

Immun-oncologie

# Prise en charge ciblée des effets secondaires d'origine immunologique, l'exemple d'ipilimumab

**L'immuno-oncologie ouvre de nouvelles perspectives aux patients avec tumeurs jusque là difficilement traitables. L'exemple d'ipilimumab montre clairement que par la stimulation ciblée de cellules immunitaires «à compétence tumorale», une amélioration de la survie globale à long terme en cas de mélanome avancé est possible (3). Sur base d'un mécanisme d'action fondamentalement autre par comparaison aux chimiothérapies classiques ou aux thérapies tumorales ciblées, le profil de sécurité des approches de traitement immuno-oncologiques est également différent – également clair dans l'exemple d'ipilimumab (7). Les connaissances de fond globales sont absolues pour pouvoir répondre le plus tôt possible et de manière spécialisée, aux effets indésirables dits immunologiques.**

Le système immunitaire est tout à fait en mesure d'agir contre les cellules cancéreuses (1). Assurément, les cellules tumorales trouvent de nombreux moyens pour se dérober d'une attaque. L'immuno-oncologie tente de renforcer la réaction immunitaire anti-tumorale propre à l'organisme et d'orienter le combat en faveur des défenses de l'organisme. L'ipilimumab vient ici, valider cette stratégie (3). Des cellules T activées à divers niveaux jouent un rôle central dans la lutte endogène contre les cellules tumorales (4). En revanche, il existe des opposants à l'activation, appelés molécules récepteurs de contrôle telles que les antigènes 4 des lymphocytes T cytotoxiques (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CTLA-4), qui entraînent une régulation à la baisse de la réaction de défense médiée par les cellules T (5). L'ipilimumab, anticorps monoclonal, bloque de manière ciblée le récepteur

du CTLA-4 des cellules T (6). La réponse anti-tumorale des cellules T s'en trouve renforcée et prolongée (7). Des études cliniques portant sur cette approche thérapeutique ont permis de démontrer un bénéfice en termes de survie chez les patients présentant un mélanome métastatique, forme de cancer autrefois pratiquement résistante au traitement (3,6). Entre-temps, des données à long terme allant jusqu'à 10 ans montrent que le taux de survie se stabilise après environ 3 ans et atteint un plateau, ce qui renvoie à un potentiel curatif de l'approche thérapeutique immuno-oncologique (8, 9).

## Effets indésirables d'origine immunologique

Par le mécanisme d'action immunostimulante et inhibitrice de CTLA-4 d'ipilimumab, on peut arriver à des effets non souhaités spécifiques,

dits d'origine immunologique (immune-related adverse events: irAE) (1). CTLA-4 est central pour la tolérance aux auto-antigènes (7). Si le récepteur est bloqué, la réponse anti-tumorale par cellules T est d'une part renforcée avec les avantages décrits, mais d'autre part, la tolérance auto-immune peut également être rompue (7). Par conséquent, il n'est pas surprenant que les effets indésirables fréquemment observés sous ipilimumab consistent bien en des troubles auto-immuns et typiquement, inflammatoires (7, 10).

Les irAE d'ipilimumab sont en général, légers à modérés (10). Chez une minorité, l'évolution est cependant grave à mortelle et des formes légères peuvent toujours se transformer en des évolutions graves. Les irAE se présentent surtout en début du traitement par ipilimumab (fig. 1) (11). Malgré tout, une apparition des mois après la première dose est toujours possible. Une surveillance étroite et une information des patients sur les signes et symptômes des effets secondaires d'origine immunologique sont par conséquent, indispensables pour pouvoir les reconnaître de manière précoce et agir de manière spécialisée.

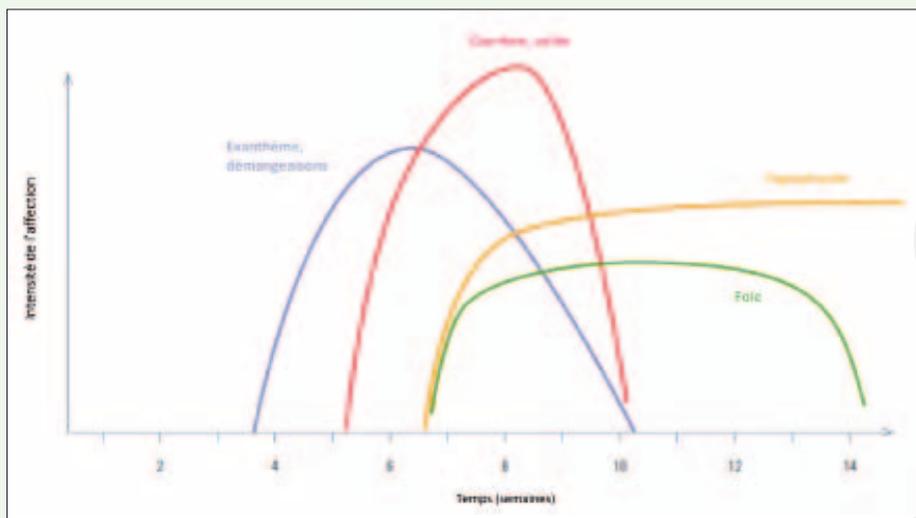
Par la grande importance d'une reconnaissance et d'un traitement rapides des irAE en cas de traitement immuno-oncologique, des formations continues sont organisées sur ce thème dans des centres suisses renommés tels que Zurich et Lausanne. À l'aide d'exemples de cas avec ipilimumab, les différents irAE et algorithmes de traitement sont évoqués et analysés par des spécialistes (les algorithmes de traitement sont présentés dans le spécial joint à ce numéro d'info@onkologie; avec l'amicale autorisation de Goldinger SM et al.) (13).

## Effets indésirables d'origine immunologique fréquents et systèmes organiques concernés

Une analyse centralisée d'études de phases I-III sur le mélanome avancé comprenant au total 1498 patients, a examiné la fréquence des irAE sous ipilimumab (7, 12). Au total, 64.2% des patients ont présenté des irAE. Les plus fréquents étaient les irAE dermatolo-

**Tab. 1: Concept général de traitement pour les effets secondaires d'origine immunologique sous ipilimumab (11).**

	Caractéristique de l'effet secondaire d'origine immunologique	Actions
Stade 1	Léger	• Traitement symptomatique
Stade 2	Léger ou modéré persistant (5-7 jours)	• Corticostéroïdes oraux (prednisone 1 mg/kg/jour ou équivalent) • Déplacer la prochaine dose d'ipilimumab jusqu'à une diminution de l'effet secondaire à un grade 1 ou un grade 0 (ou le point de départ)
Stade 3	Croissant, grave ou mettant le pronostic vital en jeu	• Corticostéroïdes fortement dosés (méthylprednisolone 2mg/kg/jour ou équivalent) • En cas d'amélioration des symptômes, envisager une dose dégressive de stéroïde sur au moins 4 semaines • Aucune réponse des symptômes au traitement en 5-7 jours: envisager d'autres traitements immunosuppresseurs • Arrêter ipilimumab de manière durable



**Fig. 1: Apparition temporelle des effets secondaires d'origine immunologique sous ipilimumab (analyse rétrospective d'études cliniques) (d'après 1).**

giques (44.9%), suivis des irAE gastro-intestinaux (32.5%). On observait plus rarement, des irAE endocriniens (4.5%), hépatiques (1.6%) et oculaires (1.3%). Les irAE neurologiques ou cardiovasculaires (myocardite) étaient très rares (0.1%). Théoriquement, les irAE peuvent se présenter dans tous les systèmes organiques. Dans la plupart des cas, les irAE étaient légers à modérés (grades 1 et 2), des irAE de grades 3-4 ont été observés chez 17.8% des patients.

### Prise en charge des patients en cas d'effets indésirables immunologiques

Fondamentalement, en l'absence d'autres raisons plausibles, les effets indésirables sous ipilimumab doivent être envisagés comme d'origine immunologique et traités en ce sens (11). Une prise en charge précoce et ciblée devrait permettre à la plupart des patients de contrôler les Eli avec des mesures appropriées (10). Pour cela, indépendamment du type d'effet secondaire d'origine immunologique, on peut en général avoir recours à un concept de traitement en trois étapes, qui est repris au tableau 1.

Les signes et symptômes possibles des irAE gastro-intestinaux, hépatiques, dermatologiques, endocrinologiques ou neurologiques et leur prise en charge recommandée spécifique pour chaque système organique se trouvent également dans le spécial joint.

#### Références:

- Mellman I et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9
- Eggermont A et al. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. *Oncoimmunol* 2014;3(1):e27560
- Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363(13):1290
- Tarhini A et al. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25(6):601-13
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64
- Lens M et al. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-6
- Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)* 2013;2013:857519

### Conclusion

L'approche de traitement immuno-oncologique est prometteuse pour les types de tumeur jusque là difficilement traitables et nouvelle en ce qui concerne le spectre des effets indésirables. Pour pouvoir maîtriser le plus possible les différents irAE, une connaissance approfondie des systèmes organiques impliqués ainsi que des signes et symptômes des irAE est centrale. Une surveillance précise et une information complète des patients traités aident à reconnaître de manière précoce, les irAE. Par une prise en charge spécifique et adaptée au stade, il est possible dans la plupart des cas de pouvoir traiter avec succès les irAE qui se présentent. Ce n'est que de cette manière que les substances immuno-oncologiques telles qu'ipilimumab pourront développer leur plein potentiel d'efficacité.

- Schadendorf D et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94
- Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ps8
- Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med* 2015;4(5):661-72
- Yervoy® (Ipilimumab): aktuelle Schweizer Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)
- Ibrahim RA et al. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):8583
- Goldinger SM et al. Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom. *Schweiz Med Forum* 2012;12(44):851-5

Au cas où que le spécial à l'ipilimumab d'„**info@onkologie**“ à la gestion des effets indésirables en immuno-oncologie ne soit plus joint. Ce dernier peut, dans la limite des stocks disponibles, être demandé auprès de:

Dr. Sandra Brunner, Bristol-Myers Squibb SA, Specialty Care - Oncology, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham [sandra.brunner@bms.com](mailto:sandra.brunner@bms.com)

### MENTIONS LÉGALES

**Rapport:** Dr Thomas Handschin

**Rédaction:** Dr Heidrun Ding

Soutien de Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach

**YERVOY®** (ipilimumab) I: Traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes. **P:** Le traitement d'induction de YERVOY® se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. La diminution des doses n'est pas recommandée. Pour des plus amples informations sur la posologie voyez l'information professionnelle **CI:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients selon la composition. **MG/P:** YERVOY® est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration de YERVOY® a également été rapportée. Une corticothérapie systémique à hautes doses avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec YERVOY® sont décrites dans l'information professionnelle. Pour des plus amples informations sur mise en garde voyez l'information professionnelle **EI:** douleur tumorale, anémie, lymphopénie, hypopituitarisme (y compris hypophysite), hypothyroïdie, diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie, état confusionnel, neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie, vision trouble, douleur oculaire, hypotension, flush, bouffées de chaleur, dyspnée, toux, diarrhée, vomissement, nausée, hémorragie gastro-intestinale, colite, constipation, reflux gastro-oesophagien, douleur abdominale, perforation gastro-intestinale, perforation du gros intestin, perforation intestinale, péritonite infectieuse, anomalies de la fonction hépatique, rash, prurit, dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, alopecie, sueurs nocturnes, peau sèche, arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, insuffisance rénale, fatigue, réaction au point d'injection, fièvre, frissons, asthénie, œdèmes, douleurs, état grippal (symptômes), augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des taux de phosphatases alcalines, diminution du poids PF: 5 mg/ml concentré pour solution pour perfusion, Flacon-ampoules à 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml. **Prép:** selon l'information professionnelle. **AH:** Bristol-Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Mise à jour de l'information:** Septembre 2014 [www.swiss-medinfo.ch](http://www.swiss-medinfo.ch)