

Norme de soins infirmiers : pratiques exemplaires en matière de counseling et de prise en charge des manifestations indésirables chez les porteurs d'un cancer de la vessie sous agents immuno-oncologiques

Partie 1 : Aperçu des thérapies immuno-oncologiques indiquées pour le traitement du cancer avancé de la vessie

- L'immuno-oncologie (IO) est une forme de traitement du cancer qui recourt au système immunitaire naturel pour cibler et attaquer les tumeurs¹.
- Dans le cancer de la vessie, l'IO constitue une solution de rechange efficace chez les patients disposant de peu d'options procurant une réponse durable, comme ceux qui sont inadmissibles aux schémas à base de cisplatine ou à risque d'effets toxiques importants².
- En date de septembre 2018, 4 agents IO sont approuvés par Santé Canada pour le traitement du carcinome urothélial (de la vessie) localement avancé ou métastatique³⁻⁶ (Tableau 1).
 - Ces agents sont administrés par perfusion i.v. sur une période de 30 à 60 minutes toutes les 2 ou 3 semaines tant qu'ils procurent des bienfaits cliniques, à moins d'effets toxiques inacceptables.

Tableau 1 : Agents immuno-oncologiques utilisés pour le traitement du cancer de la vessie

Agent	Dose	Voie/ Schéma	Durée de la perfusion	Indication proposée par Santé Canada
TECENTRIQ® (atézolizumab) ³	1200 mg	Perfusion Toutes les 3 semaines	1 ^{re} dose : 60 minutes; doses suivantes : 30 minutes (si la dose initiale est bien tolérée)	AC-c : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique*
BAVENCIO ^{MC} (avélumab) ⁴	10 mg/kg	Perfusion Toutes les 2 semaines	60 minutes	AC-c : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique*
IMFINZI® (durvalumab) ⁵	10 mg/kg	Perfusion Toutes les 2 semaines	60 minutes	AC-c : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique*
KEYTRUDA® (pembrolizumab) ⁶	200 mg	Perfusion Toutes les 3 semaines	30 minutes	AC : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique*†

* Maladie ayant progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, ou au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Le traitement se poursuit tant qu'il procure des bienfaits cliniques, à moins d'effets toxiques inacceptables.

† ou pendant un maximum de 24 mois sans progression de la maladie

AC : avis de conformité; AC-c : avis de conformité avec conditions

Partie 2 : Pratiques exemplaires en matière de counseling des patients qui amorcent un traitement immuno-oncologique

Question

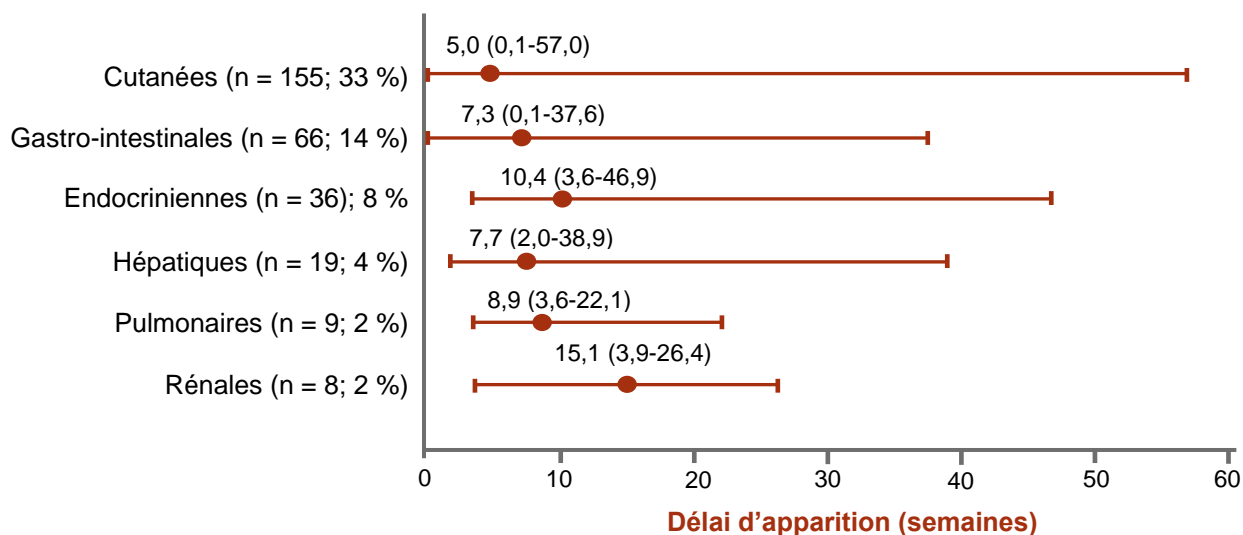
Comment le personnel infirmier peut-il conseiller le patient pour bien le préparer au traitement immuno-oncologique?

Le counseling englobe 4 grands thèmes : consentement éclairé, calendrier et mode d'administration, soutien et suivi.

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

- Avant de commencer l'éducation du patient, évaluer ses connaissances actuelles, puis les consolider et les approfondir à partir de l'information contenue dans la présente section.
- Expliquer les objectifs et les risques possibles du traitement immuno-oncologique :
 - Donner un aperçu du système immunitaire et de l'immunothérapie.
 - Expliquer comment les agents IO aident le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les tumeurs.
 - Aider le patient à se fixer des attentes réalistes face au traitement.
 - En aidant le patient à fixer d'avance ses attentes face au traitement, on peut réduire son anxiété à l'égard de celui-ci⁷.
 - Informer le patient de ce à quoi il doit s'attendre lors de la première perfusion et de chacune des visites subséquentes⁷.
 - Expliquer au patient qu'en dépit d'une apparente progression de la maladie (grossissement des lésions) au début du traitement IO, une réponse et des bienfaits peuvent se manifester plus tard – l'établissement d'une réponse antitumorale efficace peut prendre du temps⁷.
 - Rappeler toute éventuelle contre-indication (p. ex., antécédents de réaction d'hypersensibilité à l'agent en question ou à l'un des ingrédients de la préparation³⁻⁶).
 - Revoir les facteurs de risque de manifestations indésirables d'origine immunitaire (MIOI), notamment les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes et d'effets toxiques lors d'immunothérapies antérieures⁸.
 - En cas d'incertitude quant aux antécédents familiaux, vérifier si les situations suivantes s'appliquent à l'un ou à plusieurs membres de la famille : suivi à long terme d'une maladie chronique, corticothérapie prolongée, affection rhumatismale chronique, maladie intestinale inflammatoire, affection cutanée ou trouble thyroïdien⁸.
 - La réponse immunitaire provoquée par les agents IO pourrait amplifier l'inflammation péri-tumorale et causer **divers effets toxiques**, selon le siège de la tumeur⁸.
 - En cas d'atteinte des poumons ou du système nerveux central, par exemple, l'activation de la réponse tumorale pourrait entraîner essoufflement ou céphalées.
 - Vérifier si le patient prend des médicaments potentiellement immunomodulateurs (p. ex., stéroïdes, AINS) et s'il est exposé à des substances chimiques ou des poussières minérales (p. ex., silice), qui peuvent accroître le risque de maladie auto-immune⁸.

- Énumérer les principales manifestations indésirables et les stratégies visant leur prise en charge.
 - Expliquer que certains des effets toxiques des agents IO sont de nature immunologique. Dites *manifestations indésirables d'origine immunitaire* (MIOI), elles résultent probablement d'une baisse de la tolérance au soi, amenant le système immunitaire à attaquer les organes et les tissus sains⁹.
 - Souligner que les MIOI sont souvent imprévisibles et peuvent causer de l'inflammation dans n'importe quel appareil, système ou organe, mais que les effets toxiques qui en résultent touchent surtout la peau, l'appareil digestif, le foie et les glandes endocrines⁹.
 - Mentionner que les MIOI les plus fréquentes sont éruption cutanée/prurit, diarrhée/colite et transaminite, mais qu'on observe parfois une pneumonite ou une toxicité endocrinienne⁹.
 - Préciser que les MIOI surviennent rarement avant les 4 premières semaines de traitement¹⁰ et tendent à suivre un profil temporel caractéristique; tandis que les réactions cutanées et gastro-intestinales se manifestent plus tôt, les MI hépatiques et endocriniennes apparaissent généralement plus tard^{11,12} (Figure 1).
 - Aviser le patient que les effets toxiques peuvent s'aggraver en l'absence d'une prise en charge appropriée, même une fois le traitement cessé.
 - La négligence et l'absence de soins en temps opportun peuvent assombrir le pronostic et même causer la mort⁸.
 - La prise en charge des MIOI est spécifique et parfois urgente. Elle nécessite absolument une concertation avec l'équipe soignante qui a prescrit le traitement⁸ :
- Décrire l'évaluation préalable à l'amorce du traitement IO, laquelle peut comprendre les éléments suivants : examen physique, électrocardiogramme, analyses sanguines et épreuves d'imagerie radiologique^{8,13} (Tableau 2).



D'après Weber *et al.* *J Clin Oncol* 2017;35(7):785-95.

Figure 1 : Délai d'apparition de MIOI sous l'agent IO nivolumab^{*12}

* Remarque : On dispose de peu de données sur le délai d'apparition de MIOI avec les autres agents IO de cette classe (atézolizumab, avélumab, durvalumab et pembrolizumab).

Tableau 2 : Composantes de l'évaluation initiale

ANAMNÈSE ET EXAMEN PHYSIQUE ⁸	PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES ⁸	ÉPREUVES D'IMAGERIE ET AUTRES ^{8,13}
<ul style="list-style-type: none"> • Indice fonctionnel • Poids, taille, indice de masse corporelle • Fréquence cardiaque, tension artérielle • État général • Symptômes présents (selles anormales, dyspnée, éruption cutanée, céphalées) • Antécédents de fièvre/d'infection récente • Liste des médicaments • Traitements en cours 	<ul style="list-style-type: none"> • FSC • Électrolytes • Glucose • Bilirubine totale, enzymes hépatiques • TSH, T4* • Cortisol et ACTH* • LH*, FSH*, estradiol*, testostérone* • Analyse d'urine* • Virologie (VIH, VHC, VHB) • Anticorps* (AAN, TPO, Tg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Électrocardiogramme • Radiographie pulmonaire • TDM du thorax et de l'abdomen/du bassin • IRM du cerveau

* En cas d'indication clinique

AAN : anticorps antinucléaires; ACTH : corticotrophine; FSC : formule sanguine complète; FSH : hormone folliculostimulante; IRM : imagerie par résonance magnétique; LH : hormone lutéinisante; T4 : thyroxine; TDM : tomодensitométrie; Tg : thyroglobuline; TPO : thyroperoxydase; TSH : thyrostimuline; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

- Expliquer l'importance d'un traitement continu et la possibilité de devoir suspendre ou interrompre le traitement en cas de problèmes d'innocuité ou de tolérabilité.
- Aviser le patient de ses responsabilités, notamment se soumettre à toutes les évaluations (prélèvements de sang et d'urine, etc.) prévues avant chaque cycle d'IO, et consigner et signaler toute manifestation indésirable (MI).
 - Insister sur le fait qu'il revient au patient et à ses proches de signaler la survenue de MIOI. Quoiqu'elles ne soient généralement pas très fréquentes, les MIOI sont plus inquiétantes que les MI associées à la chimiothérapie classique, vu le risque d'évolution rapide vers un état potentiellement mortel (p. ex., trouble neurologique ou myocardite)^{8,9}.
- Remettre au patient de la documentation ou le diriger vers d'autres ressources (sites web, groupes de soutien) résumant les essentiels de l'immunothérapie, qu'il pourra consulter à sa guise^{8,9}.

CALENDRIER ET VOIE D'ADMINISTRATION :

- Passer en revue le plan de traitement (Tableau 1) ainsi que le calendrier des rendez-vous prévus pour les perfusions, les prises de sang et les autres évaluations (p. ex., épreuves d'imagerie).
 - Avant l'administration de chaque cycle d'IO, mesurer les paramètres biochimiques – FSC, électrolytes sériques et créatinine, glucose, bilan fonctionnel du foie et de la thyroïde – et les comparer aux valeurs de départ pour détecter toute variation au fil du temps⁸.
 - Noter tout nouveau symptôme ou toute aggravation d'une MIOI existante. Expliquer que la survenue de MIOI pourrait commander des visites de suivi plus fréquentes et, dans certains cas, l'orientation vers un sous-spécialiste pour la prise en charge des symptômes⁸.
- Aider le patient à se fixer des attentes réalistes quant au déroulement et à la durée de chaque rendez-vous, en précisant que ceux-ci peuvent être plus longs d'après les résultats aux épreuves de laboratoire et les symptômes signalés.
 - La survenue de nouveaux symptômes et l'aggravation de symptômes existants peuvent exiger une investigation plus poussée visant à déterminer s'il y a lieu de cesser l'IO^{8,9}.
 - La prise en charge des MIOI peut nécessiter la collaboration de spécialistes tels que dermatologues, hématologues, etc.^{8,9}
- Une fois le traitement terminé, il faut évaluer l'état du patient tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. Tout symptôme suspect doit faire l'objet d'une évaluation appropriée comprenant, en cas d'indication clinique, des épreuves d'imagerie et/ou de laboratoire⁸.

SOUTIEN :

- Présenter le soutien offert par le personnel infirmier et les autres membres de l'équipe soignante.
 - Si possible, fournir les coordonnées d'une infirmière désignée avec qui le patient peut communiquer s'il a des questions⁹. S'assurer que le patient ait aussi les coordonnées de la personne à joindre en cas d'urgence en dehors des heures ouvrables.
 - Fournir de la documentation comportant d'autres numéros de téléphone importants et sources de soutien⁹.
- Demander au patient s'il a de l'aide à domicile pour ses déplacements, ses tâches ménagères, etc. Le diriger vers d'autres ressources (travailleur social, popotte roulante) au besoin.
- S'enquérir de la distance que doit parcourir le patient pour assister à ses rendez-vous, et en tenir compte lors de la planification de chaque cycle de traitement. Par exemple, le suivi des paramètres de laboratoire pourrait-il être effectué plus près de chez lui?
- Rappeler au patient l'importance de mentionner à tout médecin qu'il consulte (p. ex., urgentologue, médecin de famille) qu'il reçoit un traitement d'IO, car cela peut influencer sur le traitement administré.
 - Lui remettre une lettre décrivant son traitement IO, laquelle permet d'informer en bonne et due forme tout professionnel de la santé consulté quant à la prise en charge et à la surveillance des MIOI. La lettre comprend des renseignements sur le traitement IO en cours et les MIOI les plus fréquentes, et souligne la nécessité de traiter toute MIOI sur-le-champ, de concert avec l'équipe ayant prescrit l'IO.
 - Encourager le patient à porter un bracelet d'alerte médicale et/ou une carte-portefeuille où figurent les coordonnées du médecin traitant, le nom de l'agent IO prescrit et les dates d'administration du traitement (Figure 2)^{8,9}.

De nombreux outils sont à la disposition des patients et des professionnels de la santé pour optimiser le traitement IO. Le TSIOMC (trousse de soutien en immuno-oncologie pour le milieu communautaire, <https://ciosktraining.net/ciosk-resources>) est un site web canadien (en anglais seulement) offrant diverses ressources, dont :

- Affiches pour salles d'attente et dépliants à remettre aux patients sur les MIOI
- Questionnaire sur le traitement IO à l'intention des infirmières et des pharmaciens faisant les suivis téléphoniques
- Journal du patient, pour faire le suivi des symptômes
- Lettre sur le traitement IO (à remettre lors de la consultation de tout professionnel de la santé non membre de l'équipe d'oncologie)

Prénom et nom : _____

Agent(s) d'immuno-oncologie utilisé(s) : _____

Je reçois un traitement d'immuno-oncologie qui peut accroître le risque de manifestations indésirables d'origine immunitaire auquel je suis exposé, p. ex. :

- Pneumonite (inflammation des poumons)
- Colite (inflammation de l'intestin)
- Hépatite (inflammation du foie)
- Néphrite (inflammation des reins)
- Endocrinopathies : hypophysite, dysfonctionnement de la thyroïde, diabète, insuffisance surrénalienne (inflammation d'organes producteurs d'hormones)
- Éruption cutanée (inflammation de la peau)

Ce traitement peut aussi entraîner d'autres manifestations (cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques, oculaires ou musculo-squelettiques) d'origine immunitaire.

La prise en charge de ces manifestations indésirables d'origine immunitaire est spécifique et parfois urgente. Elle nécessite absolument une concertation avec l'équipe soignante qui a prescrit le traitement :

(Le nom et les coordonnées du prescripteur figurent au verso de la carte.)



Je reçois un traitement d'immuno-oncologie (IO).

Veillez communiquer avec mon oncologue avant tout traitement.

Mon nom :

Agent d'IO :

Oncologue :

Coordonnées :

D'après Champiat S *et al.* *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.

Figure 2 : Exemple d'une carte-portefeuille

SUIVI :

- Instaurer un protocole de suivi téléphonique visant à surveiller l'apparition de MIOI au moyen d'appels réguliers au patient, surtout au cours des 3 premiers mois du traitement, période où celles-ci sont le plus susceptibles de survenir⁹.
 - Élaborer un questionnaire visant à surveiller l'état de santé global du patient et à repérer tout signe ou symptôme de toxicité organique (voir <https://ciosktraining.net/ciosk-resources>).
 - Le questionnaire peut aussi servir à cerner tout aspect exigeant une évaluation plus poussée.
 - Le questionnaire doit comporter des éléments propres à des organes/systèmes spécifiques, par exemple :
 - Peau : Avez-vous une éruption cutanée? Où? Votre peau vous démange-t-elle? Avez-vous des cloques sur la peau ou la peau qui pèle?
 - Appareil digestif : Combien de fois par jour allez-vous à la selle? Est-ce anormal dans votre cas? Vos selles sont-elles liquides ou malodorantes? Vos selles sont-elles noirâtres, goudronneuses ou collantes? Avez-vous eu des maux de ventre?
 - Foie : Votre urine est-elle plus foncée que d'habitude? Avez-vous constaté que votre peau ou le blanc de vos yeux ont jauni? Avez-vous mal au flanc droit? Saignez-vous facilement ou vous faites-vous facilement des bleus?
 - Poumons : Avez-vous eu le souffle court ou des difficultés à respirer? Avez-vous commencé à tousser ou votre toux s'est-elle aggravée?
 - Reins : Avez-vous eu des maux de tête persistants ou inhabituels, des étourdissements ou des évanouissements? Avez-vous constaté une perte ou un gain de poids inhabituel? Y a-t-il eu le moindre changement dans votre vision? Avez-vous eu plus chaud ou plus froid que d'habitude? Vous êtes-vous senti fatigué/amorphe? Avez-vous senti votre cœur s'emballer? Avez-vous plus/moins faim ou soif que d'habitude?
 - Autres : Avez-vous éprouvé de la fièvre ou des frissons? Avez-vous remarqué de nouvelles zones d'œdème (enflure)? Y a-t-il eu le moindre changement dans la fréquence ou l'intensité de vos accès de douleur? Avez-vous eu des ulcères buccaux ou une sécheresse de la bouche? Éprouvez-vous d'autres symptômes incommodes, quels qu'ils soient?
 - Si le patient répond « oui » à n'importe laquelle de ces questions, il faut consulter son oncologue avant de poursuivre l'administration de l'agent IO.
- Renseigner le patient sur les manifestations indésirables courantes – quoi surveiller, quand obtenir des soins d'urgence, comment et quand signaler une MI à l'équipe soignante et comment prendre en charge les MI (Tableau 3).
- Aviser le patient de ne pas tenter de traiter lui-même ses symptômes sans d'abord consulter son oncologue ou son omnipraticien⁸.
- Comme bien des traitements anticancéreux, les agents IO peuvent altérer la sexualité et la santé de la reproduction. Soyez prêt à aborder ce sujet de manière sensible et sans jugement.

Tableau 3 : Éducation du patient quant à la prise en charge des symptômes*

		SYMPTÔMES	
Conduite à tenir	Se rendre à la salle d'urgence	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de sang dans les selles (selles noirâtres, goudronneuses); présence de mucus dans les selles; maux de ventre • Urines foncées (couleur de thé) • Coloration jaune du blanc des yeux 	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement soudain • Douleur à la poitrine; battements cardiaques irréguliers
	Communiquer avec le centre de traitement du cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Démangeaisons qui ne s'atténuent pas après application d'une crème pendant 24 heures • ≥ 4 selles de plus que la normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur au flanc droit • Apparition d'une toux • Augmentation de la fatigue
	Consigner l'événement et en parler à l'équipe soignante lors du prochain rendez-vous	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeur de la peau 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ou 3 selles de plus que la normale

* D'après les commentaires de 12 infirmières en oncologie présentes à un conseil consultatif/groupe de discussion national sur les soins infirmiers (National Nursing Advisory Board Meeting/Focus Group) dans le cadre de la conférence de 2017 de l'ACIO.

- Encourager le patient à consigner ses symptômes dans un journal afin de pouvoir en discuter lors de son prochain rendez-vous, par exemple : changement de l'aspect ou de la couleur de la peau, de la fréquence ou de l'aspect des selles, de la couleur des urines, de la respiration ou du niveau de douleur et de fatigue⁸.
 - Demeurer à l'affût de toute variation des symptômes ou des paramètres biochimiques par rapport aux valeurs initiales. Si le symptôme n'est ni grave, ni spécifique, surveiller étroitement son évolution et répéter les épreuves de laboratoire ou d'imagerie au besoin⁸.
 - Reconnaître que le fait de négliger les MIOI ou de retarder l'apport de soins adéquats peut assombrir le pronostic et même entraîner la mort. Cela dit, le fait de se concentrer uniquement sur les MIOI au point de négliger la survenue d'autres manifestations (p. ex., infection, thrombose) peut également avoir des conséquences fâcheuses. Le plus souvent, les MI découlent de la progression de la maladie; ainsi, tout nouveau symptôme commande une prompté évaluation visant à détecter l'évolution de la tumeur⁸.
- Remettre de la documentation au patient, qu'il pourra consulter à sa guise.
- Diriger le patient qui souhaite en savoir plus vers des ressources virtuelles ou communautaires fiables, en précisant que les sources d'information ne sont pas toutes dignes de confiance.

Partie 3 : Pratiques exemplaires – Atténuation des MIOI liées au traitement immuno-oncologique

MIOI LES PLUS COURANTES

- En général, lorsque l'on soupçonne une MIOI, le traitement IO est suspendu tandis qu'on surveille l'évolution des symptômes afin de poser un diagnostic⁸.
- La décision de suspendre ou de cesser le traitement IO repose sur la nature et la gravité de la MIOI objectivée⁸.
- En général, la prise en charge d'un effet toxique de grade 2 consiste à interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes se soient résorbés ou que l'effet toxique ait régressé à un grade ≤ 1 .
- Garder à l'esprit que les MIOI sont souvent imprévisibles et peuvent causer de l'inflammation dans n'importe quel organe, appareil ou système, mais que les effets toxiques touchent surtout la peau, l'appareil digestif, le foie et les glandes endocrines⁹. Consulter le Tableau 4 pour connaître la prise en charge des MIOI courantes et les monographies de produit respectives pour obtenir des renseignements détaillés.
- Avertir le patient de ne pas tenter de traiter lui-même une MIOI et de signaler sans délai tout symptôme à son équipe d'oncologie.
- Informer les médecins de toute évaluation infirmière. Les médecins doivent collaborer à la prise en charge des MIOI⁸.
- La détection et le traitement précoces d'une MIOI sont essentiels pour en restreindre la gravité et la durée.
- S'il est vrai que certaines MIOI de bas grade peuvent être prises en charge aisément, il reste que l'oncologue doit mettre à contribution l'expertise d'autres spécialistes pour traiter et surveiller adéquatement la plupart des autres effets toxiques (en particulier s'ils sont de grade > 1).
 - S'assurer que le patient sache qu'en l'absence d'une prise en charge appropriée, les effets toxiques peuvent persister, même après l'arrêt du traitement, et que le fait de les négliger ou de retarder l'apport de soins adéquats peut assombrir le pronostic, voire causer la mort⁷.
 - Assurer un suivi visant à vérifier la résolution des symptômes et à détecter toute récurrence de la MIOI⁸.
 - Dans tous les cas de MIOI, prévoir un appel de suivi par une infirmière le prochain jour ouvrable et/ou instaurer un plan de soins, surtout si le suivi n'est pas possible.
- Advenant une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou de 2, envisager l'administration prophylactique d'un antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et d'un antihistaminique lors des perfusions suivantes⁴.
- Après avoir été interrompu, le traitement IO peut généralement être repris si⁸ :
 - la manifestation indésirable a régressé à un grade ≤ 1 (retour à la valeur initiale),
 - que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent, et
 - que le patient ne reçoit aucun autre agent immunosuppresseur.
- En général, il convient d'abandonner définitivement le traitement IO en cas de dysfonctionnement du système immunitaire⁸ :
 - mettant en jeu le pronostic vital (grade 4);
 - grave (grade 3) et récurrent; ou
 - modéré (grade 2), mais qui ne s'est toujours pas résorbé malgré un traitement adéquat.

Tableau 4 : Manifestations indésirables d'origine immunitaire les plus fréquentes

MIOI CUTANÉES				
MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE			
	ATÉZOLIZUMAB ³	AVÉLUMAB ⁴	DURVALUMAB ⁵	PEMBROLIZUMAB ⁶
ÉRUPTION CUTANÉE/ DERMATITE	NR	NR	1,0 %	NR
COUNSELING		PRISE EN CHARGE		
<ul style="list-style-type: none"> Le renseigner sur la fréquence, le moment d'apparition et la gravité des MIOI cutanées Décrire l'éruption cutanée typique : légèrement érythémateuse et maculopapuleuse, parfois prurigineuse, et touchant le tronc et les membres¹⁴ Le conseiller en matière de protection solaire, de soins de la peau (crèmes hydratantes et savons) et d'utilisation de corticostéroïdes topiques et d'antihistaminiques (oraux ou topiques); l'aviser d'éviter les irritants cutanés^{13,15-18} Le conseiller sur l'emploi d'agents stéroïdiens, s'il y a lieu¹⁵⁻¹⁸ 		<ul style="list-style-type: none"> Exclure les autres causes possibles (virus, maladie, infection, éruption cutanée due à un autre médicament)¹³ <p>MIOI de grade 1-2 touchant ≤ 30 % de la surface corporelle^{13,15-18} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement IO et traiter les symptômes à l'aide d'agents topiques Vérifier chaque semaine s'il y a atténuation des symptômes Si les symptômes persistent plus de 1-2 semaines, réapparaissent ou touchent > 30 % de la surface corporelle, suspendre l'agent IO et instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) <p>MIOI de grade 3-4^{13,15-18} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre ou cesser le traitement IO immédiatement et instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) Consulter un dermatologue Une biopsie à l'emporte-pièce pourrait être nécessaire 		
MIOI GASTRO-INTESTINALES				
MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE			
	ATÉZOLIZUMAB ³	AVÉLUMAB ⁴	DURVALUMAB ⁵	PEMBROLIZUMAB ⁶
DIARRHÉE	18,5 %	NR	2,1 %	NR
COLITE	1,1 %	0,4 %	0,5 %	1,7 %*
COUNSELING		PRISE EN CHARGE		
<ul style="list-style-type: none"> Le renseigner sur la fréquence, le moment d'apparition et la gravité des MIOI gastro-intestinales Lui fournir des conseils nutritionnels, en lui précisant d'éviter les régimes riches en fibres ou en lactose¹³ Le conseiller sur l'emploi d'agents stéroïdiens et/ou immunosuppresseurs, s'il y a lieu^{13,15-19} 		<ul style="list-style-type: none"> Commander des épreuves de laboratoire (selles, urines, sang) et d'imagerie (endoscopie et/ou TDM/radiographie abdominale)¹³ <p>Grade 1 (diarrhée < 4 selles/jour de plus qu'au départ)¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Administrer des antidiarrhéiques et poursuivre le traitement IO <p>Grade 2 (4 à 6 selles/jour de plus qu'au départ)^{13,15-19} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement IO Si la diarrhée persiste plus de 3 à 5 jours ou réapparaît, instaurer une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) Envisager une antibiothérapie prophylactique <p>Grade 3 ou 4^{13,15-19} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cesser le traitement IO et consulter un gastro-entérologue en cas de MIOI de grade 3 persistante ou de grade 4 Écarter la présence d'une perforation intestinale avant d'instaurer un traitement stéroïdien (une endoscopie pourrait être nécessaire) Demeurer à l'affût d'une perforation GI ou d'une péritonite Instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou dose équivalente par voie intraveineuse) Envisager une antibiothérapie prophylactique En cas de récurrence ou d'absence de réponse, envisager un traitement immunosuppresseur (infiximab ou mycophénolate mofétil) 		

* Fréquence rapportée dans l'ensemble de données de référence sur l'innocuité (porteurs de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules seulement)⁶

NR : non rapportée

Tableau 4 (suite) : Manifestations indésirables d'origine immunitaire les plus fréquentes

MIOI HÉPATIQUES				
MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE			
	ATÉZOLIZUMAB*3	AVÉLUMAB4	DURVALUMAB5	PEMBROLIZUMAB6
HÉPATITE	0,3 %	0,8 %	2,1 %	0,7 %†
Hausse de grade 3-4 :				
AST	1,3 %	NR	NR	NR
ALT	1,2 %	NR	NR	NR
BILIRUBINE	0,4 %	NR	NR	NR
COUNSELING		PRISE EN CHARGE		
<ul style="list-style-type: none"> Le renseigner sur la fréquence, le moment d'apparition et la gravité des MIOI hépatiques Lui expliquer les résultats des épreuves de laboratoire et le conseiller sur l'emploi d'agents stéroïdiens et/ou immunosuppresseurs, s'il y a lieu¹⁵⁻¹⁹ 		<p>MIOI de tous grades¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Écarter la possibilité d'une étiologie infectieuse ou cancéreuse et la présence d'une obstruction Évaluer plus fréquemment la fonction hépatique jusqu'à la résolution de la MIOI <p>Grade 2 (AST/ALT > 3-5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5-3 fois la LSN)¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement IO Évaluer la fonction hépatique tous les 3 jours jusqu'à ce que l'élévation des paramètres hépatiques disparaisse Si l'élévation persiste plus de 5 à 7 jours ou s'amplifie, instaurer une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) <p>Grade 3 ou 4 (AST/ALT > 5 fois la LSN ou bilirubine > 3 fois la LSN ou hausse de 50 % des taux d'AST/ALT par rapport au départ persistant ≥ 1 semaine chez des porteurs de métastases hépatiques qui affichaient une hausse des taux d'AST/ALT de grade 2 à l'amorce du traitement)¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement IO Instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) Instaurer une antibiothérapie prophylactique contre les infections opportunistes Évaluer la fonction hépatique tous les 1-2 jours En cas de persistance, d'aggravation ou de récurrence, envisager un traitement immunosuppresseur non stéroïdien (mycophénolate mofétil) 		
MIOI ENDOCRINIENNES				
MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE			
	ATÉZOLIZUMAB*3	AVÉLUMAB4	DURVALUMAB5	PEMBROLIZUMAB6
HYPOTHYROÏDIE	4,7 %	4,0 %	5,2 %	8,5 %†
HYPERTHYROÏDIE	1,7 %	0,8 %	1,0 %	3,4 %†
COUNSELING		PRISE EN CHARGE		
<ul style="list-style-type: none"> Le renseigner sur la fréquence, le moment d'apparition et la gravité des MIOI endocriniennes (l'hypophysite est très rare)¹³ Lui expliquer les résultats des épreuves de laboratoire et les troubles endocriniens, et le conseiller sur l'emploi d'agents stéroïdiens s'il y a lieu¹³ L'informer des symptômes des troubles endocriniens, dont : maux de tête persistants ou inhabituels, fatigue extrême, gain ou perte de poids, changement d'humeur ou de comportement, étourdissements/évanouissement, perte des cheveux et des poils, sensation de froid, constipation et/ou approfondissement de la voix¹⁵⁻¹⁹ 		<p>Élévation asymptomatique du taux de TSH¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement IO; consulter les lignes directrices relatives aux paramètres de laboratoire et aux autres épreuves à réaliser <p>Endocrinopathie symptomatique¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement IO en cas de résultats anormaux aux épreuves de laboratoire ou à l'IRM hypophysaire Consulter un endocrinologue Instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) <p>Suspicion de crise addisonienne¹⁵⁻¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Écarter la possibilité d'un sepsis Suspendre le traitement IO Consulter un endocrinologue Administrer des liquides et des minéralocorticoïdes en doses supraphysiologiques par voie i.v. 		

* Fréquence rapportée chez les porteurs de carcinome urothélial et de cancer du poumon non à petites cellules sous atézolizumab³

† Fréquence rapportée dans l'ensemble de données de référence sur l'innocuité (porteurs de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules seulement)⁶

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; NR : non rapportée; TSH : thyrostimuline

Tableau 4 (suite) : Manifestations indésirables d'origine immunitaire les plus fréquentes

MIOI PULMONAIRES				
MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE			
	ATÉZOLIZUMAB ³	AVÉLUMAB ⁴	DURVALUMAB ⁵	PEMBROLIZUMAB ⁶
PNEUMONITE	3,1 %*	1,2 %	0,5 %	3,4 %†
COUNSELING	PRISE EN CHARGE			
<ul style="list-style-type: none"> L'informer des symptômes de la pneumonite et de son risque mortel en l'absence de traitement¹³ Le conseiller sur l'emploi d'agents stéroïdiens^{15,16,18,19} 	<p>Surveillance</p> <ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pneumonite Évaluer par radiographie les patients chez qui une pneumonite est soupçonnée <p>MIOI de tous grades :</p> <ul style="list-style-type: none"> Consulter un pneumologue et un infectiologue <p>Grade 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager de suspendre le traitement IO Surveiller tous les 2 ou 3 jours <p>Grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement IO Instaurer une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisonne par voie orale ou l'équivalent) Envisager une antibiothérapie prophylactique contre les infections opportunistes, une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire <p>Grade 3 ou 4^{13,15,16,18,19} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement IO Hospitaliser le patient et instaurer une corticothérapie (2 à 4 mg/kg/jour de prednisonne par voie orale ou dose équivalente par voie intraveineuse, puis diminution progressive) En cas de persistance ou d'aggravation après 2 jours, envisager un traitement immunosuppresseur non stéroïdien Envisager une antibiothérapie prophylactique contre les infections opportunistes, une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire 			

* Fréquence rapportée chez les porteurs de carcinome urothélial et de cancer du poumon non à petites cellules sous atézolizumab³

† Fréquence rapportée dans l'ensemble de données de référence sur l'innocuité (porteurs de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules seulement)⁶

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES RARES, MAIS GRAVES

- D'autres MIOI, quoique peu fréquentes (< 1 %), peuvent se révéler très graves, au point d'engager le pronostic vital (c'est le cas notamment des troubles neurologiques et de la myocardite)¹³.
- Consulter les monographies de produit respectives pour la liste complète des MIOI rares, mais graves.

Tableau 5 : Manifestations indésirables rares, mais graves

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	COUNSELING	PRISE EN CHARGE ³⁻⁶
Myocardite	<ul style="list-style-type: none"> • L'informer des symptômes de la myocardite (inflammation du muscle cardiaque), dont : douleur à la poitrine, battements de cœur irréguliers, essoufflement, rétention liquidienne entraînant l'enflure des jambes, des chevilles et des pieds et/ou baisse de la tolérance à l'effort³⁻⁶ • Le renseigner sur l'emploi d'agents stéroïdiens et/ou immunosuppresseurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients affichant des signes et des symptômes • Administrer des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs • Consulter un cardiologue Grade 2 : suspendre le traitement IO Grade 3 ou 4 : cesser définitivement le traitement IO
Troubles neurologiques et encéphalite : neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, myélopathie, méningite, encéphalite, myasthénie	Renseigner le patient sur ³⁻⁶ : <ul style="list-style-type: none"> • les symptômes de neuropathie (inflammation des nerfs), dont : faiblesse et engourdissement musculaire, picotements dans les mains et les pieds • les symptômes de l'encéphalite (inflammation du cerveau) et de la méningite (inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau), dont : raideur de la nuque, maux de tête, fièvre, frissons, vomissements, sensibilité des yeux à la lumière, confusion et somnolence • l'emploi d'agents stéroïdiens, y compris la réduction graduelle de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement IO advenant une neuropathie ou une encéphalopathie de tout grade • Envisager l'instauration d'une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie orale ou l'équivalent) • Envisager une consultation en neurologie

TRAITEMENT DES MIOI À L'AIDE DE CORTICOSTÉROÏDES

- Points de counseling clés
 - Utiliser la méthode *teach-back* (rétroaction) pour vérifier si le patient comprend l'utilité de la corticothérapie et les risques qui y sont associés.
 - Utilité de la corticothérapie :
 - La prise en charge de MIOI réfractaires ou graves pourrait exiger un traitement immunosuppresseur prolongé à l'aide de corticostéroïdes^{8,20}.
 - Instauration de la corticothérapie :
 - En général, la prise en charge d'un effet toxique de grade 2 consiste à interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes se soient résorbés ou que l'effet toxique ait régressé à un grade ≤ 1.
 - Amorcer une corticothérapie (0,5 mg/kg/jour de prednisone) en cas de symptômes de grade 2 persistant plus de quelques jours¹⁰.
 - Les effets toxiques graves (grade 3 ou 4) doivent être traités au moyen de fortes doses de corticostéroïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone) et peuvent commander l'abandon définitif du traitement IO.
 - L'infirmière doit conseiller et appuyer le patient en ce qui a trait à l'obtention proactive d'une ordonnance de corticostéroïde auprès de l'oncologue médical.
 - L'obtention proactive d'une ordonnance permet d'assurer que le patient ait accès à la corticothérapie plus rapidement en cas de besoin.
 - Utiliser la méthode *teach-back* (rétroaction) pour vérifier si le patient comprend le but de l'obtention proactive d'une ordonnance de corticostéroïde.

-
- Arrêt/réduction graduelle de la corticothérapie
 - La corticothérapie doit être cessée par réduction graduelle de la dose sur une période d'au moins 1 mois^{8,10}.
 - Si les symptômes se résorbent et que l'effet toxique régresse à un grade de 1, le traitement IO peut généralement être repris une fois la dose de corticostéroïde réduite à ≤ 10 mg/jour de prednisonne par voie orale ou l'équivalent, pourvu que le patient ne reçoive pas d'autres agents immunosuppresseurs⁸.
 - Corticothérapie de longue durée
 - L'emploi prolongé de corticostéroïdes, surtout à forte dose, a été associé à la survenue de manifestations indésirables supplémentaires dont ostéoporose, insuffisance surrénale, hyperglycémie/diabète, maladie cardiovasculaire, syndrome de Cushing, troubles psychiatriques et infection^{10,20,21}.
 - Il existe aussi un risque d'infection opportuniste grave associé à l'emploi prolongé de corticostéroïdes dans le traitement des MIO²⁰.
 - On peut envisager l'administration prophylactique d'anti-infectieux chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur de longue durée^{8,20}.

Pour de plus amples renseignements

British Columbia Cancer Agency : *Immunotherapy Checkpoint Inhibitors*

<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/immunotherapy-checkpoint-inhibitors>

Société canadienne du cancer : Immunothérapie

<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=on>

Cancer.Net : *Immunotherapy and Vaccines*

<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines>

Oncology Nursing Society : *Immunotherapy Resources*

<https://www.ons.org/practice-resources/cancer-therapies/immunotherapy-resources>

Références :

1. Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing cancer therapy with present and emerging immunology approaches. *Front Oncol.* 2017;7:64.
2. Bellmunt J, Powles T et al. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treatment Reviews* 2017;54:58-67.
3. Monographie de TECENTRIQ®, Hoffmann-La Roche Limitée, avril 2018.
4. Monographie de BAVENCIO^{MC}, EMD Serono/Pfizer, mai 2018.
5. Monographie d'IMFINZI®, AstraZeneca Canada Inc., mai 2018.
6. Monographie de KEYTRUDA®, Merck Canada Inc., juin 2018.
7. Kreamer KM. Immune checkpoint blockade: a new paradigm in treating advanced cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology.* 2014;5:418-31.
8. Champiat S *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
9. Brigden M, Humphreys M et Imbulgoda A. Delivering immuno-oncology therapies in the community oncology setting. *Oncology Exchange.* 2016;15(3):10-4.
10. Fay AP, Moreira RB, Filho P, Albuquerque C, Barrios C. The management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care.* 2016;1(1):89-97.
11. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33:2092-9.
12. Weber JS *et al.* Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:785-92.
13. Haanen JBAG *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl4):iv119-iv142.
14. Kumar V *et al.* Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
15. British Columbia Cancer Agency. Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using Nivolumab (ULUAVNIV Protocol).
16. British Columbia Cancer Agency. Treatment of Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma Using Nivolumab (UGUAVNIV Protocol).
17. British Columbia Cancer Agency. First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Using Ipilimumab (USMAVFIPI Protocol).
18. British Columbia Cancer Agency. Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Using Pembrolizumab (USMAVPEM Protocol).
19. British Columbia Cancer Agency. Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Using Nivolumab (USMAVNIV Protocol).
20. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD *et al.* Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer.* 2014;2(1):19.
21. Liu D *et al.* A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):30.

Lorsqu'elle a donné son aval, l'ACIO a fourni tous les efforts possibles pour s'assurer de l'exactitude de l'information présentée dans le cadre de ce programme. L'information fournie ne doit pas remplacer les conseils ou la direction d'un professionnel de la santé, et l'Association ne donne aucune garantie ni n'assume quelque responsabilité que ce soit concernant l'exactitude, et/ou l'état complet de cette information ni concernant quelque dommage que ce soit subi, directement ou indirectement, du fait de l'utilisation de cette information. La mention d'un produit particulier n'implique pas qu'il a reçu l'aval de l'Association canadienne des infirmières en oncologie, que cette dernière le recommande ni ne lui accorde une quelconque préférence.