2020;130:39-50.
- Naidoo J, Suresh KA. Multidisciplinary approach for patients with preexisting lung diseases and immune checkpoint inhibitor toxicities. *Oncologist* 2020;25:e1589-e1592.
- Fan C, Naidoo J. Multidisciplinary approach to immune-mediated diarrhea and colitis from immunotherapy for cancer. *JCO Oncol Pract* 2020;16:462-3.