L'IMMUNOTHERAPIE :

BONNES PRATIQUES INFIRMIÈRES

4ère Journée de formation continue des infirmier(ère)s du réseau romand d'oncologie
10 mai 2019

Eliane DALEX
infirmière spécialiste clinique en oncologie

Hôpitaux Universitaires Genève
L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.

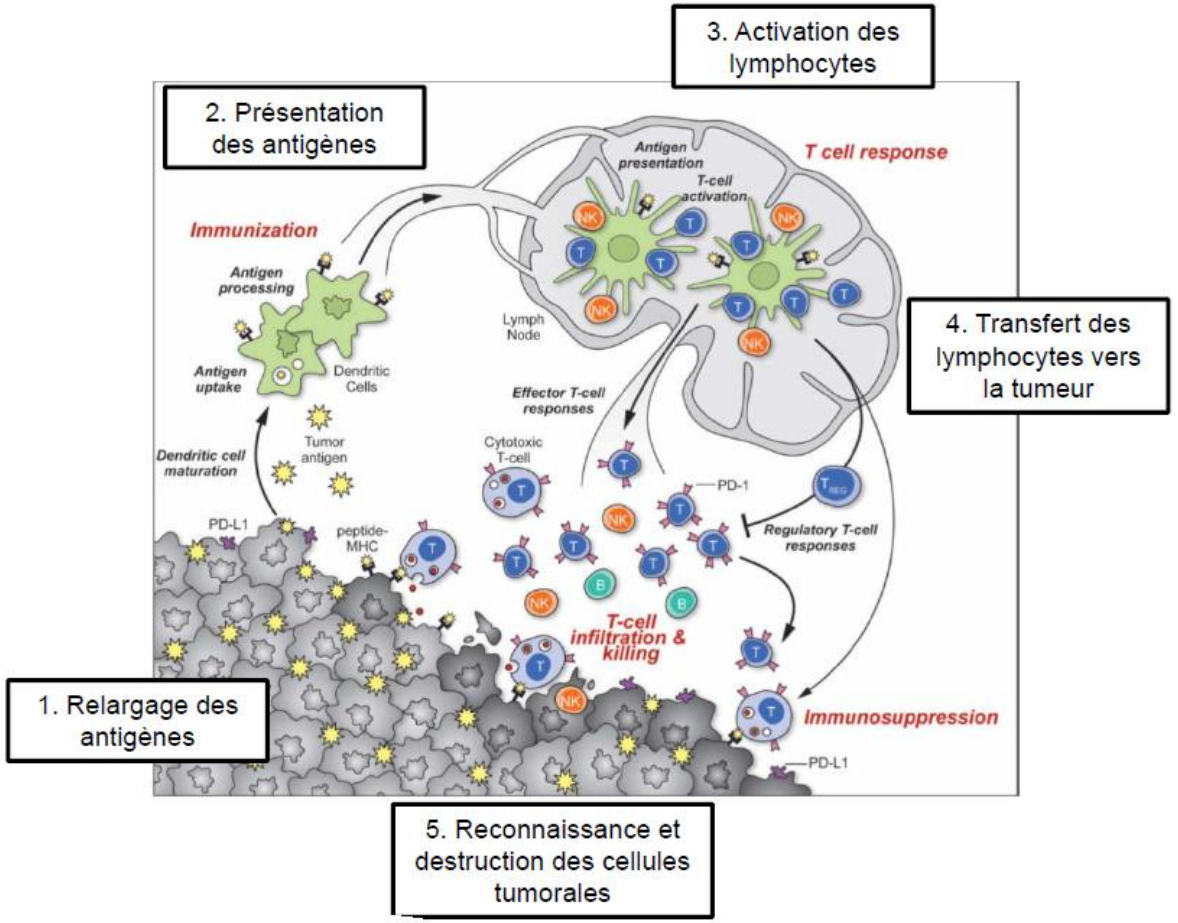
1. DÉFINITION DE L’IMMUNOTHÉRAPIE

Thérapie ciblée non pas sur les cellules tumorales mais sur le système immunitaire

Traitement qui stimule les cellules du système immunitaire de l’organisme du patient

2. Quel est le mécanisme ?

La réponse anti tumorale du système immunitaire



« *Immuno-surveillance* »

Certaines cellules malignes ont la capacité de muter sans réveiller le système immunitaire et **elles échappent à la destruction**

Objectif de l'immunothérapie : rétablir une réponse efficace du système immunitaire contre les cellules anormales

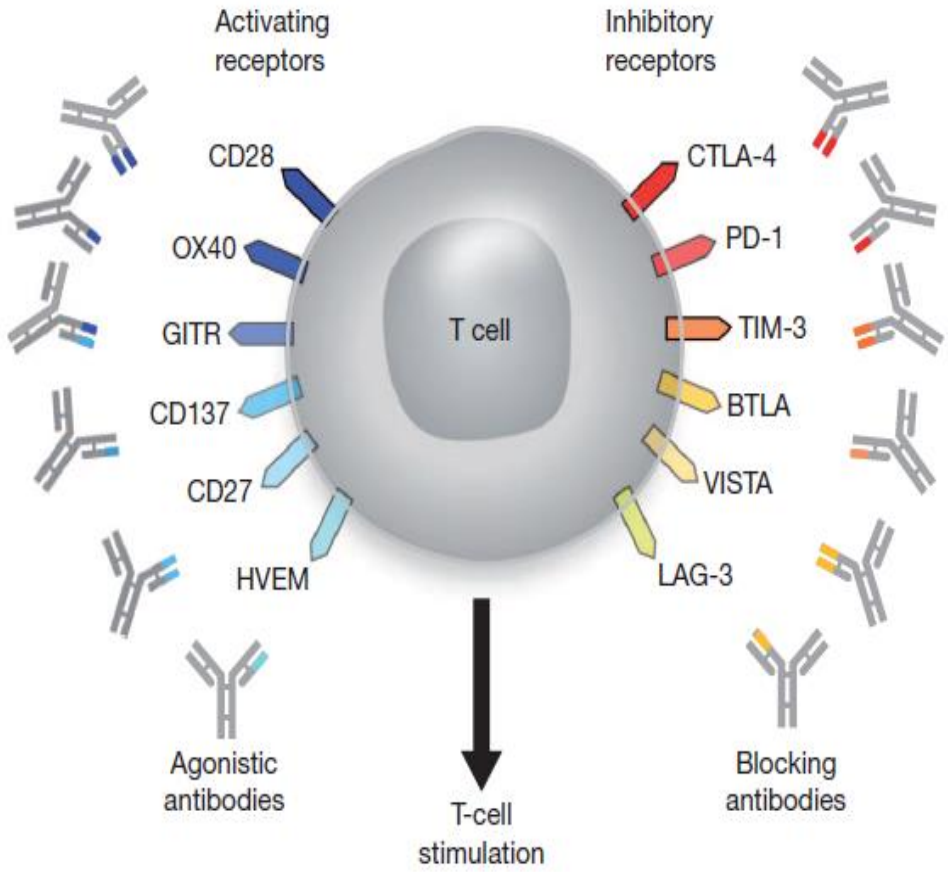
- Soit **en le rééduquant** pour qu'il reconnaisse la cellule tumorale comme dangereuse

- Soit en **stimulant sa réponse**, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de son adversaire ! (= immunothérapies activatrices)

Points de contrôle ou « checkpoints»

- Mécanisme de régulation de l'activation des lymphocytes T par des co-récepteurs = **les checkpoints**

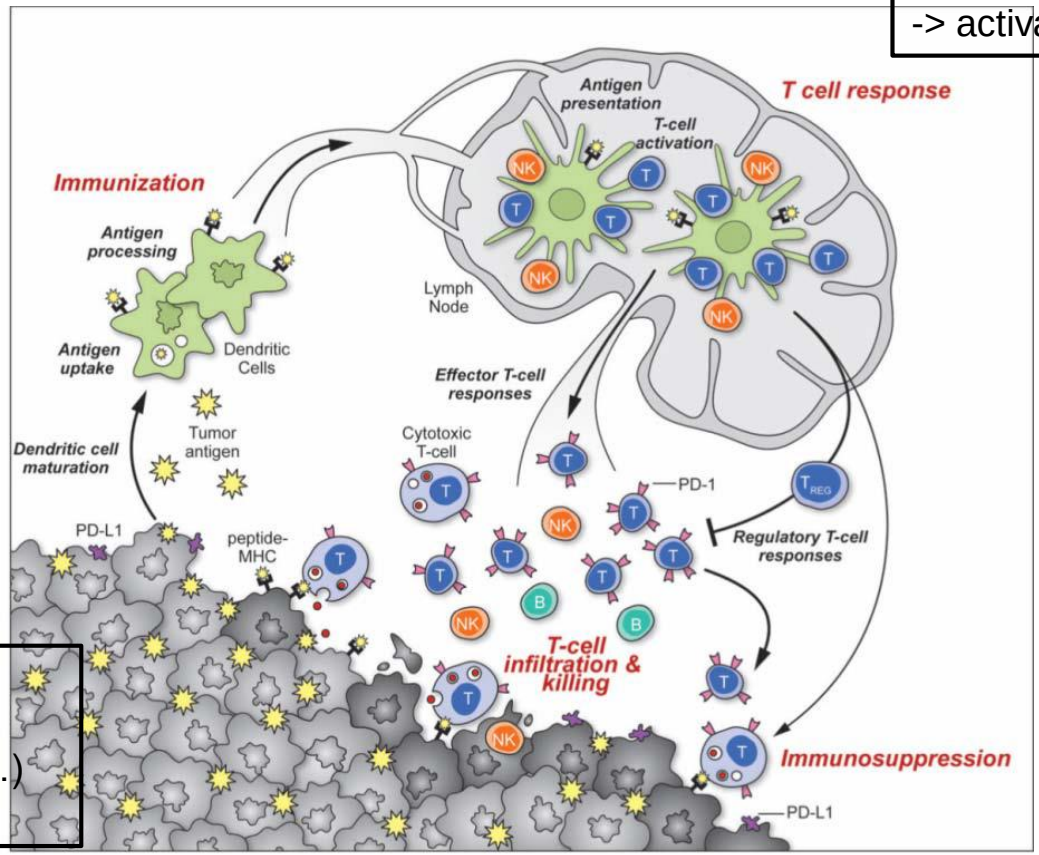
- Immunothérapie actuelle **= les checkpoints inhibiteurs** : ce sont des anticorps qui ciblent ces récepteurs :
  - CTLA-4 (lymphocyte)
  - PD-1 (lymph) et son ligand le PD-L1 (surface des cellules tumorales)



Mellman, Naure 2011; 480: 480-489

Autrement dit….

Anti-CTLA-4 (ipilimumab)
= lève le frein immunitaire = inhibition
-> activation des lymphocytes T



Anti PD-1 et anti PDL-1
(Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab…)
->Activation des lymphocyte T

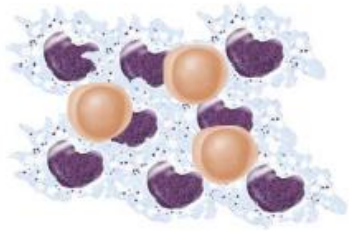
Ainsi on relâche les freins de l'immunité et on provoque une réaction immunitaire excessive

L’infiltration lymphocytaire de la tumeur prédit le pronostic

Pas d’infiltration lymphocytaire

↓

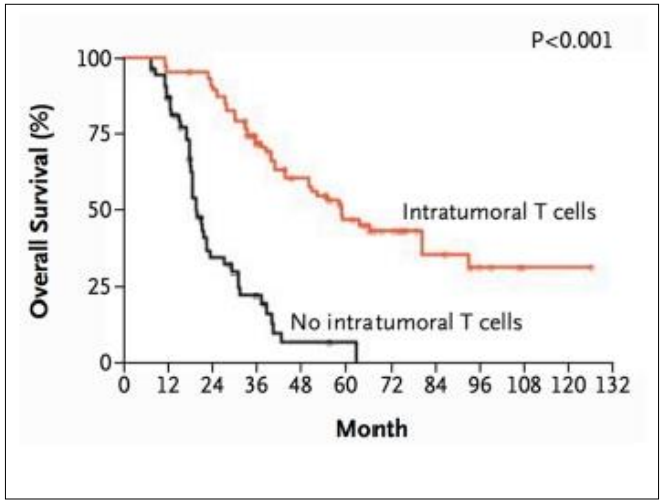
Mauvais pronostic



Infiltration lymphocytaire

↓

Meilleur pronostic



Survie dans le cancer de l’ovaire
(Zhang & Coukos, NEJM, 2003)

Les anti « chekpoints »

Yervoy®	Keytruda®	Opdivo®	Tecentriq®	Imfinzi®	Balancio ®
Ipilimumab Anti CTLA-4	Pembrolizumab Anti PD-1	Nivolumab Anti PD-1	Atezolizumab Anti PD-L1	Durvalumab Anti PD-L1	Avelumab Anti PD-L1
Mélanome avancé non résécable ou métastatique	Mélanome non résécable ou métastatique En monothérapie en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique (expression PD-L1) Ou en association à la chimiothérapie	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après chimiothérapie	Cancer du poumon non à petites cellules Cancers épithéliaux (ORL, rein, vessie…)	Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé et non résécable dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie définitive à base de platine	Rare Carcinome à cellules de Merkel métastatique (tumeur cutanée agressive)

Mélanome métastatique
Cancer à cellules claires du rein

- **Efficacité**
  - Réponse tardive : quelques jours à quelques semaines voir quelques mois pour observer les premiers effets
  - Peut agir longtemps grâce à la « mémoire immunitaire »

- **Pseudo-progression** (< 10 % des patients)

  - Inquiétudes du patient
  - Liée à une infiltration lymphocytaire dans la tumeur pour la combattre
  - Etat inflammatoire -> la tumeur grossit

3. LES EFFETS SECONDAIRES LIÉS A L'IMMUNOTHERAPIE

D'origine immunologique

Liés à une activité accrue ou excessive du système immunitaire

- Différents de tous ceux expérimentés avec les traitements de chimiothérapie
- Moins fréquents, moins connus, mais peuvent être graves
- Réversibles mais peuvent persister
- Lien entre toxicité et réponse : si effets secondaires -> meilleure réponse (à confirmer par des études)
- Dépendante de la dose administrée : anti CTLA-4 (ipilimumab)

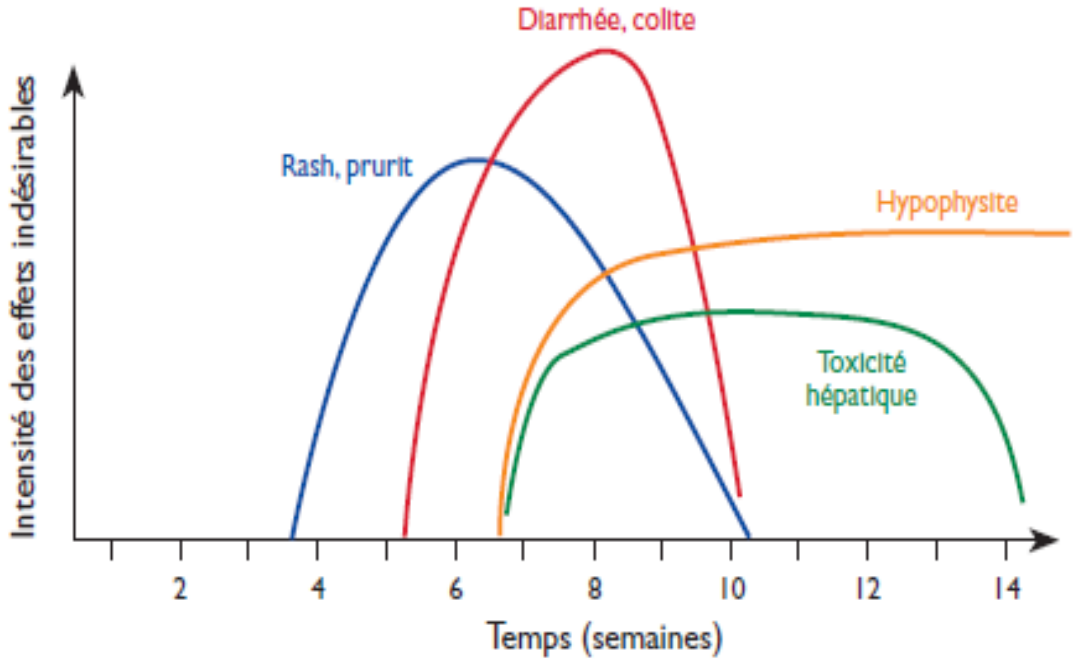
La cinétique d'apparition différente

Ils peuvent débuter à n'importe quel moment !

De suite, quelques semaines à quelques mois jusqu'à 1 an après la fin du traitement

Ex: effets précoces: rash
effets tardifs : thyroïde

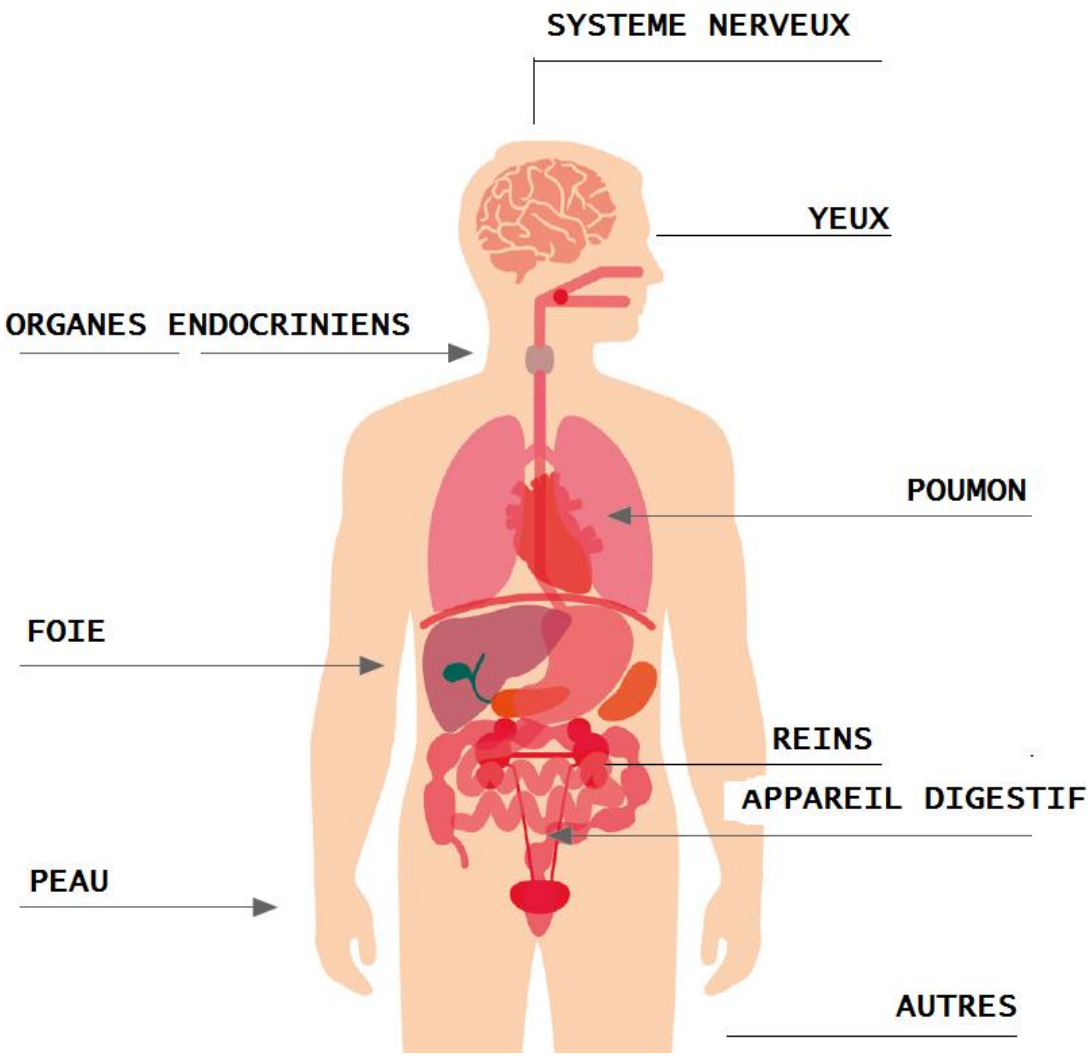
Les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab)



Moura, Rev Med Suisse 2015, 11: 1108-14

- Peuvent atteindre **tous les systèmes ou organes** mais principalement :
  - poumon
  - système gastro-intestinal
  - système endocrinien
  - peau

- **Critères d'évaluation :**
  G1,G2,G3,G4,G5 selon CTCAE (*Commun Terminoloy Criteria for Adverse Events)*



Drug(s)	% of patients
Nivolumab (Opdivo) or pembrolizumab (Keytruda)	10-15%
Ipilimumab (Yervoy)	20-25%
Combination ipilimumab + nivolumab	approx. 50%

Réactions liées à l'administration par perfusion:

Imprévisible, peu fréquents

Prémédication ou sans prémédication

Syndrome grippal, frissons, hypotension, rash cutané…

-> diminution du débit de perfusion, une surveillance plus rapprochée

-> ou arrêt momentanée ou définitif selon l'intensité

- Très fréquent

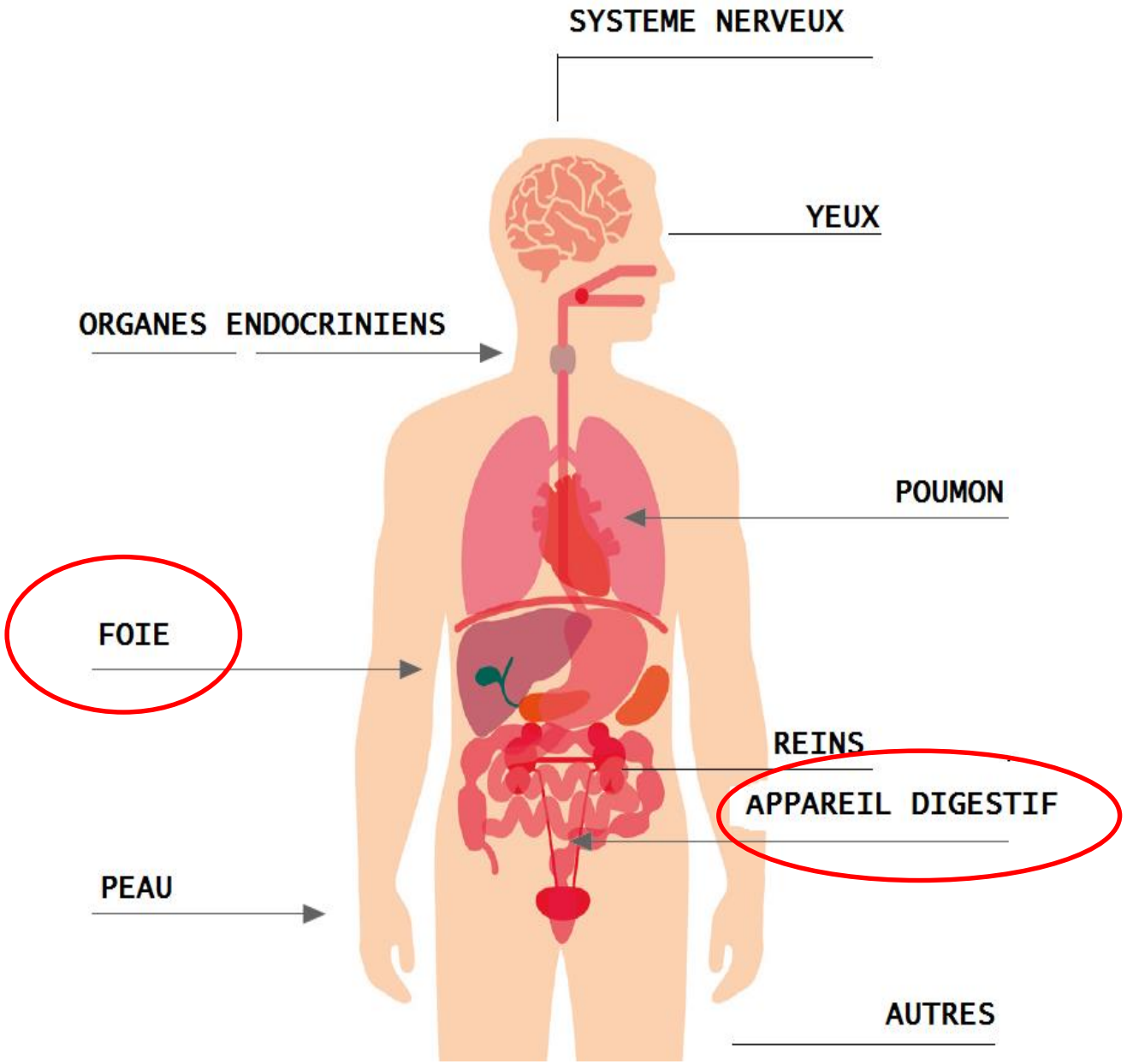
- Plus rarement, mais plus grave: maladie bulleuse; éruption lupique

Toxicité cutanée

- Liés aux anti-CTLA-4 et aux anti-PD-1/PD-L1 *(Haanen et al.,2017)*

- 40 % des cas problèmes cutanés avec Ipilimumab

  (Grob JJ, Malissen N. L'utilisation clinique des anticorps anti-CTLA-4 Innov Ther Oncol 2017)



Toxicité digestive

- Avec anti-CTLA-4 : la plus fréquente, la plus sévère

- **Diarrhées** 27 à 54 %

Plus sévère **la colite** : 8 à 22 % pouvant aller jusqu'à la perforation

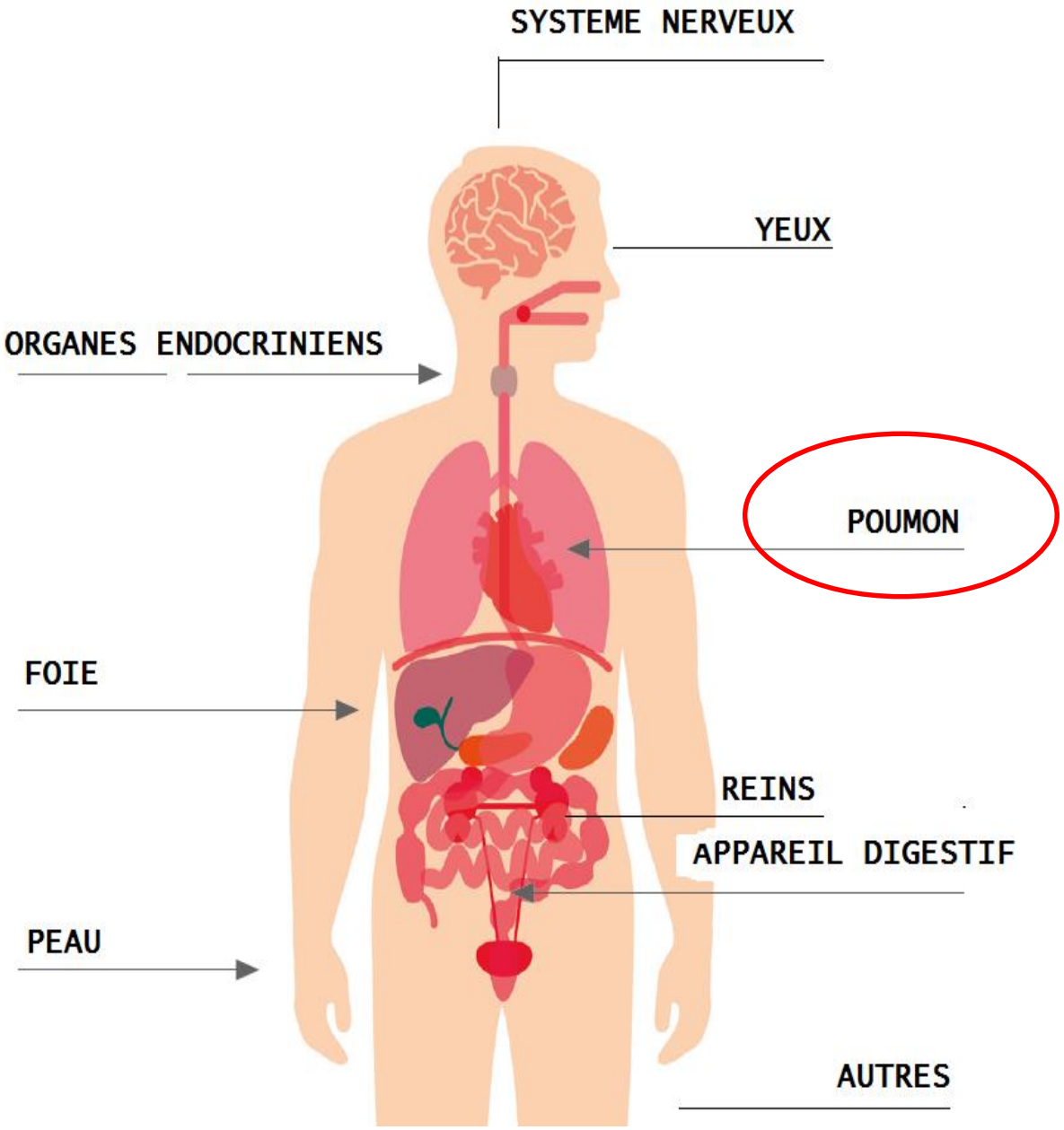
Entérocolite peut arriver plusieurs mois post- fin de traitement

Autres signes : rectorragies, douleurs abdominales, selles collantes

- **Hépatite:** entre 5 et 30 % si combinaison d'anticorps

Augmentation tests hépatiques, urines foncées, nausées, douleur flanc droit

- **Pancréatite** : élévation des enzymes pancréatiques (lipase)

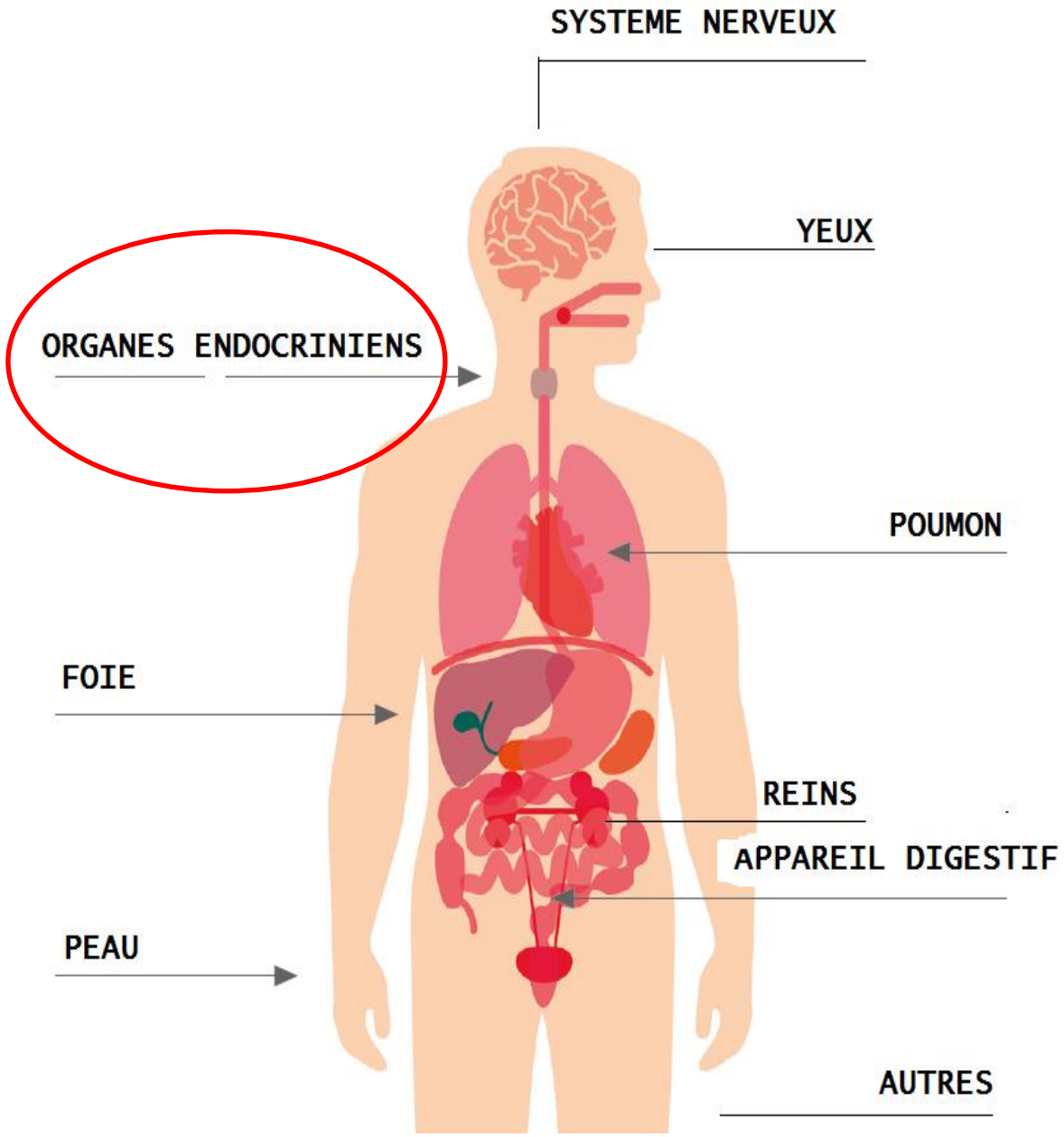


Toxicité pulmonaire

(signes banaux, toujours suspicion élevée)

- surtout avec anti-PD-1/PDL-1
- **Pneumonite** (fatale dans 0.2 % des cas)

Toux, essoufflement, douleur thoracique, dyspnée, oppression thoracique



Toxicité des organes endocriniens

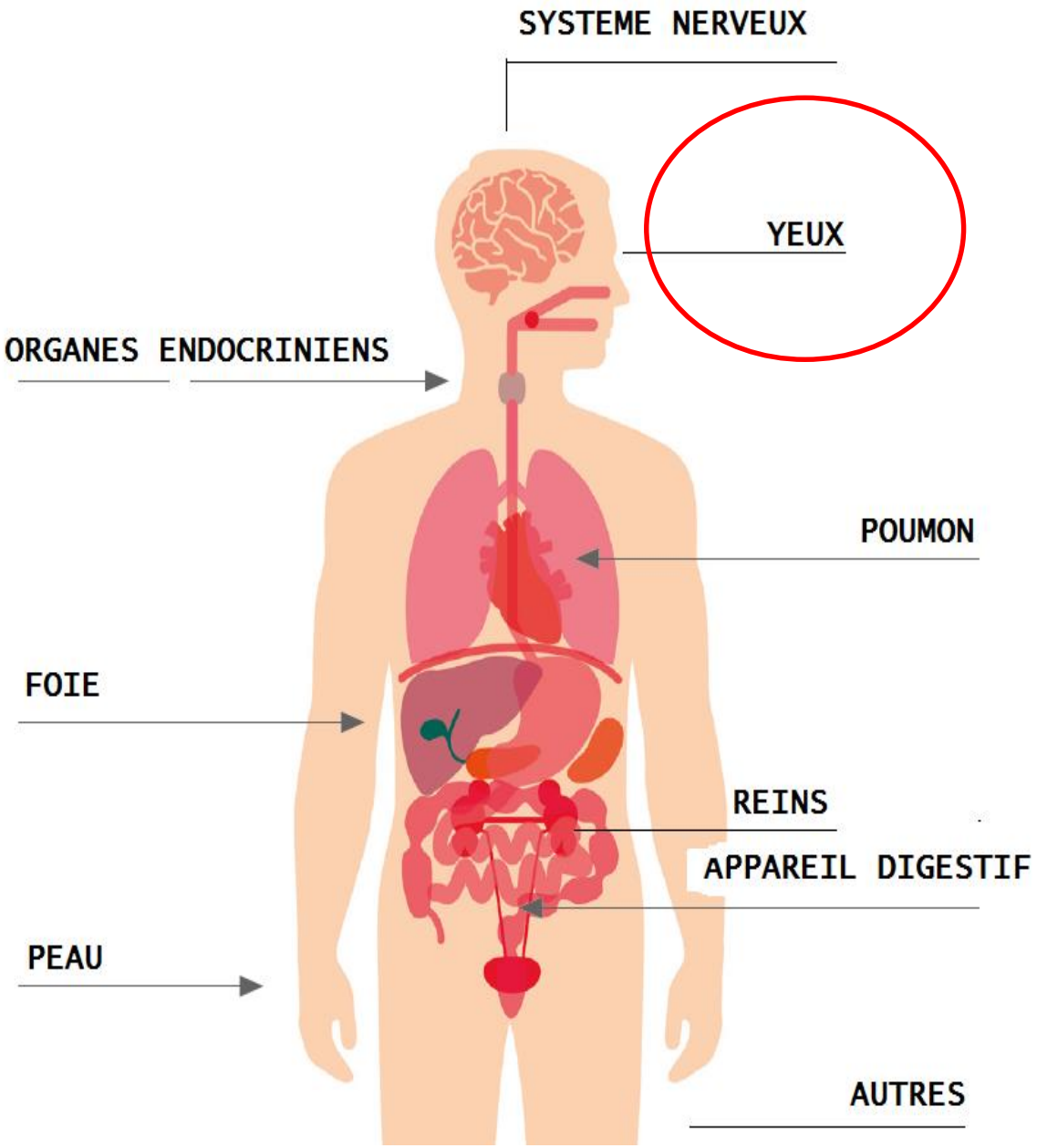
- **Hypophysite:** rare mais surtout avec anti CTL-4

  Céphalées inhabituelles persistantes, faiblesse extrême, vertiges, évanouissements

- **Atteintes thyroïdiennes:**

  5 %–10 % avec anti PD-1, anti PD-L1,
  1 à 5 % avec anti CTL-4

  Hypo ou hyperthyroïdisme : fatigue, céphalées, hypotension, trouble de la vision, modification état de l'humeur ou de comportement, perte de cheveux, constipation, voix plus grave, avoir froid, prise de poids, palpitations, soif excessive, urines fréquentes



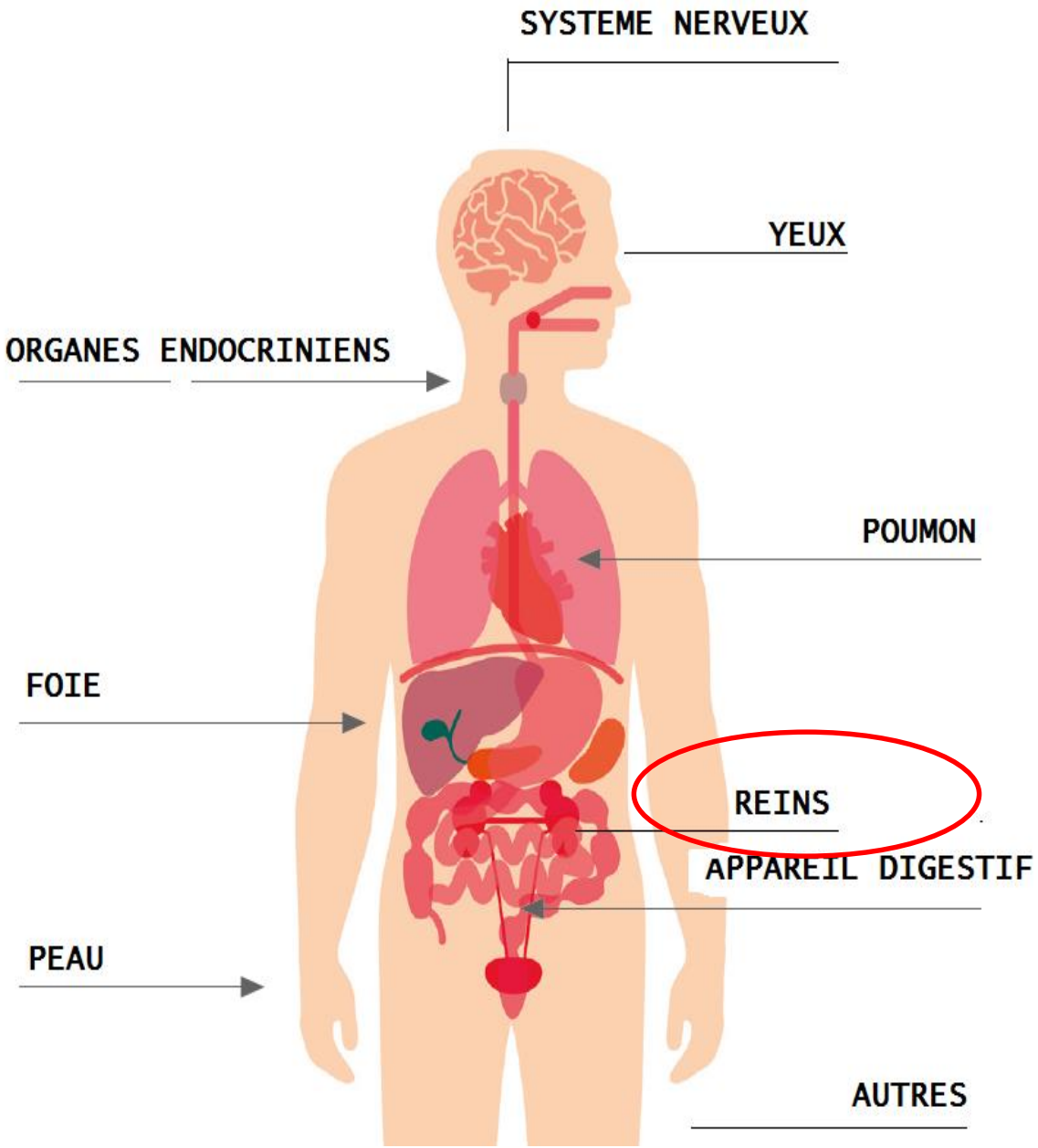
Toxicité oculaire

incidence < 1%

- Avec anti CTL-4, anti PD-1, anti PD-L1

Inflammation oculaire ou orbitale, troubles de la vision, vision double, sécheresse des yeux….

- Uvéite, sclérite



Toxicité rénale

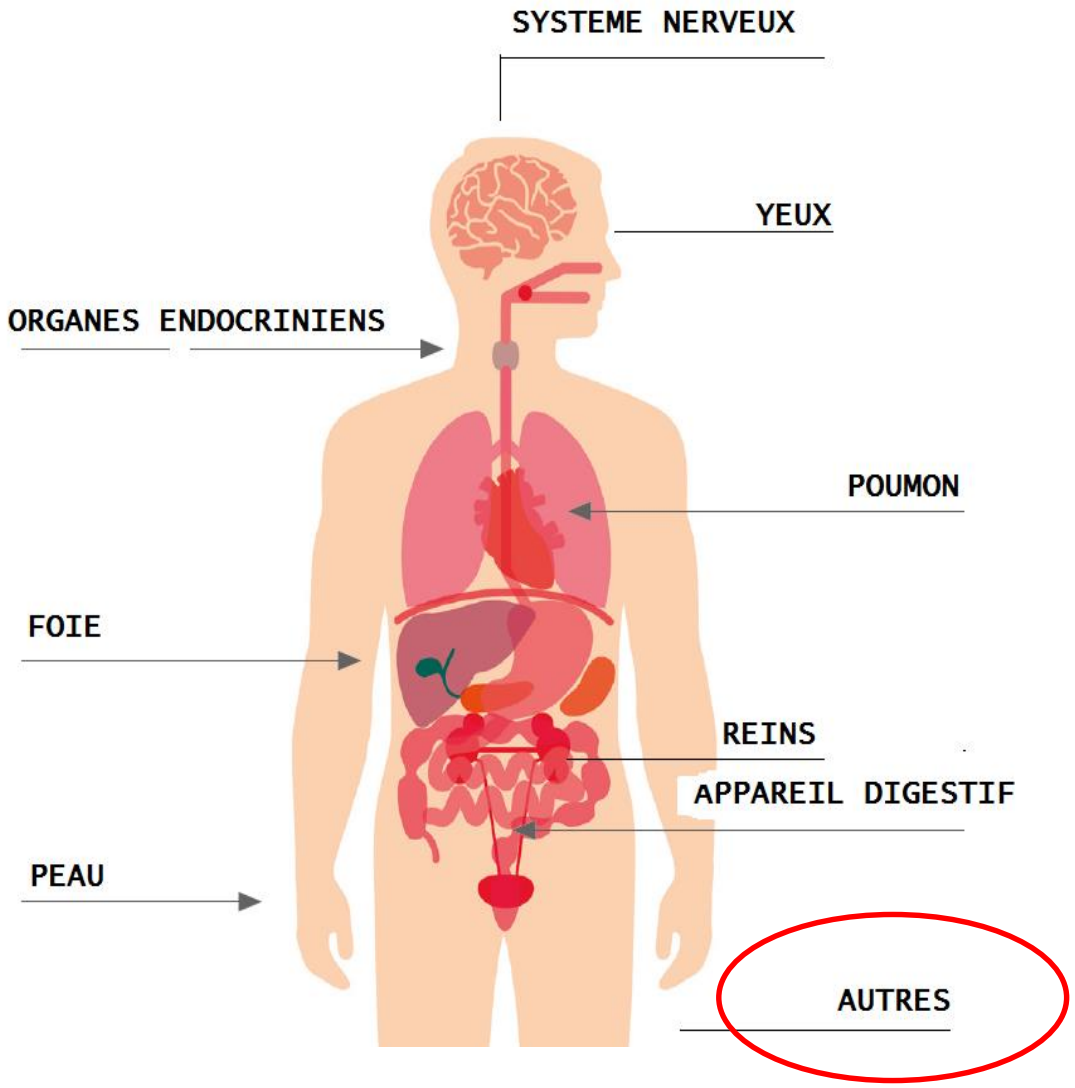
Incidence < 1 %

- Avec anti PD-1, anti PD-L1

Oligurie, sang dans les urines,

Signe de rétention hydrique :

œdèmes des membres inférieurs…



Autres toxicités :

- Avec anti PD-1, anti PD-L1, anti CTL-4
- **Toxicité hématologique** (anémie aplasique, anémie hémolytique auto-immune)
- **Toxicité neurologique** (incidence 1%) (myasthénie grave, polyneuropathie, paralysie du nerf facial, syndrome du Guillain-Barré, encéphalite, méningite aseptique…)
- **Toxicité cardiaque** (incidence < 1%)
- **Toxicité rhumatologique** (incidence 2-12%) myalgie, arthralgie ..

Messages clés

- **Des effets secondaires anodins -> rapidement devenir graves**
- **Vigilance clinique** en lien avec leur variabilité et le caractère retardé de leur apparition **-> attitude de suspicion élevée**
- Considérer de prime abord **chaque effet secondaire comme une possible réaction immunitaire**
- Traiter de **manière ciblée et rapidement** pour ne pas ralentir le processus de l'immunothérapie ; il s'agira de traiter les effets secondaires **sans compromettre l'efficacité de l'immunothérapie**

4. INTERVENTIONS INFIRMIÈRES

Les fondamentaux dans l’accompagnement d’un patient sous immunothérapie

Pré requis : considérer le patient comme **un partenaire**

- Assurer un programme d'enseignement spécifique
- Préparer la personne à surveiller son état de santé
- Enseigner des comportements spécifiques appropriés
- Soutenir des compétences et les aptitudes pour réduire les impacts de la maladie…. et garder une qualité de vie

« Autogestion » Maud-Christine Chouinard dans les concepts en sciences infirmières (2012)

ENSEIGNER…..

- Avoir **une attitude transparente** afin d'établir le lien de confiance.
- Explorer les attentes et les craintes vis-à-vis du traitement
- Reprendre les informations à partir de ce que le patient a compris, retenu
- Tenir compte de ses priorités
- Inclure les proches dans le conseil, l'éducation

- Expliquer les risques d'effets secondaires potentiels dus aux traitements et non à une progression de la maladie

- Insister sur l'auto-surveillance pour signaler **le plus rapidement** toute **apparition d'un signe inhabituel**

- Enseigner de **ne pas faire de l'auto-médication**

  -> REGLE DES 24 H

- Prévoir une modalité de suivi claire
  - Assurer un relais téléphonique
  - Revoir rapidement la personne
  - Infirmière de référence le contacte

- Remettre **la carte d'alerte** et/ou tout autre document relayant le message éducatif prioritaire

La carte d'alerte

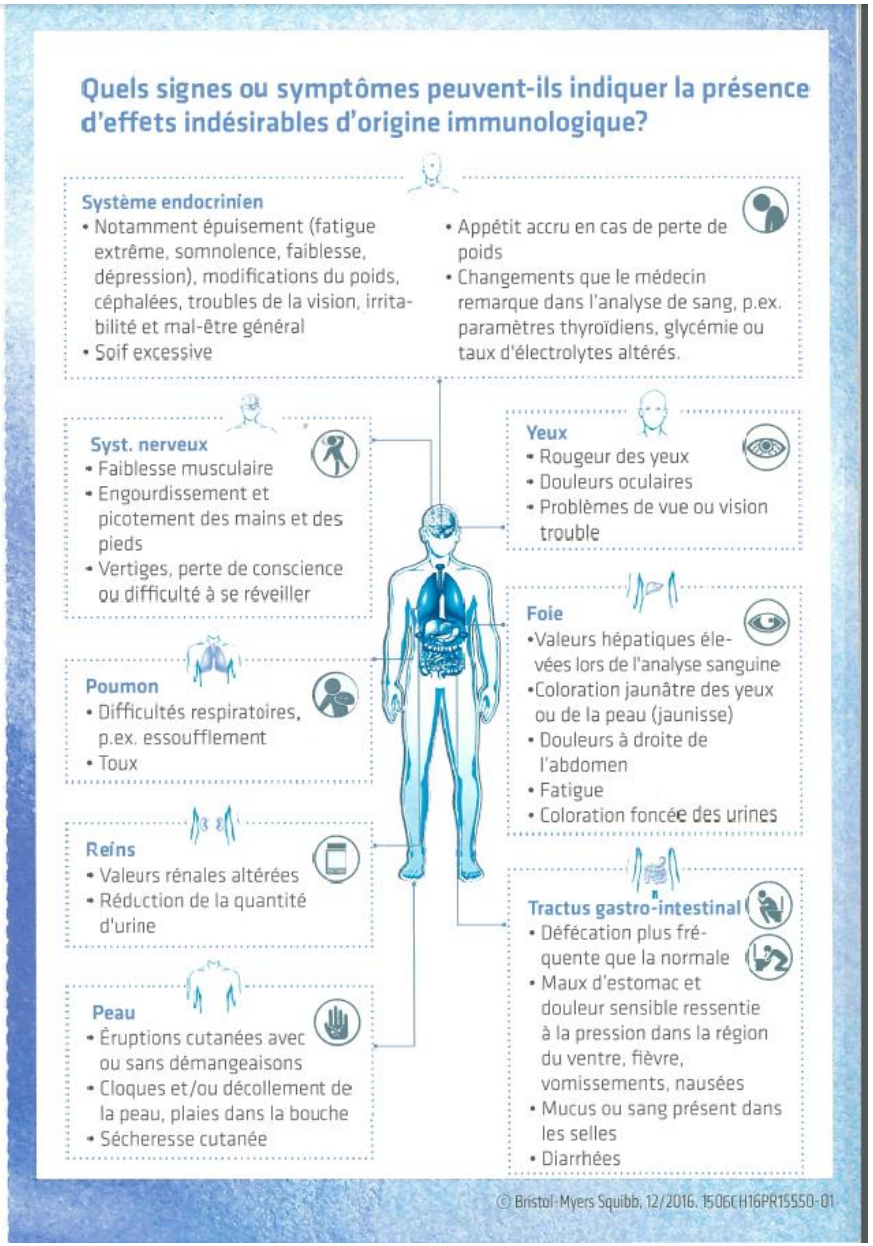
Informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des symptômes suivants

Effet indésirable	Signes ou troubles
Symptômes pulmonaires **(inflammation des poumons)**	• essoufflement • douleurs à la poitrine • toux
Symptômes intestinaux **(inflammation des intestins)**	• diarrhée ou fréquence inhabituelle des selles • selles noires, goudronneuses, collantes ou contenant du sang ou des mucosités • fort mal de ventre ou douleurs à la palpation • nausées ou vomissements
Symptômes hépatiques **(inflammation du foie)**	• nausées ou vomissements • diminution de la sensation de faim • douleurs dans la région droite du ventre • coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux • urines de couleur foncée • tendance aux saignements ou aux hématomes
Symptômes rénaux **(inflammation des reins)**	• changements de quantité ou de couleur des urines
Symptômes endocriniens **(thyroïde, hypophyse, surrénales, notamment)**	• battements du coeur accélérés • perte de poids ou prise de poids • transpiration accrue • perte de cheveux • frissons • constipation • voix plus grave • douleurs musculaires • vertiges ou évanouissements • maux de tête permanents ou inhabituels
Diabète de type 1	• sensation accrue de faim ou de soif • urination plus fréquente • perte de poids
Symptômes affectant d'autres organes	• yeux: troubles visuels • muscles: douleurs ou faiblesse • pancréas: maux de ventre, nausées et vomissements • peau: éruption cutanée • nerfs: inflammation transitoire qui cause des douleurs, de la faiblesse et des paralysies dans les bras et dans les jambes
Réactions à la perfusion	• essoufflement • démangeaisons ou éruptions cutanées • vertiges • fièvre

Veuillez contacter votre médecin si vous ressentez un effet indésirable quelconque, même s'il s'agit d'un effet non mentionné dans cette brochure.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Quels signes ou symptômes peuvent-ils indiquer la présence d'effets indésirables d'origine immunologique?



© Bristol-Myers Squibb, 12/2016. 1506CH16PR15550-01

Outil personnalisé…. Avec le protocole de chimiothérapie

Information au patient :

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

IPILIMUMAB (YERVOY®) et **NIVOLUMAB (OPDIVO®)** peuvent provoquer des effets secondaires, mais ces effets ne surviennent pas chez tous les patients.

Les effets secondaires les plus courants de **IPILIMUMAB (YERVOY®)** sont les suivants : perte d'appétit, diarrhée, nausées (envie de vomir) ou vomissements, douleurs abdominales, démangeaisons, éruption cutanée et sensation de fatigue ou de faiblesse.

Les effets secondaires les plus courants de **NIVOLUMAB (OPDIVO®)** sont les suivants : éruption cutanée, diarrhées, nausées (envie de vomir), démangeaisons et sensation de fatigue ou de faiblesse.

IPILIMUMAB (YERVOY®) et **NIVOLUMAB (OPDIVO®)** agissent sur le système immunitaire et pourraient provoquer une inflammation dans certaines parties de votre organisme. L'inflammation peut provoquer des lésions graves dans l'organisme, lesquelles peuvent mettre la vie en danger.

Il est important que vous informiez immédiatement votre médecin si vous avez un des symptômes énumérés dans le tableau ci-dessous ou si vos symptômes s'aggravent. Votre médecin peut vous donner un traitement pour éviter des complications plus graves. Il pourrait vous donner d'autres médicaments afin d'atténuer vos symptômes, omettre la prochaine dose de **IPILIMUMAB (YERVOY®)** ou de **NIVOLUMAB (OPDIVO®)** ou arrêter complètement votre traitement. N'essayez pas de traiter ni de diagnostiquer vous-même les symptômes. Ces symptômes sont parfois retardés et pourraient apparaître plusieurs semaines ou plusieurs mois après votre dernière dose.

Contact

Infirmiers
Téléphone 079 553 24 32, du lundi au vendredi de 8h à 18h,
infirmiers.oncologie@hcuge.ch

Secrétariat du service d'oncologie ambulatoire (4è étage)
Téléphone 022 372 98 62, dès 18h, les week-ends et jours fériés

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Symptôme / effet	Consultez votre médecin	
	Dans tous les cas	Seulement si le cas est grave
Inflammation des intestins (colite) *Les symptômes peuvent comprendre* • diarrhée (selles molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même • constipation • selles sanguinolentes, noirâtres, goudronneuses ou collantes • douleur à l'estomac (douleur abdominale) ou sensibilité abdominale	✓	
Inflammation des poumons (pneumonite) *Les symptômes peuvent comprendre* • Essoufflement, toux • Douleur thoracique	✓	
Inflammation du foie (hépatite) *Les symptômes peuvent comprendre* • jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux • urines foncées, fatigue, nausées ou vomissements, perte d'appétit, douleur du côté droit de l'abdomen ou tendance aux ecchymoses	✓	
Inflammation de la peau *Les symptômes peuvent comprendre* • éruption cutanée, ampoules dans la bouche ou peau qui pèle	✓	
Inflammation de certaines glandes (hypophyse, glandes surrénales ou glande thyroïdienne) entraînant une production insuffisante d'hormones *Les symptômes peuvent comprendre* • maux de tête, fatigue inhabituelle ou somnolence • changements de comportement, tels que diminution de la libido, irritabilité ou étourderie • étourdissements ou évanouissement	✓	
Inflammation des nerfs *Les symptômes peuvent comprendre* • faiblesse des jambes, des bras ou du visage • engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds	✓	
Inflammation d'autres parties de l'organisme, dont les yeux, les reins, le pancréas ou les poumons *Les symptômes peuvent comprendre* • vision trouble ou double ou autres problèmes de vision • douleur ou rougeur oculaires • œdèmes des jambes	✓	

Si un symptôme ne figurant pas sur cette liste apparaît, signalez-le tout de même à l'équipe soignante

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Brochure « Mieux vivre les traitements contre le cancer »

Une nouvelle fiche « Immunothérapie »

- **Ne pas banaliser le ou les appels du patient**

  Quel produit reçoit il ? Quel effet secondaire et description ? Depuis quand ? Est-ce nouveau ? -> avertir le médecin

- Soutenir le patient **à intégrer un traitement à long terme dans sa vie**

  (par ex : anticorps anti-PD-1 : traitement d'au moins 2 ans jusqu'à progression ou arrêt pour toxicité -> une chronicisation de la maladie)

Les partenaires de soins dans le réseau…

- Intégrer le parcours du patient **dans un réseau** et **créer des interfaces avec les autres partenaires de** soins :
  - Les infirmières des soins à domicile
  - Le dentiste
  - Les physiothérapeutes
  - Les aides-soignantes
  - Les secrétaires…

Traiter, surveiller…

- Se référer aux recommandations de bonnes pratiques existants après avoir alerté:
  - Diarrhées et constipation
  - Fatigue
  - Neuropathies…
- Traitement par des corticoïdes IV ou per os en fonction du grade:
  - Grade 1 et 2 traités symptomatiquement (corticoïdes 1-2mg/kg/j) +/- suspension temporaire du traitement ou suspension d'une dose ou de plusieurs doses jusqu'à amélioration
  - Grade 3 et 4 graves = stéroïdes à haute dose ; arrêt du traitement et réévaluation selon évolution

+/- traitement symptomatique (hormonal, TSH, topiques, histaminiques…)

+/-Un avis spécialisé

- Si effet secondaire persistant :

  Comment le patient peut intégrer ce nouvel effet secondaire dans sa vie ? Comment le patient vit ses nouveaux traitements ? Comment le soutenir pour conserver sa qualité de vie pendant les phases aigues dans un contexte de maladie qui devient chronique ?

- Surveiller les signes de rechute, récidive en cas d'arrêt du traitement pour toxicité

  -> perte d'espoir de guérison

5. Les défis pour les soignants

- Optimiser **l'identification et la prise en charge des effets secondaires** par acquisition de nouveaux savoirs sur ces thérapies innovantes

- Développer de **nouvelles compétences et habilités** dans l'accompagnement du patient sous immunothérapie mais aussi dans le processus de **chronicisation** de sa maladie

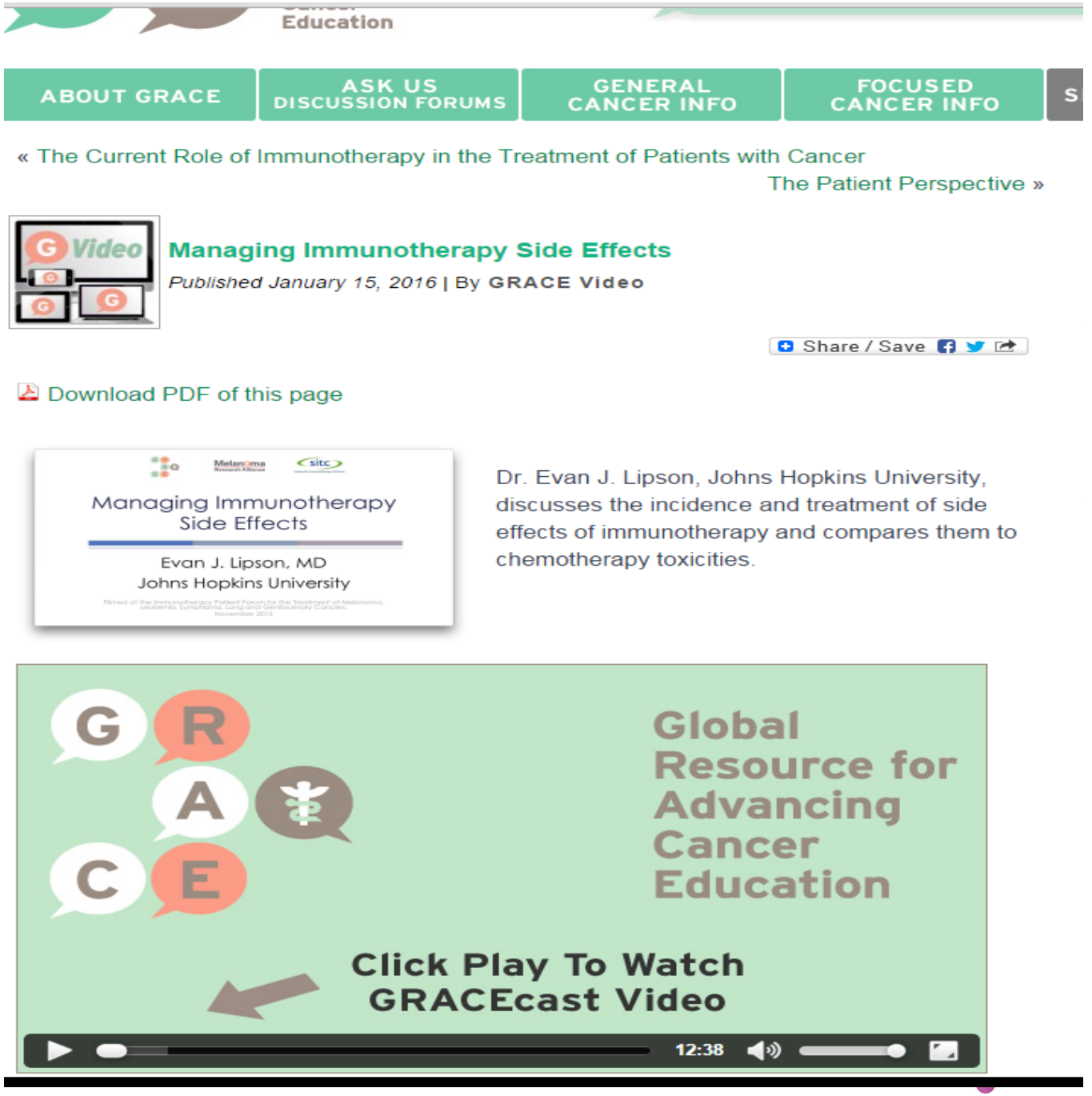
- Renforcer **la coordination** des équipes (hôpital-ville)

L’immunothérapie oncologique représente un traitement d’espoir pour le patient mais il peut vivre aussi le désespoir …. Et le futur devient alors incertain

Les interventions de soignants influencent grandement l’expérience vécue du patient dans son long processus …..

Merci pour votre attention

http://cancergrace.org/cancer-treatments/2016/01/15/io_2015_lipson_managing_immunotherapy_side_effects/



- Haanen, J., Carbonnel, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol, 28(suppl_4),*
- Mellman, I., Coukos, G., & Dranoff, G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Nature, 480(7378), 480-489. doi:10.1038/nature10673*
- Moura, B., Homicsko, K., Berthod, G., Cerottini, J. P., Guggisberg, D., Gaide, O., . . . Michielin, O. (2015). [New melanoma immunotherapies: mechanisms of action, efficiency and management of toxicities]. *Rev Med Suisse, 11(475), 1108, 1110-1104.*
- Sivade, A., Bensaid, D., Monnier, Y., Shabafrouz, K., Bouchaab, H., & Cristina, V. (2017). [Head and neck cancer : promising results of immunotherapy]. *Rev Med Suisse, 13(563), 1029-1031.*
-
- Grob JJ, Malissen N. L'utilisation clinique des anticorps anti-CTLA-4. Innov Ther Oncol 2017 ; 3 : 131-138
- Blay JY, Les défis de l'immunothérapie en oncologie (2017), centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, Lyon
- Patient Guide on Immunotherapy-Related Side Effects and Their Management, ESMO (2017)
- La science de l'immuno-oncologie, Bristol-Myers Squidd (2016)
- Chouinard MC, Les concepts en sciences infirmières (2012), pages 85 à 87