

# Toxicités liées aux immunothérapies

21.03.2024

Dr Valérie Mosimann

Cheffe de clinique

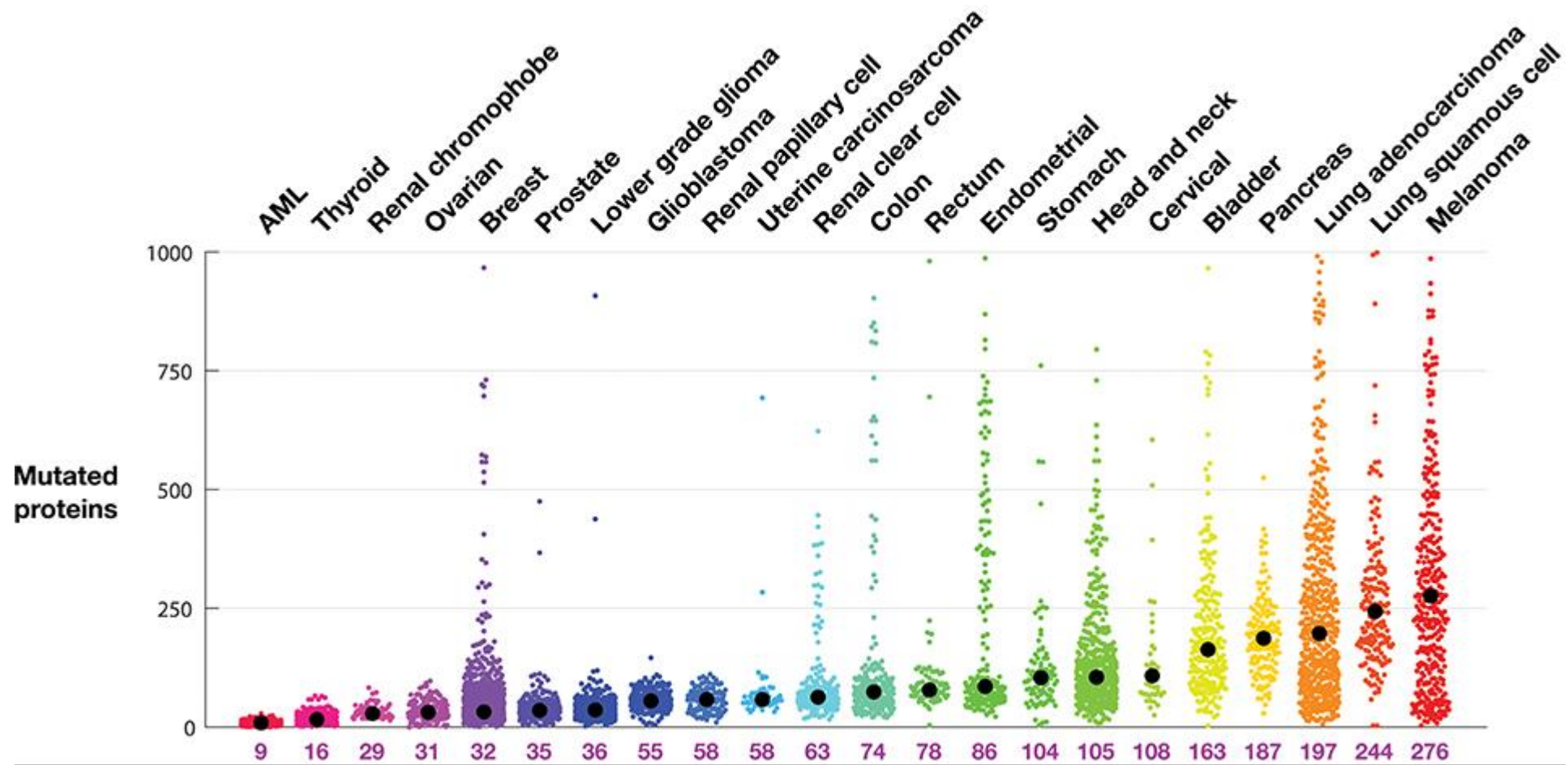
Spécialiste en médecine interne et oncologie  
médicale

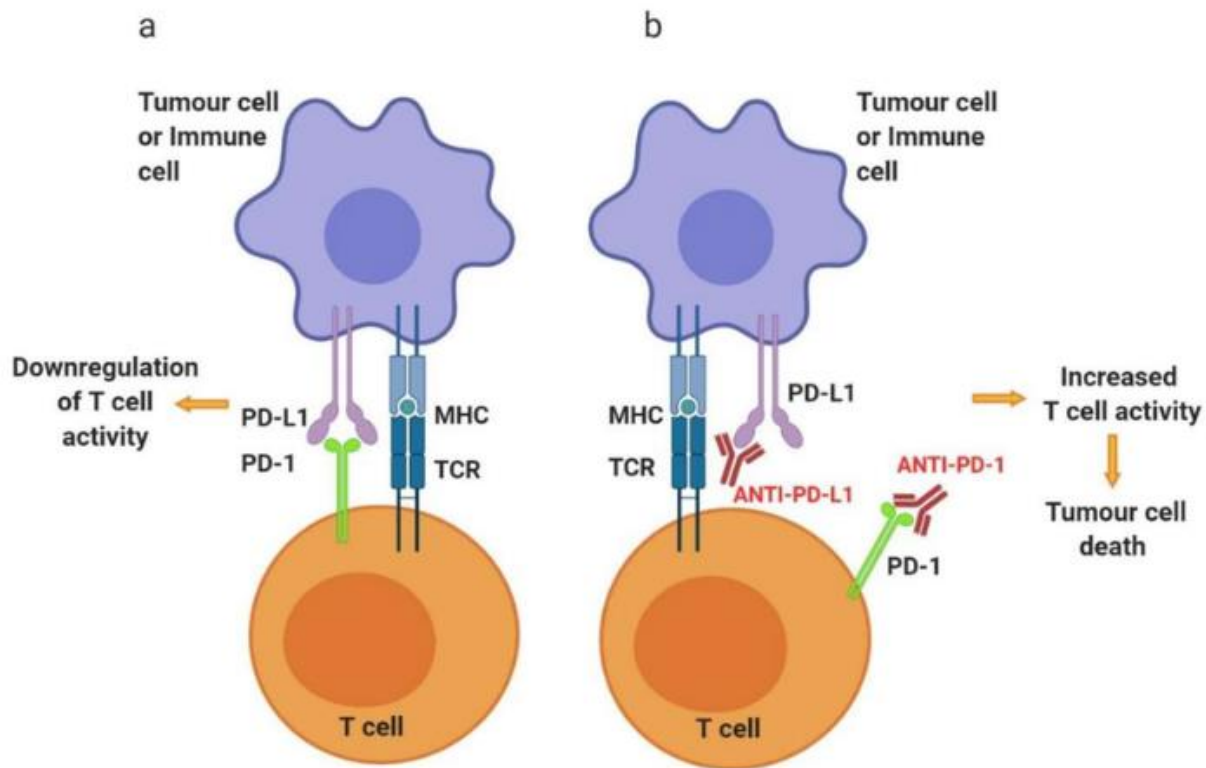
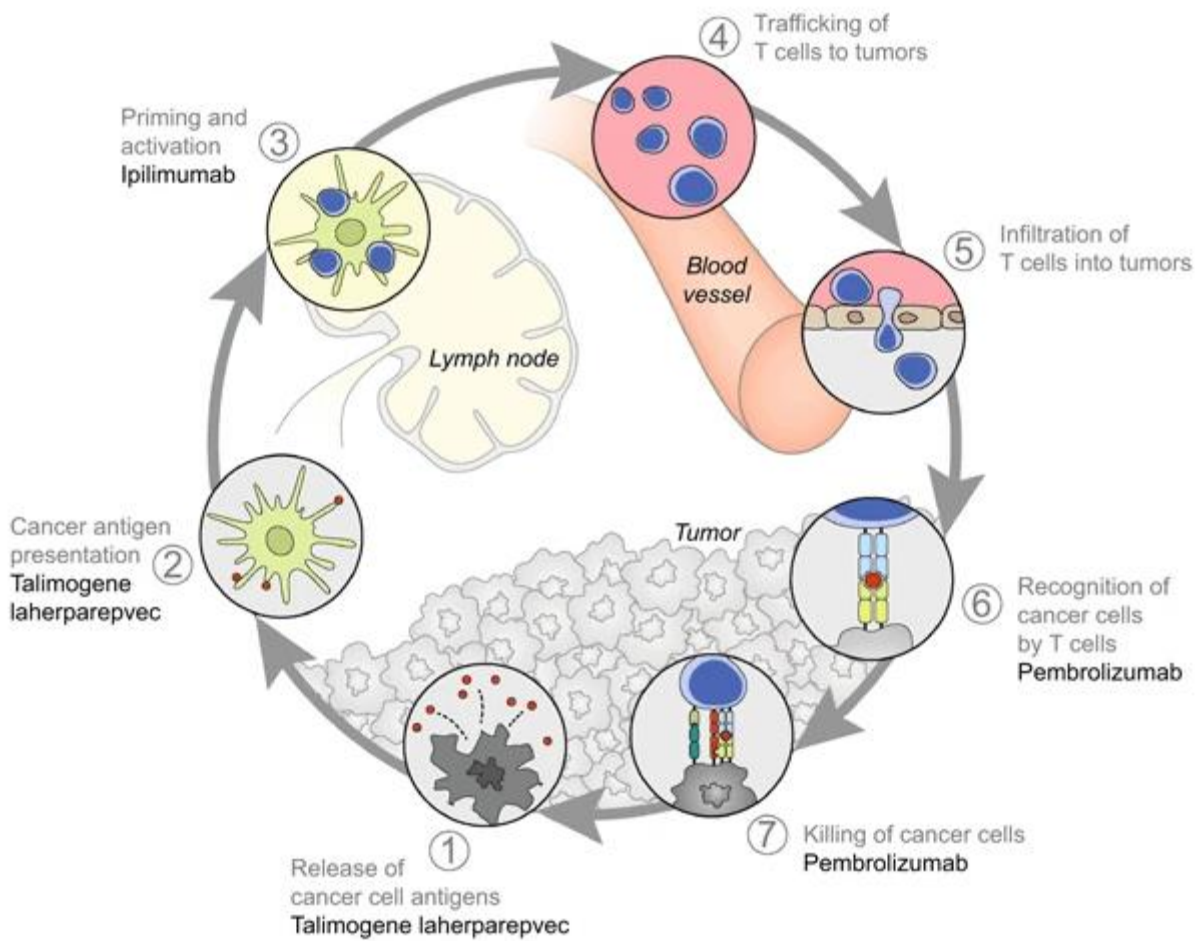
CHUV

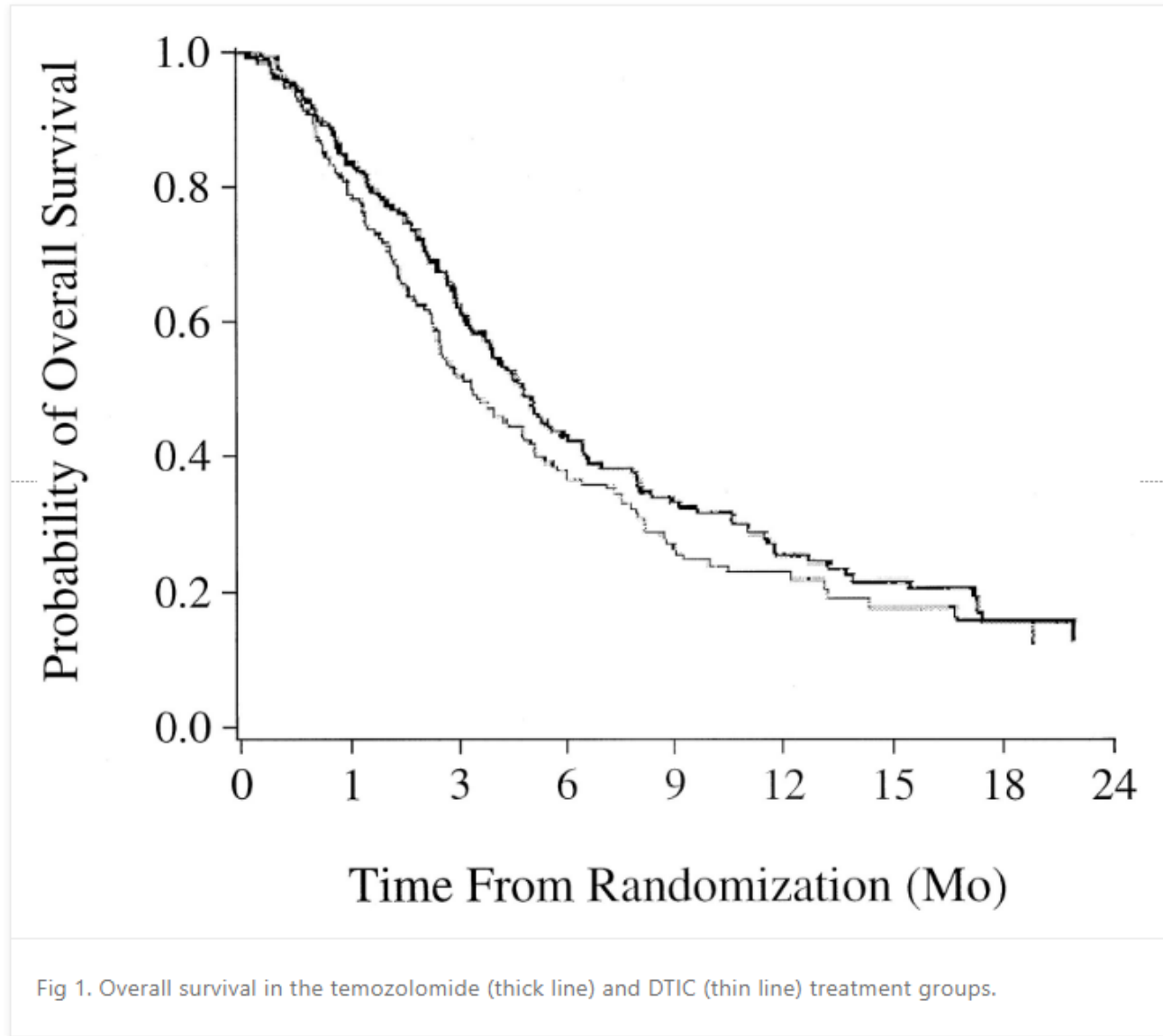


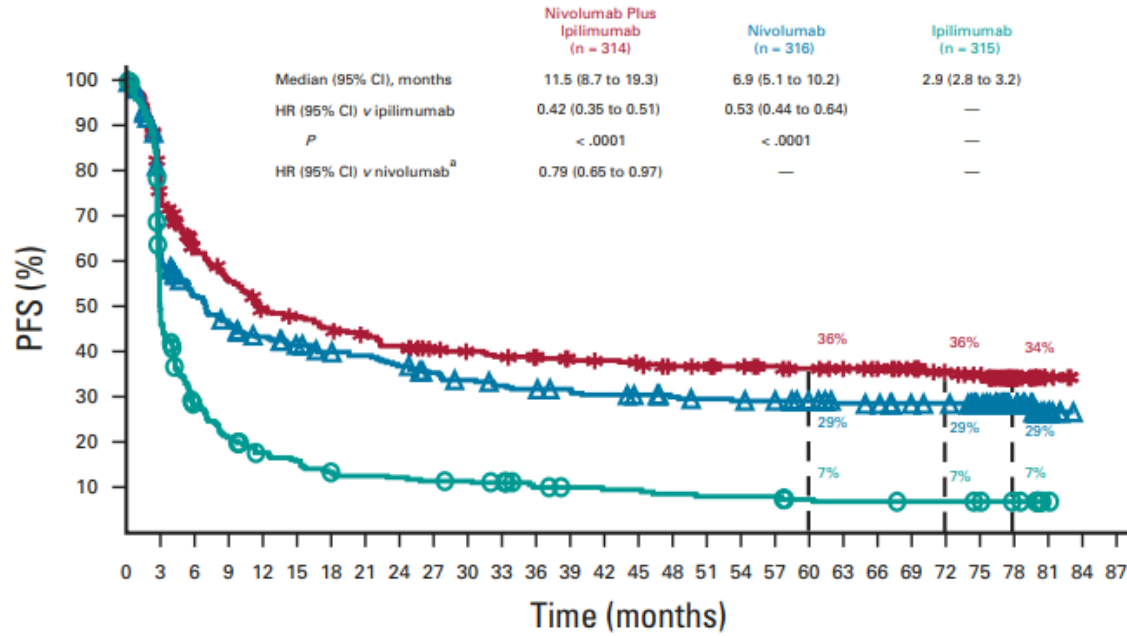
# INDICATION À L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Cancer du poumon (SCLC et NSCLC)
- Cancer de la peau (mélanome, spinocellulaire, basocellulaire)
- Cancer urothelial (vessie, rein)
- Cancer du sein (triple négatif)
- Cancer du tube digestif (colon, oesophage, estomac)
- Cancer de la sphere ORL
- Cancer du foie et voies biliaires
- Cancer gynécologique (endomètre, uterus)
- Lymphome



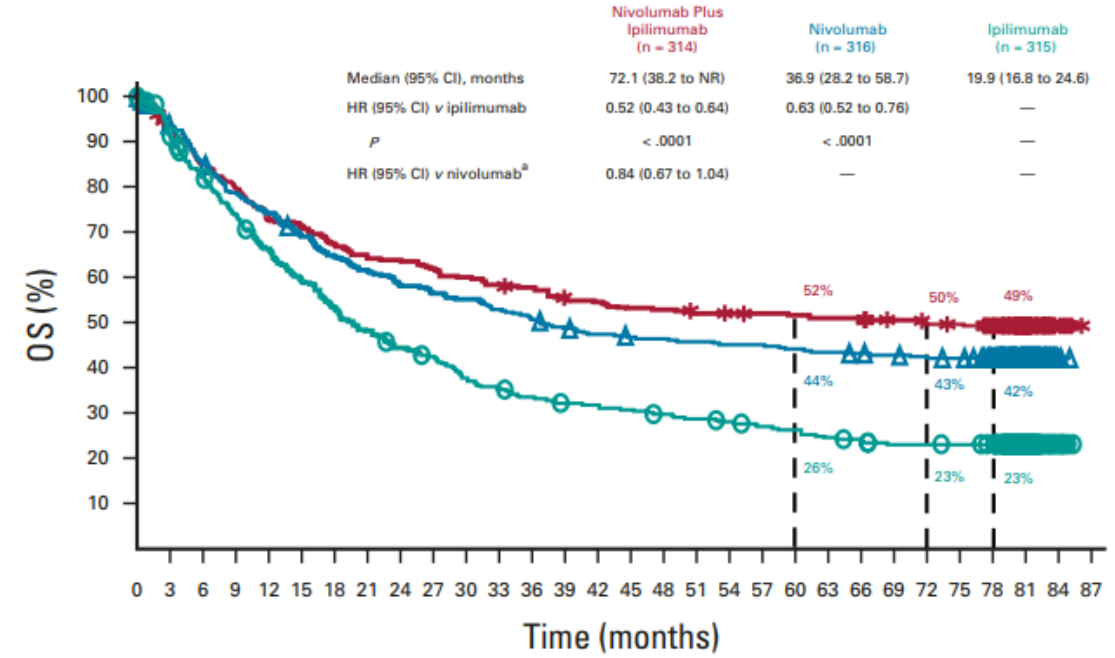




**A**

No. at risk:

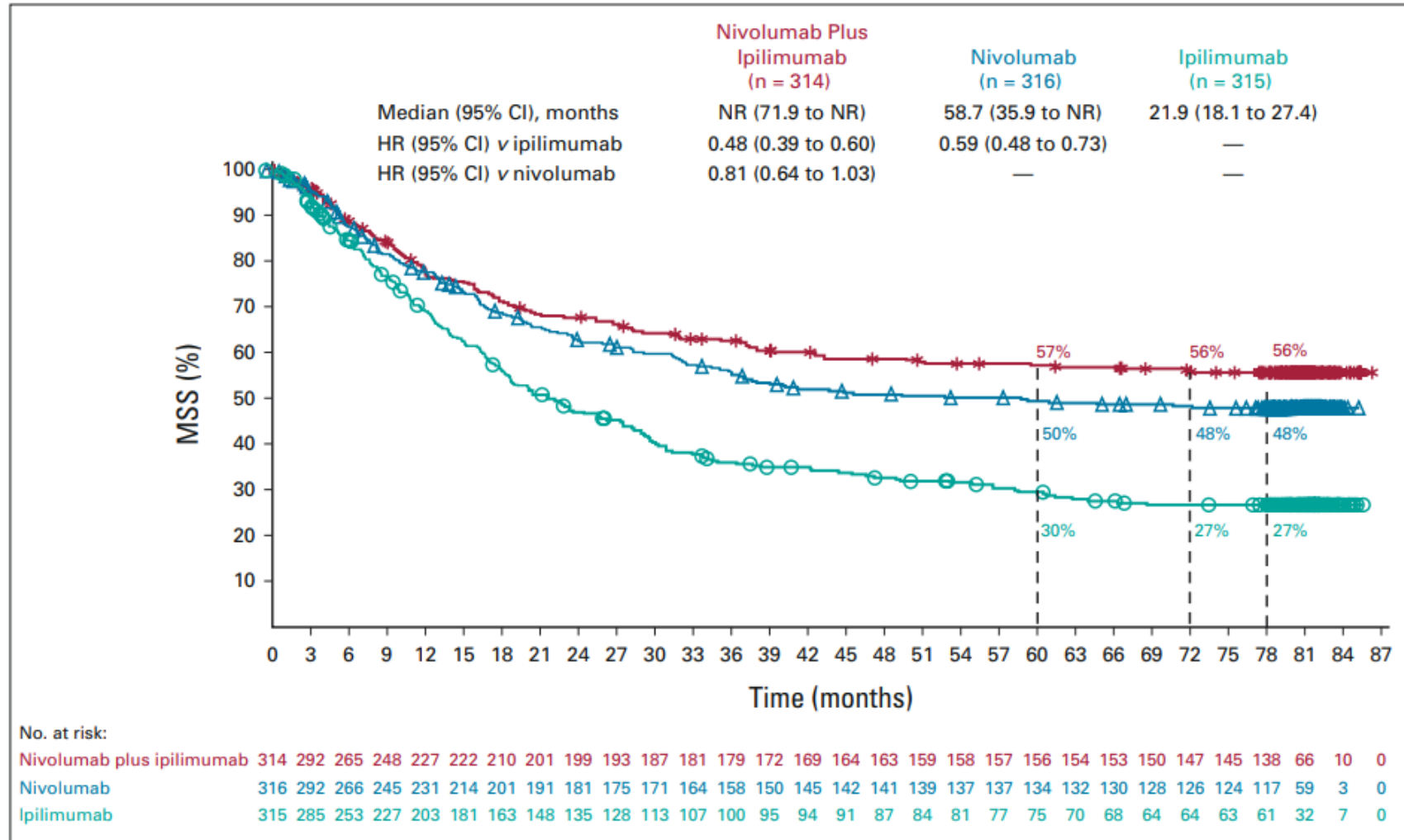
	314	218	174	155	136	131	124	117	110	104	101	98	96	92	90	88	83	82	80	77	74	72	69	64	58	52	29	3	0
Nivolumab plus ipilimumab	314	218	174	155	136	131	124	117	110	104	101	98	96	92	90	88	83	82	80	77	74	72	69	64	58	52	29	3	0
Nivolumab	316	177	151	132	120	112	106	103	97	89	84	80	78	76	73	71	68	66	65	64	60	55	54	51	49	42	24	7	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	31	29	28	26	21	19	18	18	16	15	15	15	12	11	11	10	10	9	7	1	0

**B**

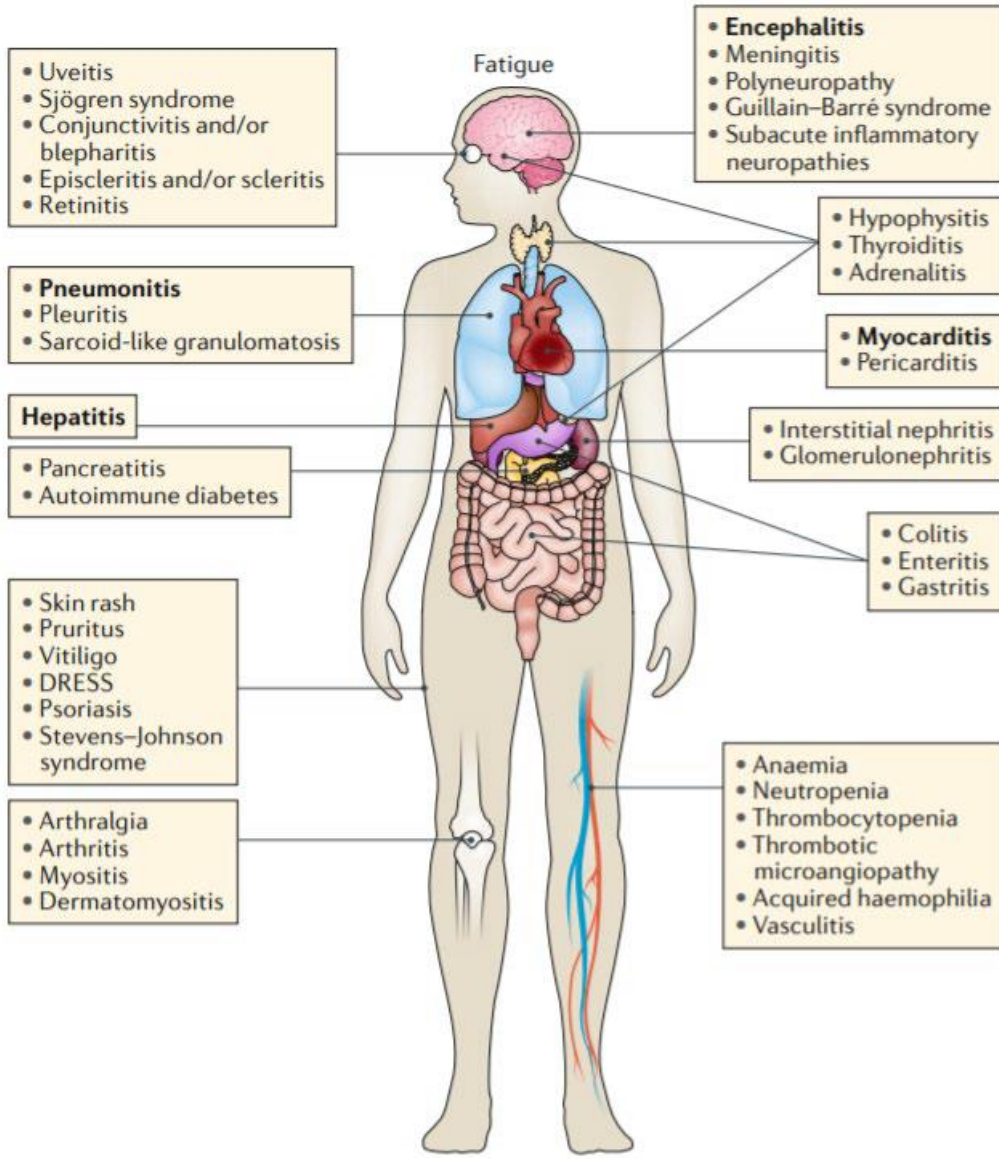
No. at risk:

	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	138	66	10	0
Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	138	66	10	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	117	59	3	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	61	32	7	0

**FIG 2.** (A) PFS and (B) OS in patients who received nivolumab plus ipilimumab, nivolumab, or ipilimumab. Patients were followed for a minimum of 77 months. All rates are based on the current 6.5-year analysis; rates shown at earlier time points may differ slightly from those of previous reports. <sup>a</sup>Descriptive analysis. HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

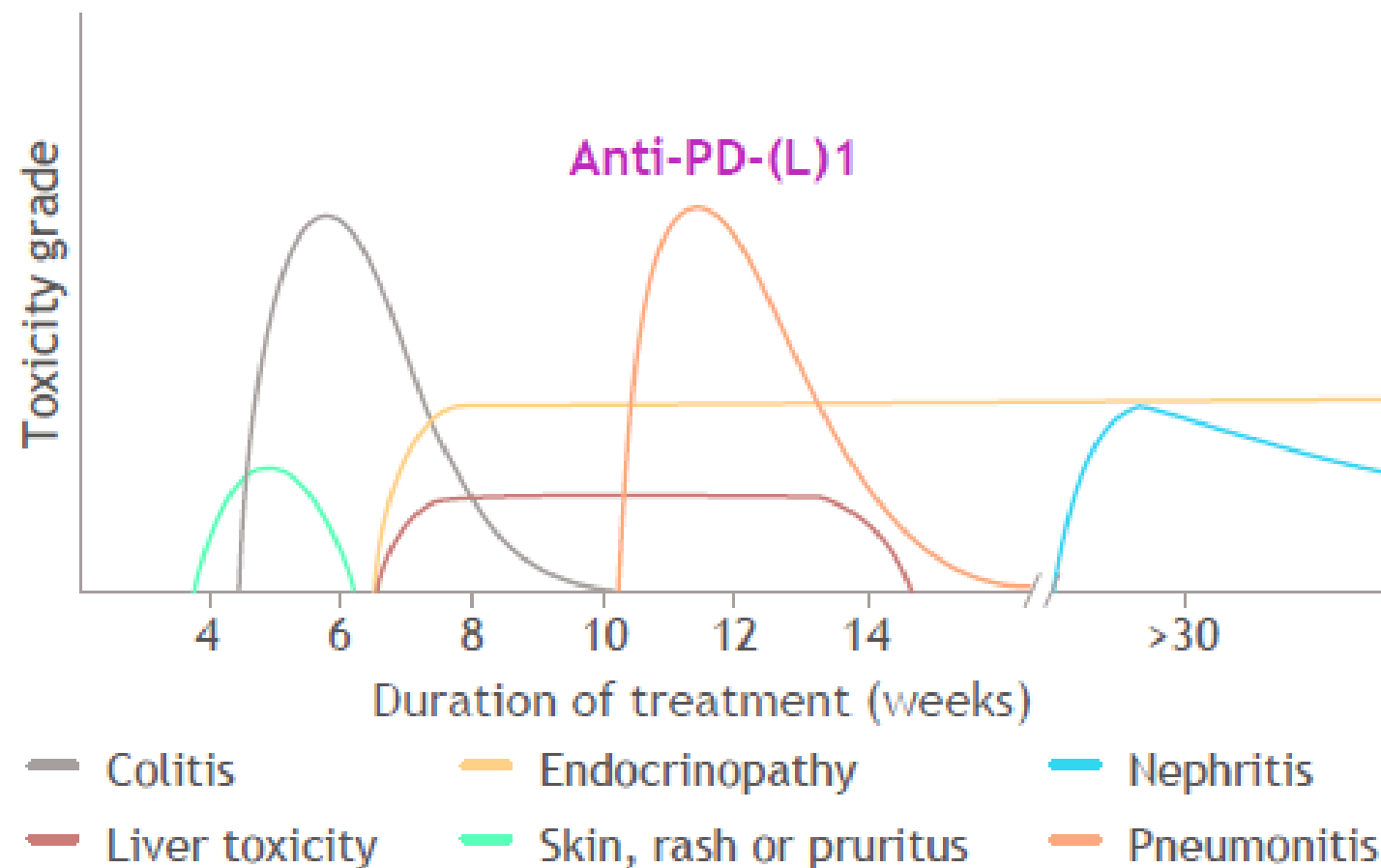


**FIG 3.** MSS in patients who received nivolumab plus ipilimumab, nivolumab, or ipilimumab. In this descriptive post hoc analysis, an event was defined as death as a result of melanoma; deaths as a result of any other causes were censored. HR, hazard ratio; MSS, melanoma-specific survival; NR, not reached.





- En général réversible.
  - Sauf pour endocrinopathie, atteinte neurologique,...
- 85% des toxicités dans les 16 premières semaines.
- Organes les plus riches en lymphocytes touchés en premier (peau, intestins)
- Fréquence, sévérité dépend de l'immunothérapie et du patient
- Miment les maladies auto-immunes classiques mais ne sont pas les mêmes entités
- **Aucun essai randomisé pour le traitement de toxicités**
  - Traitements par analogie
- **Multiples systèmes peuvent être touchés**



Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-580.

## RISQUE DE TOXICITÉ PAR TYPE D'ICI

Type d'immunothérapie	Grade 1-5	Grade 3-4
Atezolizumab	66.4%	15.1%
Nivolumab	71.8%	14.1%
Pembrolizumab	75.1%	19.8%
Ipilimumab	86.8%	28.6%

# ATTEINTE CUTANÉE

## Symptômes

Erythème  
Rash  
Prurit  
Pemphigus  
Steven-johnson, etc

## Laboratoire

(Crase, FSC, tests hép, créat, CRP)

## Examens supplémentaires

(Biopsie cutanée)

**Drapeau rouge:** bulles, surface (G3 >30%), fièvre, atteinte muqueuse...

Traitement G1-2 : crème hydratante avec urée, cold cream, corticoïdes topiques.



# CAS CLINIQUE 1

- Femme, 40 ans
- Mélanome cutané stade III
- Traitement adjuvant par pembrolizumab
- C2 : tachycardie 110bpm. Baseline 60bpm
- TSH 0.00.. T4 libre à 99 pmol/l

# ENDOCRINOPATHIES

## Symptômes

Fatigue  
Hypotension  
Troubles digestifs  
Céphalées  
Troubles visuels  
Fièvre  
Troubles e-  
etc

## Laboratoire

TSH, T4-T3 libres, cortisol  
basal  
FSC, tests hép, créat, crp, e-

## Examens supplémentaires

IRM cérébrale

**Drapeau rouge:** hypotension, troubles visuels, céphalées

Traitement : en grande majorité, substitution uniquement

## CAS CLINIQUE 2

- Homme 67 ans,
- Carcinome épidermoïde pulmonaire stade III
- Radiochimiothérapie, immunothérapie adjuvante durvalumab
- Récidive métastatique, chimio-immunothérapie double débuté 03.09.2021
- 16.01.2022 : 8 diarrhées par jour, crampes abdominales

## CAS CLINIQUE 2

- CRP 150mg/l
- Clostridium, shigelle, salmonelle, camyplo négatif
- Adénovirus/rotavirus/norovirus négatif
- Calprotectine > 600mcg/g (norme <50)





# COLITE

## Symptômes

Diarrhées  
Douleurs abdominales  
Hématochézie  
Fièvre  
Perforation

## Laboratoire

Calprotectine  
FSC, tests hép, créat, lipase, e-  
Cultures de selles (shigella,  
clostridium, salmonelle,  
campylobacter, rotavirus)

## Examens supplémentaires

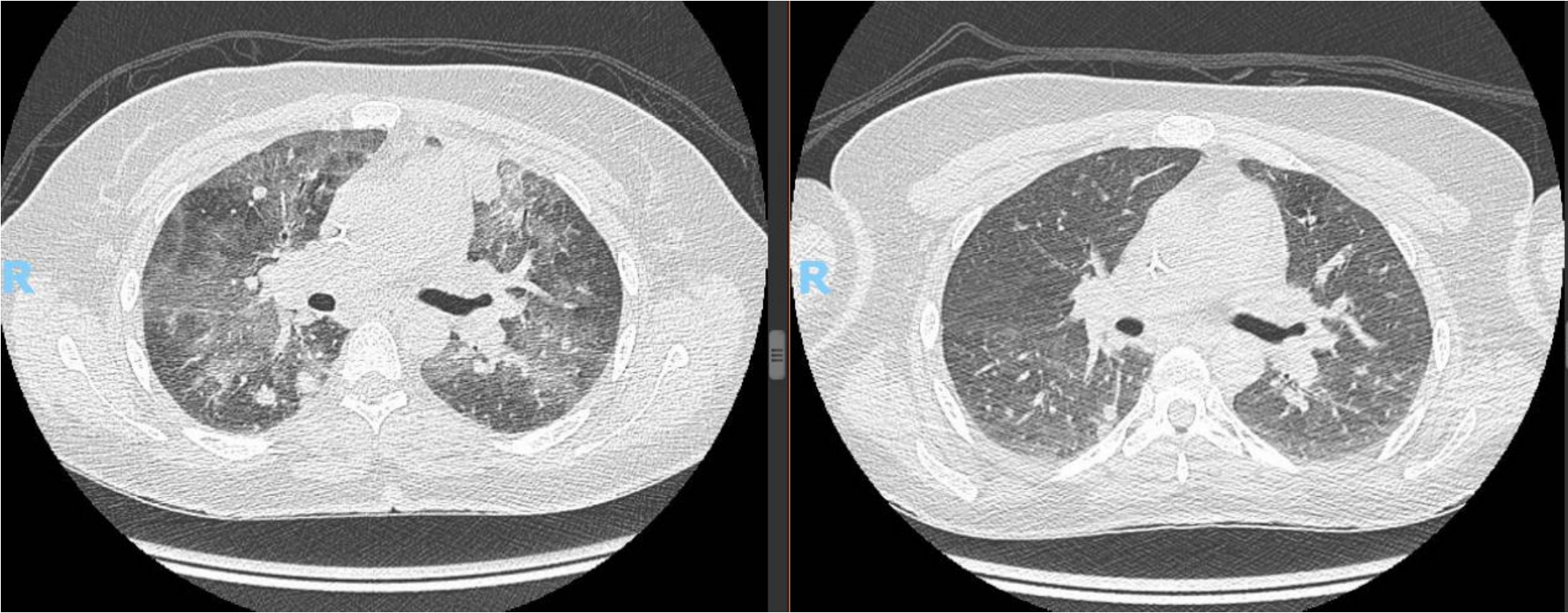
CT abdominal  
Colonoscopie/rectosigm.

Traitement : corticoïdes, vedolizumab, infliximab

# CAS CLINIQUE 3

- Femme, 47 ans
- Mélanome stade IIIC 2021
  - pembrolizumab => sialadénite + thyroïdite
  - Métastases pulmonaires 2022 => ipilimumab + nivolumab
    - Colite => remicade
    - Reprise des traitements sous remicade
- Novembre 2022 : rhinite, toux, dyspnée en aggravation

# CAS CLINIQUE 3



# PNEUMONITE

## Symptômes

Dyspnée  
Toux sèche  
Hypoxie

## Laboratoire

NT proBNP, Troponines T (+I),  
CK, FSC, tests hép, créat, crp  
Cultures d'expectorations  
Antigènes urinaires  
Panel viral

## Examens supplémentaires

ECG  
CT thoracique  
LBA, bronchoscopie

Traitement : corticoïdes, infliximab, tocilizumab, cyclophosphamide



## CAS CLINIQUE 4

- Homme, 72 ans
- Adénocarcinome pulmonaire métastatique
- 1ère ligne par carboplatine, pemetrexed, ipilimumab et nivolumab
- J10 : fièvre 38.2°C pendant >1h
- Pas d'agranulocytose

Toutes les occurrences

20.06.2023 au 27.06.2023

plus ▶

	27.06.23 12:39	27.06.23 12:39	27.06.23 12:39	27.06.23 08:38	23.06.23 12:12
	2306274117	2306273633	2306273632	2306271416	2306232507
Réception labo <input type="checkbox"/>	27.06 16:30	27.06 15:00	27.06 15:00	27.06 09:04	23.06 12:12
No bon demande <input type="checkbox"/>	8113263891	8103263891	8203263891	8103263173	8103256857
Sodium sg <input type="checkbox"/> (135 - 145) mmol/l				126 <sup>Δ</sup> <sub>L</sub>	
Potassium sg <input type="checkbox"/> (3.5 - 4.6) mmol/l				4.3 <sup>Δ</sup>	
Calcium total sg <input type="checkbox"/> (2.15 - 2.55) mmol/l				2.29 <sup>Δ</sup>	
Calcium corrigé sg <input type="checkbox"/> (2.10 - 2.50) mmol/l				2.33 <sup>Δ</sup>	
Magnésium total sg <input type="checkbox"/> (0.65 - 1.10) mmol/l					
Urée sg <input type="checkbox"/> (2.9 - 7.7) mmol/l		2.3 <sup>Δ</sup> <sub>L</sub>			
Créatinine (Jaffé) sg <input type="checkbox"/> (62 - 106) μmol/l				40 <sup>Δ</sup> <sub>L</sub>	40 <sup>Δ</sup> <sub>L</sub>
eGFR (CKD-EPI Créatinine) <input type="checkbox"/> ml/min/1.73m <sup>2</sup>				>90 <sup>Δ</sup>	>90 <sup>Δ</sup>
Albumine sg <input type="checkbox"/> (35 - 52) g/l				35 <sup>Δ</sup>	
CRP (Prot. C Réact.) sg <input type="checkbox"/> (< 10) mg/l				308 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>	190 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>
Ferritine sg <input type="checkbox"/> (Adulte 19-60 ans: 30-400) μg/l		1969 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>			
NT-proBNP sg <input type="checkbox"/> (< 349) ng/l		160 <sup>Δ</sup>			
Troponine T hs sg <input type="checkbox"/> (< 14) ng/l		16 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>			
CK sg <input type="checkbox"/> (25 - 190) U/l		33 <sup>Δ</sup>			
LDH sg <input type="checkbox"/> (135 - 225) U/l		265 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>			
ASAT (GOT) sg <input type="checkbox"/> (14 - 50) U/l				37 <sup>Δ</sup>	28 <sup>Δ</sup>
ALAT (GPT) sg <input type="checkbox"/> (11 - 60) U/l				49 <sup>Δ</sup>	30 <sup>Δ</sup>
Phosphatase alcaline sg <input type="checkbox"/> (36 - 108) U/l				222 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>	
Gamma-GT sg <input type="checkbox"/> (10 - 71) U/l				200 <sup>Δ</sup> <sub>H</sub>	
Bilirubine totale sg <input type="checkbox"/> (0 - 21) μmol/l				3 <sup>Δ</sup>	
Bilirubine directe sg <input type="checkbox"/> (0 - 10) μmol/l					

## HEMOSTASE

Neutrophiles /v sous réserve  ~

Petit status coag.

T.de prothrombine (TP)  (75 - 125) %

T.de prothrombine (TP) en second...

INR

aPTT  (24 - 38) sec.

Temps de thrombine  (15 - 18) sec.

Dosage du fibrinogène  (1.9 - 4.1) g/l

Tests complémentaires :

## Facteurs

Facteur VIII, coagulant (frais)  (60 - 170) %

Facteur vW Activité  %

Facteur vW, antigénique  %

Ratio vW Ac/Ag

## Fibrinolyse

D-Dimères (immunologique)  (<500) ng/ml

Quantité éliminée

Vitesse sédim.  (<10) mm/h

▲ \_\_\_\_\_

▲ .

▲ 75 Δ

▲ 12.0 Δ

▲ 1.1 Δ

▲ 30 Δ

▲ 18 Δ

▲ 6.1 Δ HH

▲ x Δ

▲ 274 ▲▲ H

▲ 185 ▲▲ H

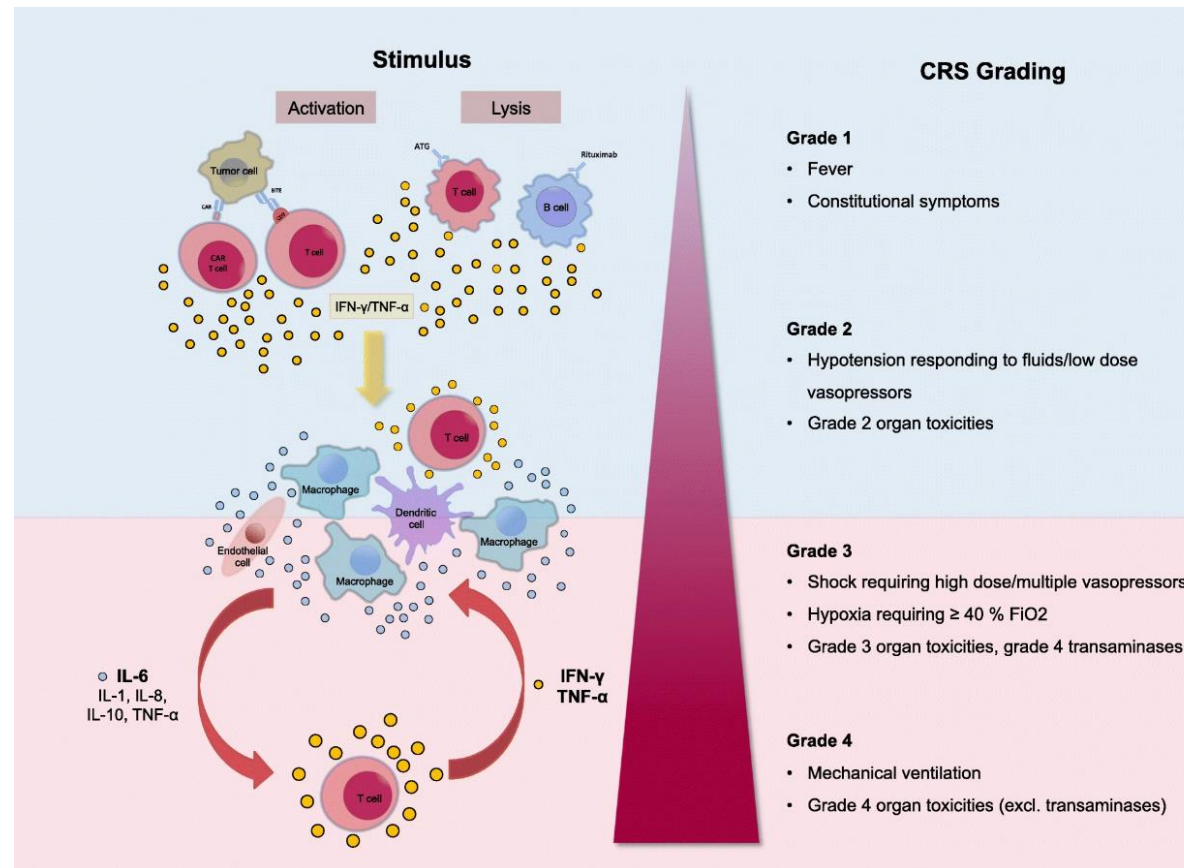
▲ 199 ▲▲ H

▲ 0.9 Δ

▲ 961 Δ H

▲ >110 Δ H

# CYTOKINE RELEASE SYNDROM

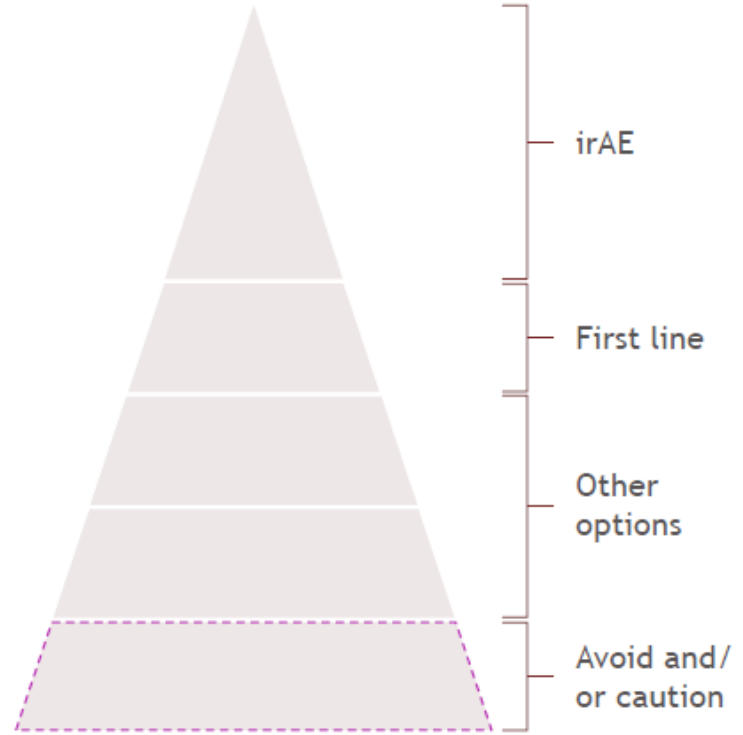
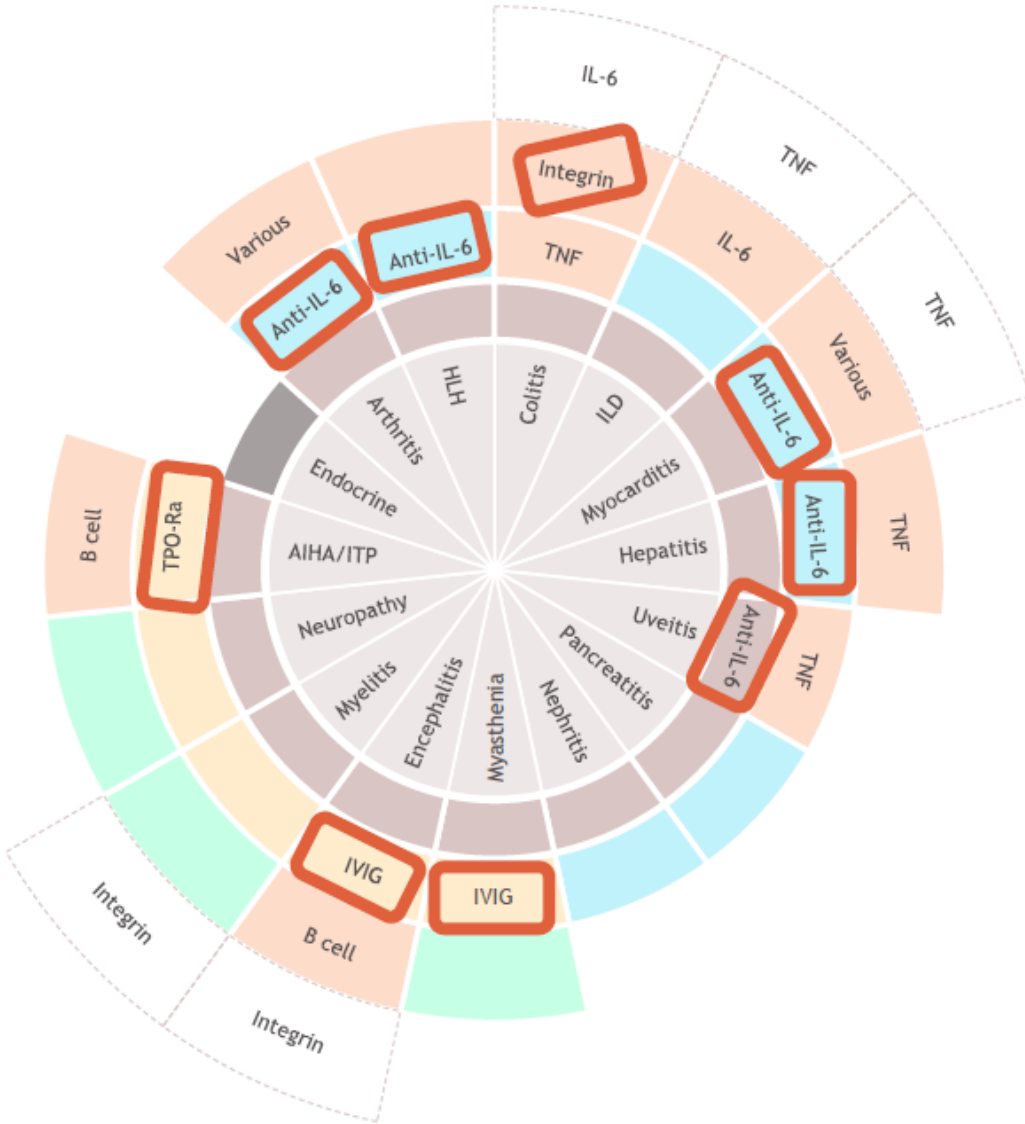






# MAIS ENCORE

- Hépatite
- Myocardite / myosite
- Atteinte neurologique



- irAE
- Glucocorticoids
- Synthetic immunodepressants
- Intravenous immunoglobulins
- Plasma exchanges
- Monoclonal antibody target
- Hormonal supplementation



# TAKE HOME MESSAGE

- Présentations diverses et variées, d'anodines à sévères
- Souvent réversible
- Traitement différent des pathologies auto-immunes standard
- Fréquent !
- Corticoïdes pas forcément d'emblée



MERCI POUR  
VOTRE ATTENTION