



# Evaluation, prévention et gestion des toxicités de la chimiothérapie, des anti-angiogéniques et de l'immunothérapie

Dr Lavolé Armelle, AP-HP, Hôpital Tenon

Dr Créquit Perrine, CRESS-UMR1153 et AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu



## Questions isolées: QRM1 et QRM2



## QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

1) pour le cisplatine, le traitement recommandé associe:

J1 aprépitant (Emend®) 125 mg + sétrons + corticoïdes

J2-J3 aprépitant (Emend®) 80 mg + corticoïdes

J4 corticoïdes.

2) pour le cisplatine: l'association NEPA (Akynzeo®) J1 + corticoïdes J1-4 est une alternative.

3) Il n'est pas recommandé de prescrire un antagoniste NK1 avec du Carboplatine AUC 5.

4) L'olanzapine (Zyprexa®) peut-être utilisé en prévention des NVCI en cas de chimiothérapie hautement émétisante.

5) Le site « <http://www.riskcinv.org/> » est un outil en ligne d'aide à la prescription d'anti-émétiques.

# QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

## 1) pour le cisplatine, le traitement recommandé associe:

**J1 aprépitant (Emend®) 125 mg + sétrons + corticoïdes**

**J2-J3 aprépitant (Emend®) 80 mg + corticoïdes**

**J4 corticoïdes.**

| Degré<br>(fréquence)               | Molécules                                    | NVCI aiguës  |   | NVCI retardées  |   |
|------------------------------------|--|--|---|---|---|
|                                    |  | J1   | J2  | J3  | J4  |
| Hautement<br>émétisantes<br>(>90%) | Cisplatine                                   | Aprépitant 125   | Aprépitant 80   | Aprépitant 80   | Corticoïde <sup>3</sup><br>(Olanzapine <sup>4</sup> ) |
|                                    | Cyclophosphamide<br>≥ 1500 mg/m <sup>2</sup> | Sétron <sup>1</sup><br>Corticoïde <sup>2</sup><br>(Olanzapine <sup>4</sup> )                   | Corticoïde <sup>3</sup><br>(Olanzapine <sup>4</sup> ) | Corticoïde <sup>3</sup><br>(Olanzapine <sup>4</sup> ) |   |
|                                    | Cisplatine                                   | NEPA<br>Corticoïde <sup>2</sup>  | Corticoïde <sup>3</sup>                               | Corticoïde <sup>3</sup>                               | Corticoïde <sup>3</sup>                               |
|                                    | Cyclophosphamide<br>+ Anthracycline          | Aprépitant 125<br>Sétron <sup>1</sup><br>Corticoïde <sup>2</sup><br>(Olanzapine <sup>4</sup> ) | Aprépitant 80<br>(Olanzapine <sup>4</sup> )           | Aprépitant 80<br>(Olanzapine <sup>4</sup> )           | (Olanzapine <sup>4</sup> )                            |

## QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

### **2) pour le cisplatine: l'association NEPA (Akynzeo®) J1 + corticoïdes J1-4 est une alternative.**

- NEPA: association fixe orale de netupitant 300 mg et palonosetron 0.5 mg
- 1 heure avant la chimiothérapie par cisplatine au J1 uniquement
- Efficacité en combinaison à la dexaméthasone non-inférieure au triplet habituel (aprépitant + granisetron + dexaméthasone)
- AKYNZEO® remboursé dans l'indication suivante : « traitement de 1<sup>ère</sup> intention en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ».

## QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

| Degré<br>(fréquence) | Molécules               | NPCI aiguës  |    | NPCI retardées |               |
|----------------------|-------------------------|--|----|----------------|---------------|
|                      |                         | J1   | J2 | J3             | J4            |
|                      | Carboplatine<br>(AUC≥4) | Aprépitant 125<br>Sétron <sup>1</sup><br>Corticoïde <sup>4</sup> |    | Aprépitant 80  | Aprépitant 80 |

3) Il n'est pas recommandé de prescrire un antagoniste NK1 avec du Carboplatine AUC 5.

- Les antagonistes des récepteurs D2 à action périphérique pure (dompéridone),
- Les antagonistes dopaminergiques à action périphérique et centrale faible (métoclopramide, alizapride, métopimazine) ou forte (chlorpromazine, halpéridol),
- Les antagonistes H1 (diphényldramine, méclozine),
- Les anticholinergiques (scopolamine),
- Les antagonistes 5HT3 (ondansétron, granisétron, tropisétron, palonosétron),
- Les antagonistes NK1 (aprépitant).

## QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

### **1) pour le cisplatine, le traitement recommandé associe:**

J1 aprépitant (Emend®) 125 mg + sétrons + corticoïdes

J2-J3 aprépitant (Emend®) 80 mg + corticoïdes

J4 corticoïdes.

### **2) pour le cisplatine: l'association NEPA (Akynzeo®) J1 + corticoïdes J1-4 est une alternative.**

3) Il n'est pas recommandé de prescrire un antagoniste NK1 avec du Carboplatine AUC 5.

### **4) L'olanzapine (Zyprexa®) peut-être utilisé en prévention des NVCI en cas de chimiothérapie hautement émétisante.**

5) Le site « <http://www.riskcinv.org/> » est un outil en ligne d'aide à la prescription d'anti-émétiques.

## QRM1: Prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Quelles sont les propositions vraies?

### **1) pour le cisplatine, le traitement recommandé associe:**

J1 aprépitant (Emend®) 125 mg + sétrons + corticoïdes

J2-J3 aprépitant (Emend®) 80 mg + corticoïdes

J4 corticoïdes.

### **2) pour le cisplatine: l'association NEPA (Akynzeo®) J1 + corticoïdes J1-4 est une alternative.**

3) Il n'est pas recommandé de prescrire un antagoniste NK1 avec du Carboplatine AUC 5.

### **4) L'olanzapine (Zyprexa®) peut-être utilisé en prévention des NVCI en cas de chimiothérapie hautement émétisante.**

5) Le site « <http://www.riskcinv.org/> » est un outil en ligne d'aide à la prescription d'anti-émétiques.



# CINV

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting

CINV can be prevented with the correct antiemetic drug combination. Use this tool to estimate your patient's risk.

This educational tool is derived from a number of published references and is based on MASCC emetogenicity classification (Jordan, et al. 2017). The tool was developed from 1198 patients who received 4197 cycles of chemotherapy. It has undergone internal validation and it has to be prospectively validated in a new sample of patients. The health information contained herein is provided for educational purposes only and is not meant to be a substitute for the advice of other healthcare professionals. All decisions regarding patient care must be made with a healthcare professional considering the unique characteristics of the patient.

© 2018 Helsinn

I declare that I am a HealthCare professional.

**Get Started**

## Patient Emetogenicity Risk Profile

Tell us about your patient and their chemotherapy.

|  |        |   |     |
|--|--------|---|-----|
| 1. What is the patient's gender?                                   | Female | 5. Did the patient sleep 7 or more hours the night before chemotherapy?   | Yes |
| 2. What is the patient's age?                                      | 55     | 6. After the previous cycle of chemotherapy (if applicable), did the patient take non-prescribed antiemetics at home? | No  |
| 3. Does the patient expect to develop CINV?                        | Yes    | 7. Has the patient had any nausea or a vomiting episode in the prior cycle?   | Yes |
| 4. Did the patient have morning sickness during a prior pregnancy? | Yes    | 8. Is the chemotherapy Anthracycline or Platinum based?   | Yes |

Please visit [MASCC/ESMO](#), [NCCN](#) and [ASCO](#) for complete emetogenicity classification.

**Back** **Next**

## Chemotherapy Emetogenicity Level

A) Please select the type of chemotherapy the patient is scheduled to receive. Select up to 4 agents (scroll or start typing to search the list).

Cisplatin



B) Current Cycle Number: 4

Your Selections: Cisplatin

Please visit [MASCC/ESMO](#), [NCCN](#) and [ASCO](#) for additional emetogenicity classification. \* "% " indicates the risk of emesis in absence of antiemetic prophylaxis.

**Back** **Next**

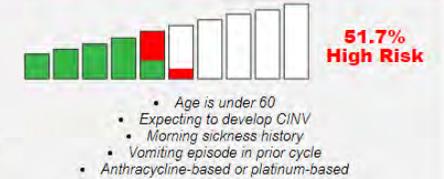
## Summary

**RECOMMENDATION:** Based on MASCC/ESMO emetogenicity level & CINV risk assessment tool, your patient should receive: **NK1 RA + 5-HT3 RA + Corticosteroid + Additional Antiemetic (e.g. Olanzapine, ...)**

### Chemotherapy Emetogenicity Level\*



### Patient Emetogenicity Risk Profile



Based on MASCC/ESMO emetogenicity level, your patient should receive: **NK1 RA + 5-HT3 RA + Corticosteroid**

Based on this CINV risk assessment tool, your patient should receive: **Additional Antiemetic**

## QRM2: Prophylaxie des neutropénies chimio-induites. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.
- 2) Le risque de neutropénie fébrile est >20% pour carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.
- 3) L'antibioprophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.
- 4) Dans les situations palliatives, le recours aux FCH en prophylaxie secondaire est systématique.
- 5) Les FCH sont recommandés dans le traitement curatif des neutropénies non fébriles.

QRM2: Prophylaxie des neutropénies chimio-induites.  
Quelles sont les propositions vraies?

- 1) **Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.**
- 2) Le risque de neutropénie fébrile est >20% pour carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.

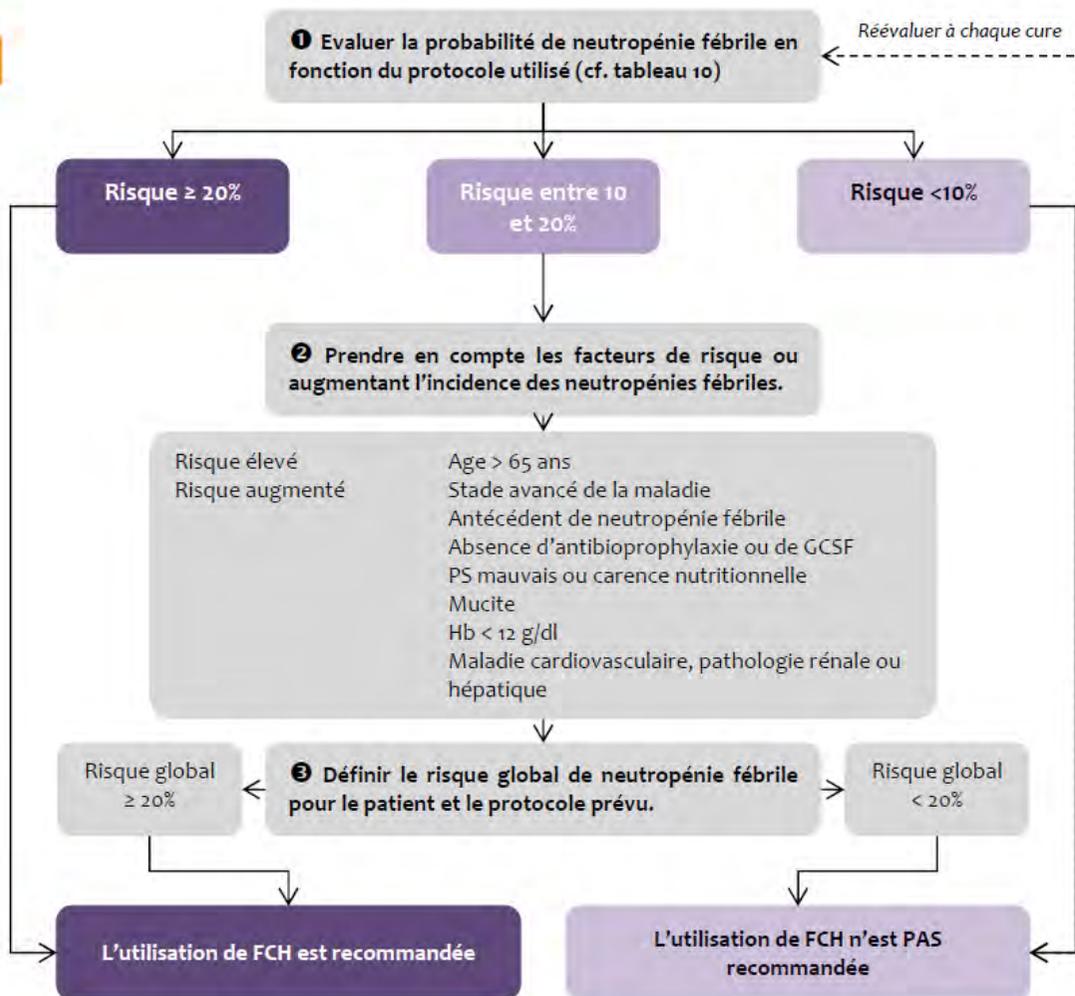


Figure 1 – Arbre décisionnel pour l'utilisation de FCH en prévention des neutropénies fébriles induites par la chimiothérapie, d'après les recommandations de l'EORTC et du MASCC/ESMO (23,28).



| Catégorie de risque | Protocole                             |
|---------------------|---------------------------------------|
| > 20%               | Topotecan IV                          |
|                     | Carboplatine-Docetaxel                |
|                     | Cisplatine – Etoposide                |
| 10-20%              | Carboplatine-Etoposide                |
|                     | CAV                                   |
|                     | Cisplatine-Paclitaxel                 |
|                     | Cisplatine-docetaxel                  |
|                     | Cisplatine – Vinorelbine              |
| < 10%               | Docetaxel                             |
|                     | Carboplatine-paclitaxel (Bevacizumab) |
|                     | Cisplatine-gemcitabine                |

Tableau 11 – Risque de neutropénie fébrile en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé en oncologie thoracique (23,32,33).

## QRM2: Prophylaxie des neutropénies chimio-induites. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) **Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.**
- 2) Le risque de neutropénie fébrile est >20% pour carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.
- 3) **L'antibioprophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.**

### Recommandation

-L'antibioprophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.

## QRM2: Prophylaxie des neutropénies chimio-induites. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) **Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.**
- 2) Le risque de neutropénie fébrile est >20% pour carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.
- 3) **L'antibioprophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.**
- 4) Dans les situations palliatives, le recours aux FCH en prophylaxie secondaire est systématique.

### Recommandation

Dans les situations palliatives, le recours aux FCH en prophylaxie secondaire ne doit pas être systématique et il est préférable de considérer une diminution des doses de chimiothérapie.

## QRM2: Prophylaxie des neutropénies chimio-induites. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) **Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.**
- 2) Le risque de neutropénie fébrile est >20% pour carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.
- 3) **L'antibioprophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.**
- 4) Dans les situations palliatives, le recours aux FCH en prophylaxie secondaire est systématique.
- 5) Les FCH sont recommandés dans le traitement curatif des neutropénie non fébriles.

Les FCH ne sont pas recommandés dans le traitement curatif des neutropénie non fébriles

## Cas clinique 1 et 2



65 ans, adénocarcinome IV, *C51 nivolumab*

- 50 cures de nivolumab: tolérance et efficacité excellentes

- *Intercure:*

*« J-7 après avoir bu un jus d'orange douteux, 4 selles liquides,*

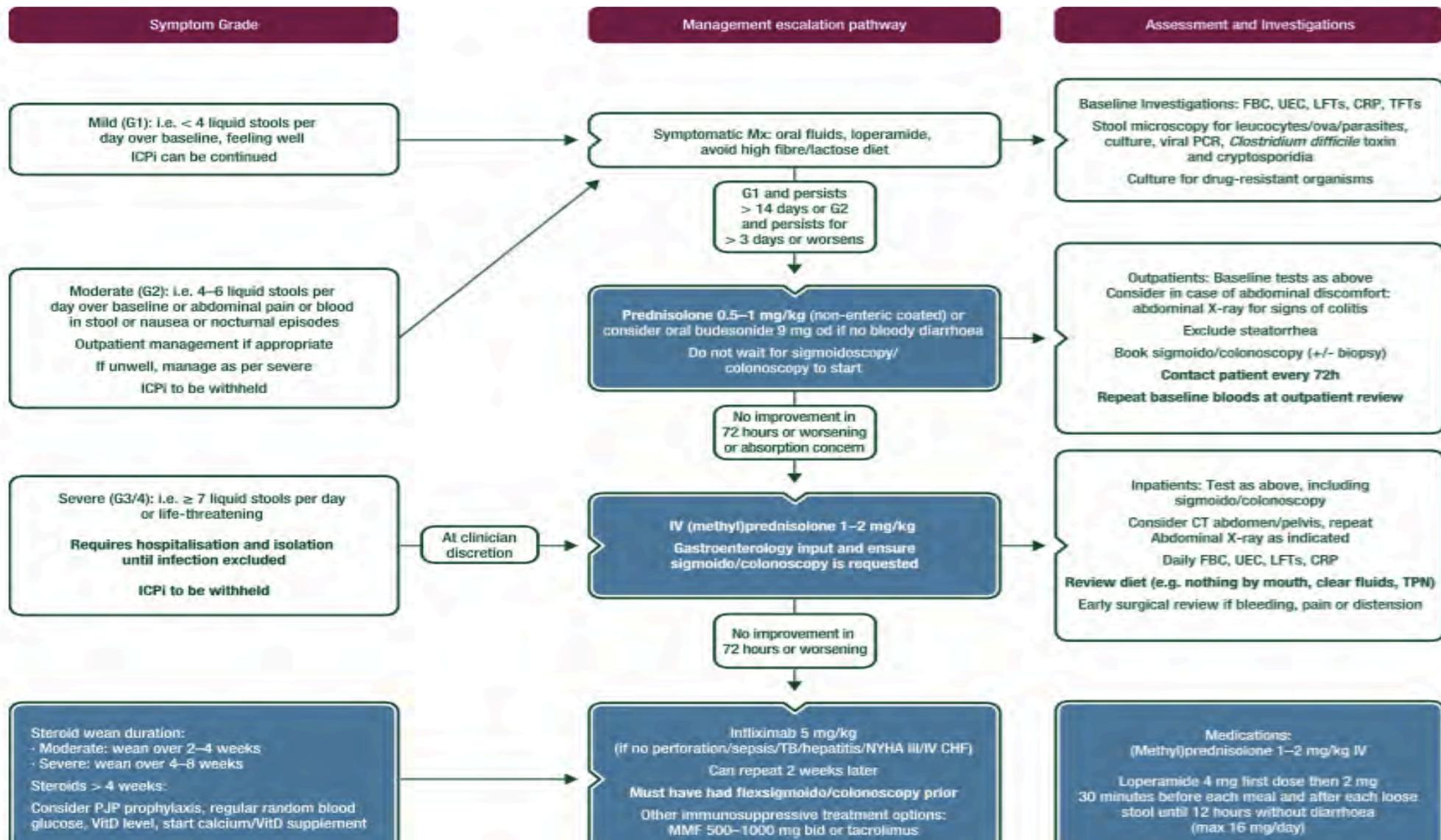
*MT: traitement symptomatique + flagyl + coproculture et toxine C. Difficile*  
***négatives** » pas de selles liquides depuis 48h*

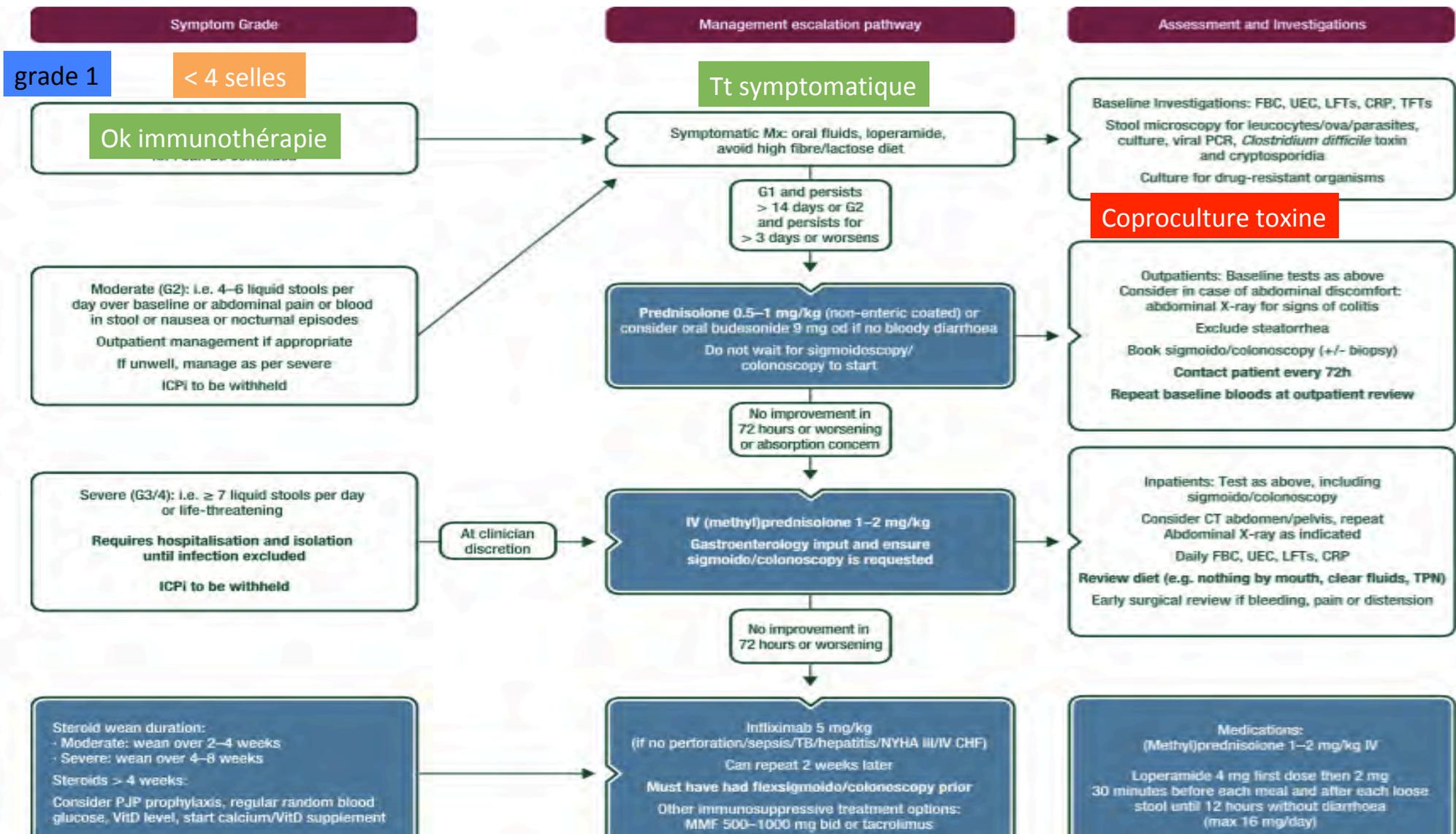
 le 16/12/2018: réalisation de la 51<sup>e</sup> cure

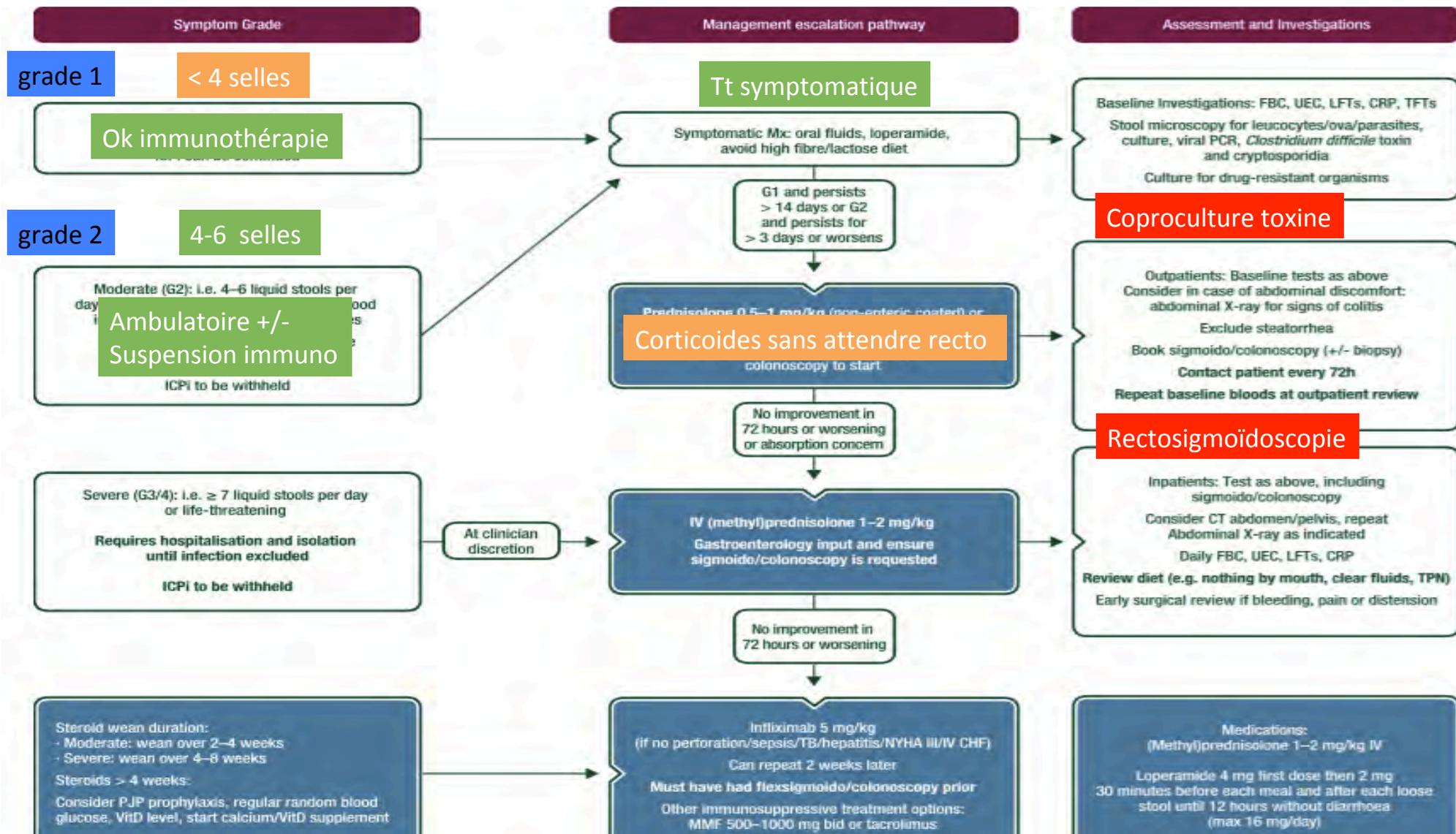
- Le 20/12/2018: le patient **vous appelle** car il a des selles liquides depuis le 17/12/2018, **actuellement 8 à 10 selles par jour , très liquides**

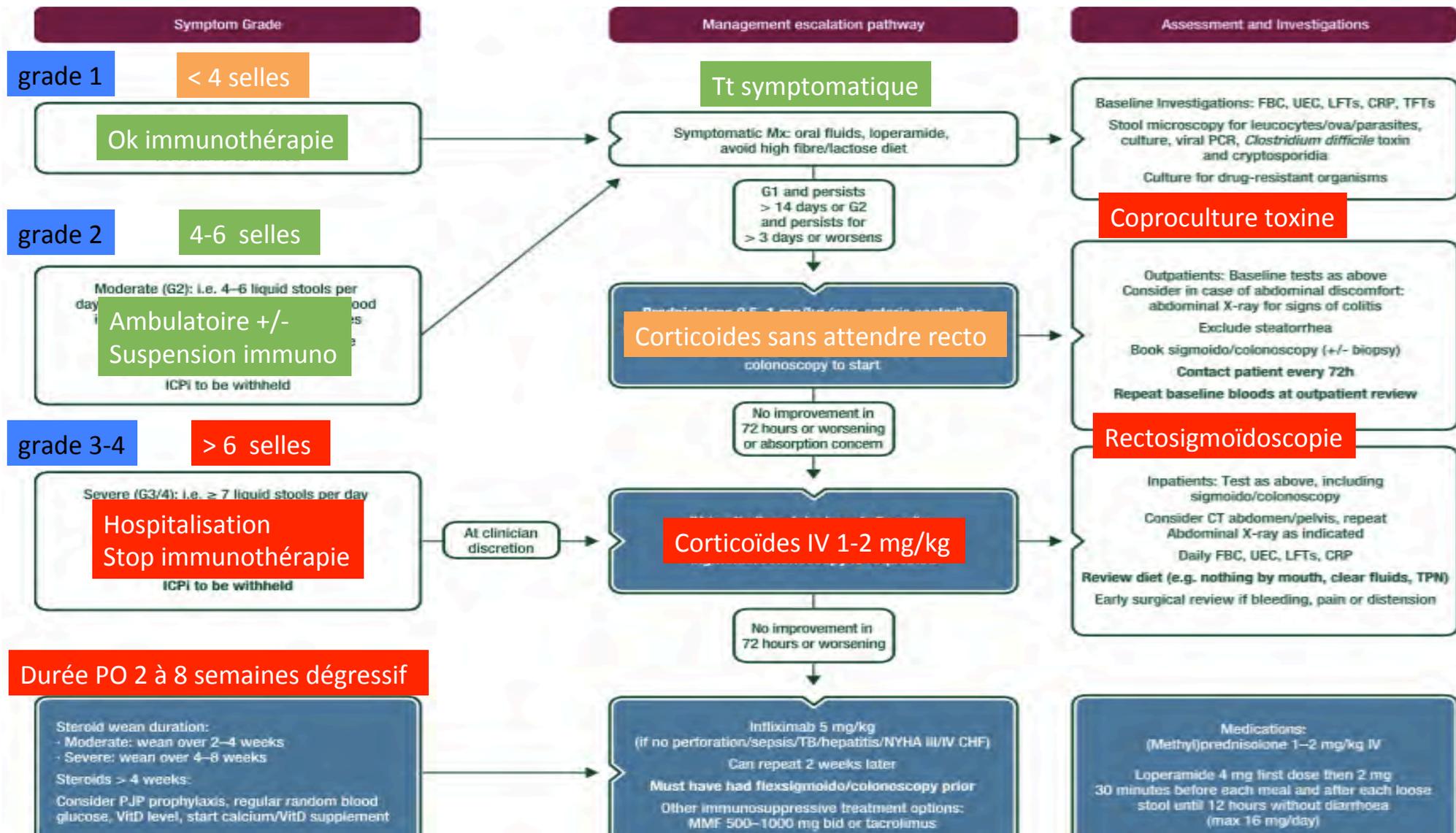
## Cas Clinique 1: Que faites vous ?

- 1) Vous conseillez au médecin traitant de débiter des corticoïdes oraux.
- 2) Vous proposez d'hospitaliser le patient en urgence.
- 3) Vous réalisez rapidement une recto-sigmoïdoscopie.
- 4) Vous débutez immédiatement des corticoïdes IV.
- 5) Vous prescrivez uniquement des traitements symptomatiques en attendant la recto-sigmoïdoscopie.



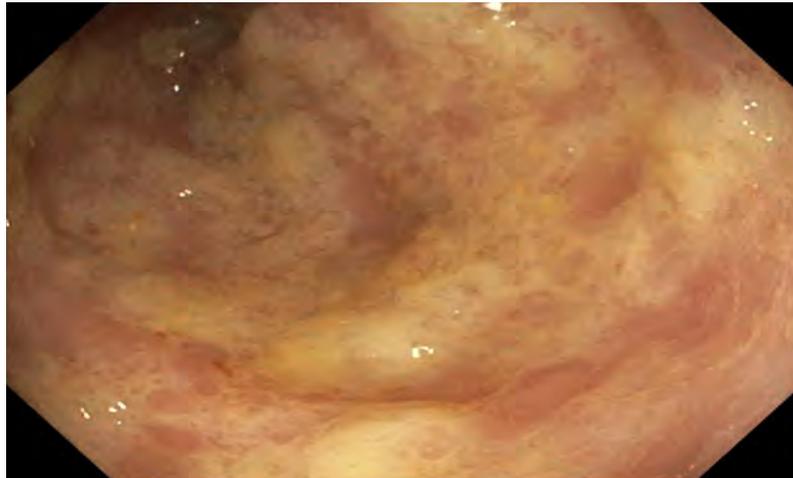






## Cas Clinique 1: Que faites vous ?

- 1) Vous conseillez au médecin traitant de débiter des corticoïdes oraux.
- 2) **Vous proposez d'hospitaliser le patient en urgence.**
- 3) **Vous réalisez rapidement une recto-sigmoïdoscopie.**
- 4) **Vous débutez immédiatement des corticoïdes IV.**
- 5) Vous prescrivez uniquement des traitements symptomatiques en attendant la recto-sigmoïdoscopie.



### BIOPSIES COLIQUES

*Technique : fixation formolée, inclusion en paraffine, coupe à 3 µm, coloration à l'hématoxyline-éosine (Ventana HE600).*

Trois fragments qui sont le siège de modifications inflammatoires à peu près superposables avec en surface une nécrose du revêtement et un champignon de fibrine. Les cryptes sont par endroits détruites avec des lésions d'abcès cryptique et un épithélium le plus souvent totalement détruit. Le chorion est congestif, riche en plasmocytes. Il existe des amas lymphoïdes. Des tubes sont régulièrement répartis et la mucosécrétion est dans l'ensemble conservée.

... 3

**Conclusion :**

Aspect de colite pseudo-membraneuse.

Nivolumab arrêté depuis 1 an, pas de récurrence,  
la reprise sera discutée de façon collégiale

## Cas Clinique 2:

Patient de 64 ans, épidermoïde IV

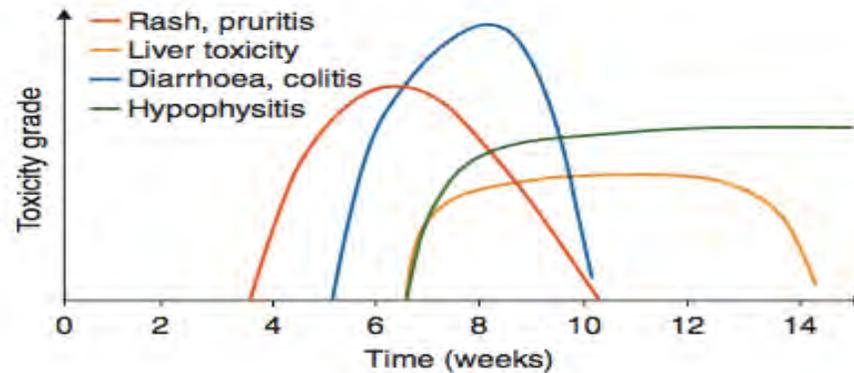
- Inclusion essai thérapeutique
- Pas d'antécédent
- le 23/01, il reçoit:
  - Carboplatine
  - Paclitaxel
  - Ipilimumab *anti CTLA4*
  - Nivolumab *anti PD1*

Le 02/02 : consultation en urgence pour une éruption cutanée + aphtes  
NFS : PNN 850, plaquettes 80 000, pas de fièvre



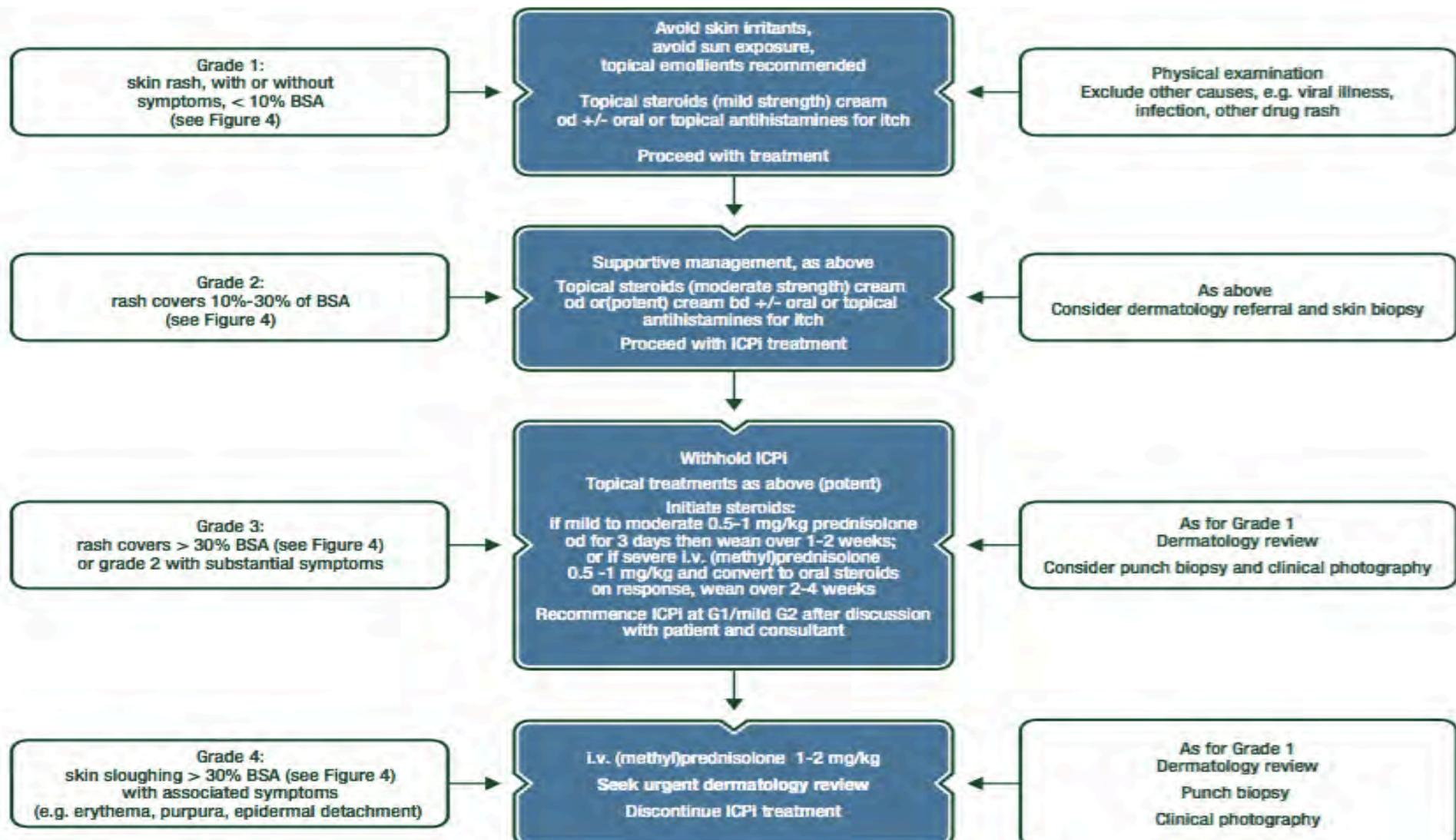
## Cas Clinique 2: Quelles sont les propositions vraies?

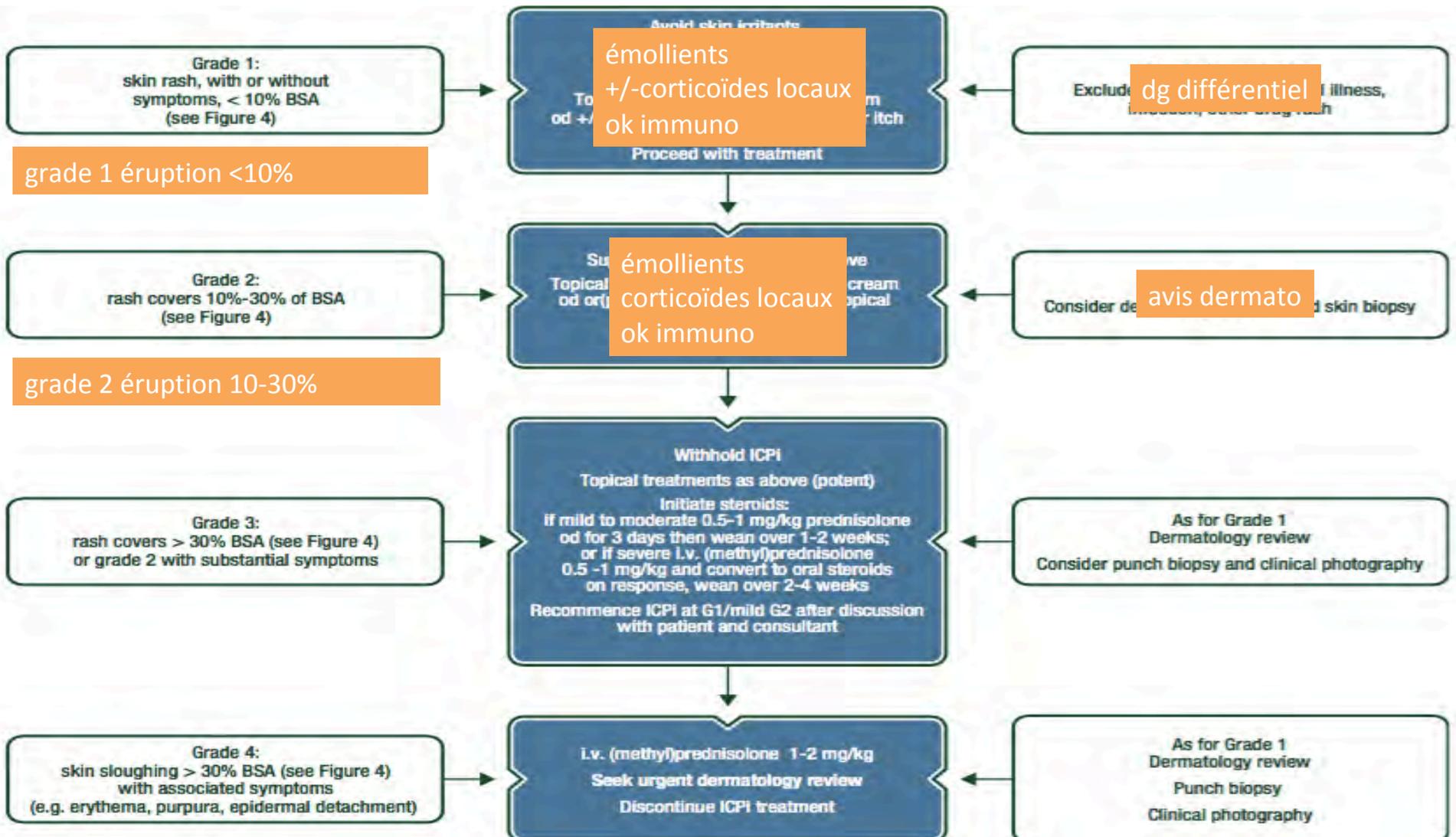
- 1) Les éruptions maculo-papuleuses sont une toxicité immédiate fréquente de l'immunothérapie.
- 2) Vous débutez des corticoïdes en urgence.
- 3) Vous sollicitez un avis dermatologique.
- 4) Vous suspectez une toxicité cutanée liée à l'immunothérapie.
- 5) Vous arrêtez définitivement l'immunothérapie.

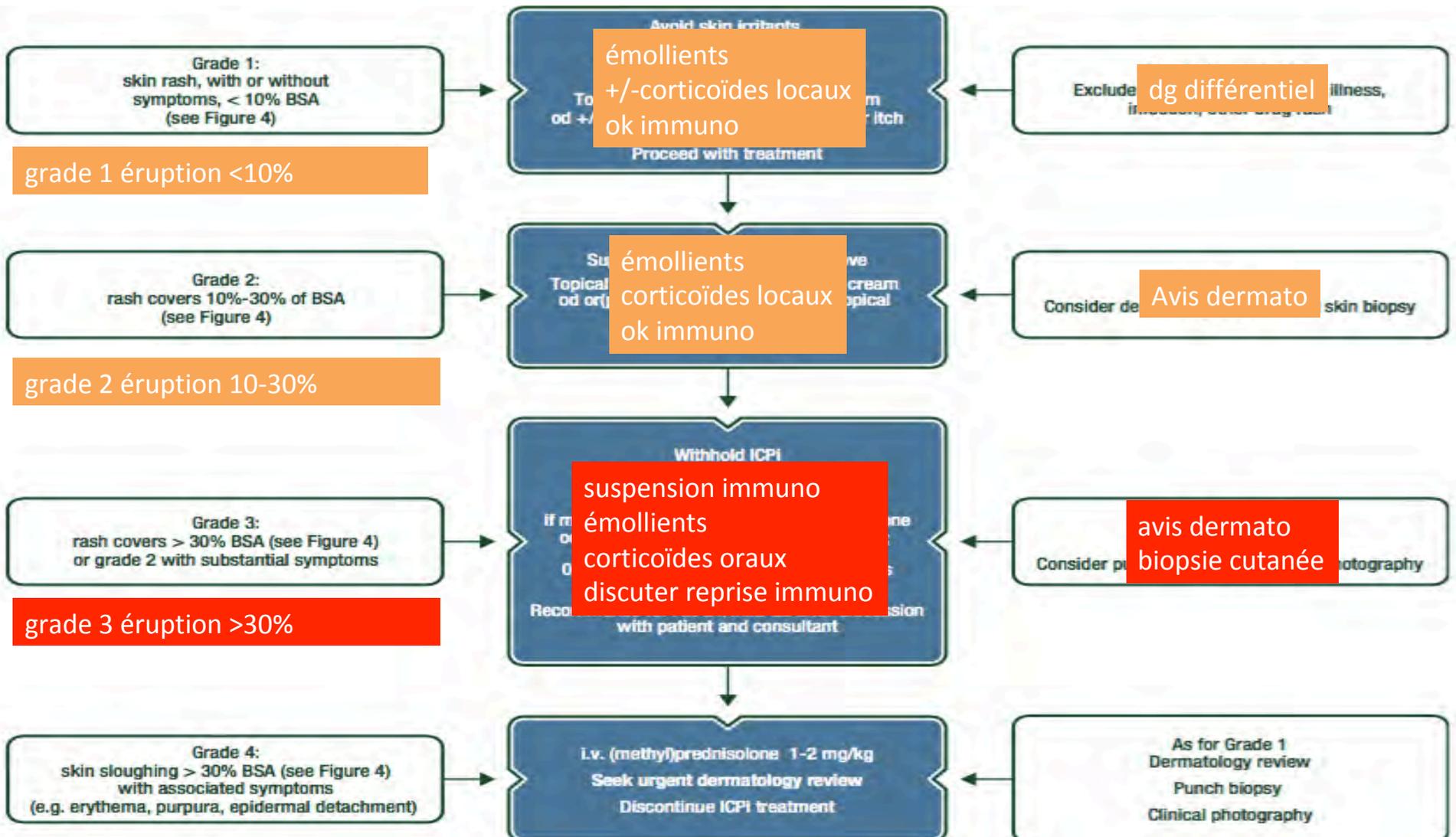


- Les effets secondaires cutanés sont fréquents
- Rarement graves ou nécessitant l'arrêt de l'immunothérapie
- Les plus fréquents: rash et prurit

|                   | Anti CTLA4 | Anti PD1 | Les deux |
|-------------------|------------|----------|----------|
| Effets II cutanés | 45%        | 34%      |          |
| rash              | 24%        | 15%      | 40%      |
| grade 3-4         | <3%        | <3%      | <5%      |
| prurit            | 25-35%     | 13-20%   | 33%      |
| grade 3-4         | <2%        | <2%      | <2%      |







## Cas Clinique 2: Quelles sont les propositions vraies?

- 1) Les éruptions maculo-papuleuses sont une toxicité immédiate fréquente de l'immunothérapie.
- 2) Vous débutez des corticoïdes en urgence.
- 3) Vous sollicitez un avis dermatologique.
- 4) Vous suspectez une toxicité cutanée liée à l'immunothérapie.
- 5) Vous arrêtez définitivement l'immunothérapie.

Biopsie: non spécifique  
Aspect purpurique favorisé par la thrombopénie



Aphte: neutropénie/chimiothérapie



Virose?

Pas de corticoïdes généraux

Amélioration rapide de l'éruption

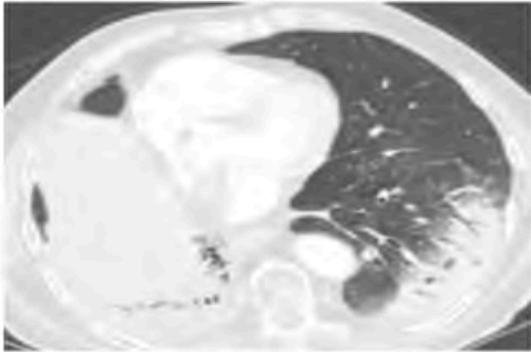
Reprise de l'immunothérapie

Questions isolées: QRM 3 et 4

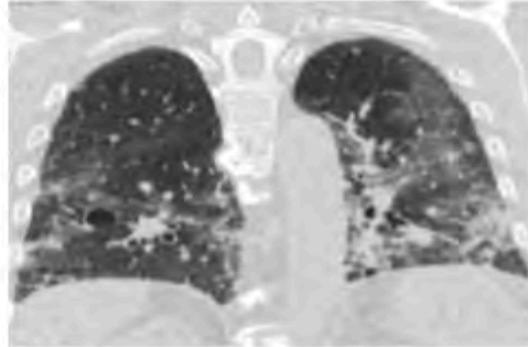


## QRM3: Toxicité pulmonaire de l'immunothérapie. Quelles sont les propositions vraies?

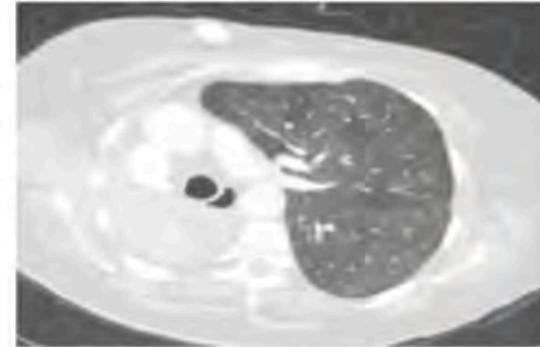
- 1) Le tableau radiologique n'est pas spécifique.
- 2) Son incidence varie entre 3 et 12% avec 1 à 2% de grade 3-4.
- 3) L'arrêt de l'immunothérapie est obligatoire dès l'apparition d'une anomalie radiologique.
- 4) Elle est plus fréquente en cas d'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD1.
- 5) En cas de symptôme respiratoire aigu, l'immunothérapie doit être interrompue et un bilan étiologique doit être réalisé en urgence.



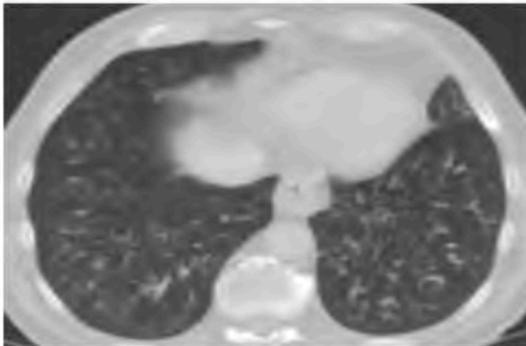
**Pneumopathie organisée (PO) (23.4%)**



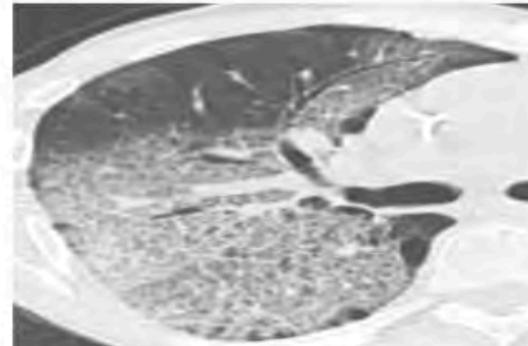
**Pneumopathie interstitielle non spécifique (7.8%)**



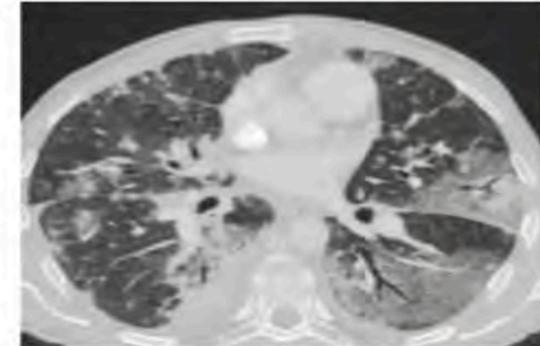
**Pneumopathie hypersensibilité (15.6%)**



**Bronchiolite (6.3%)**

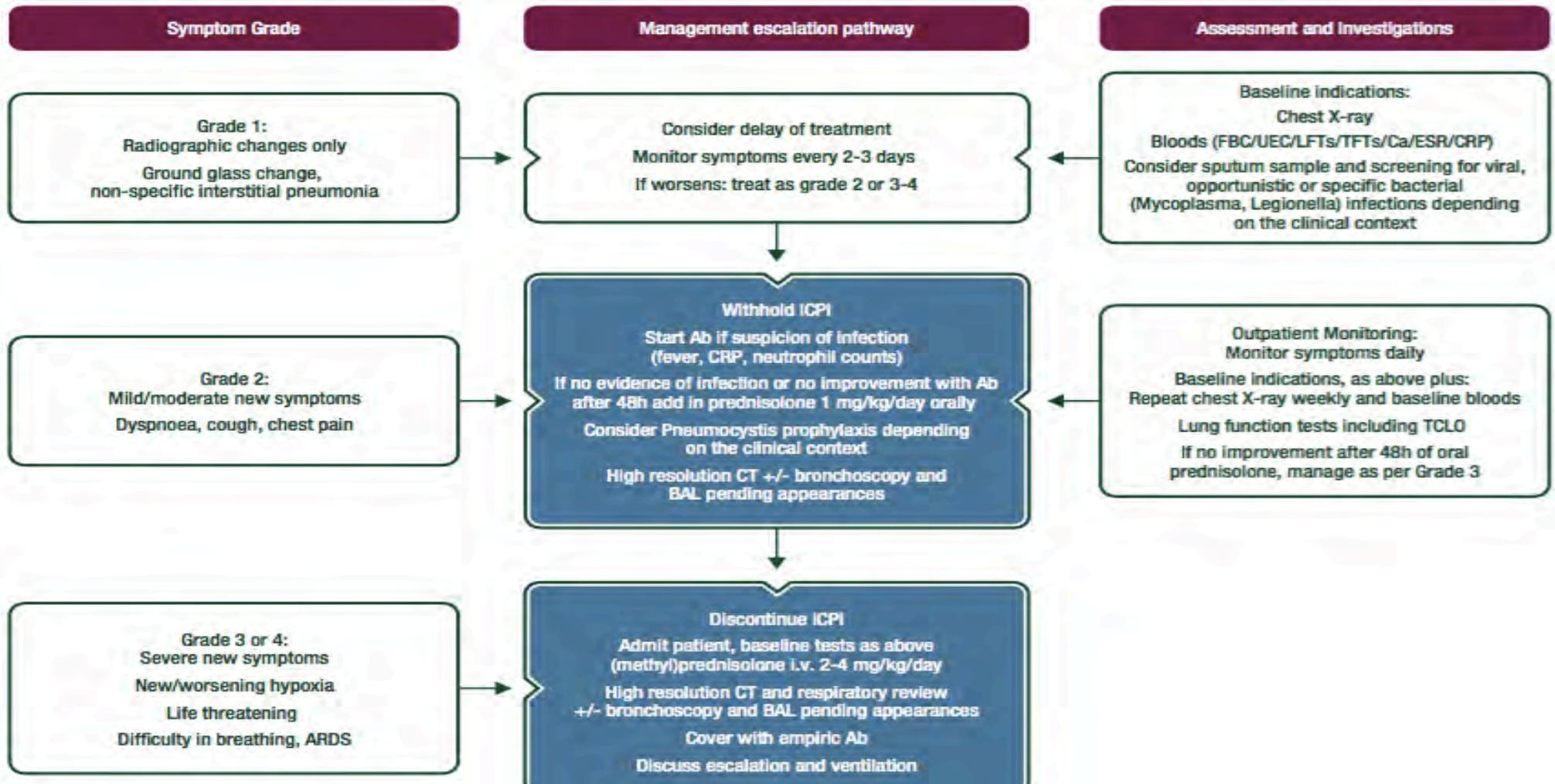


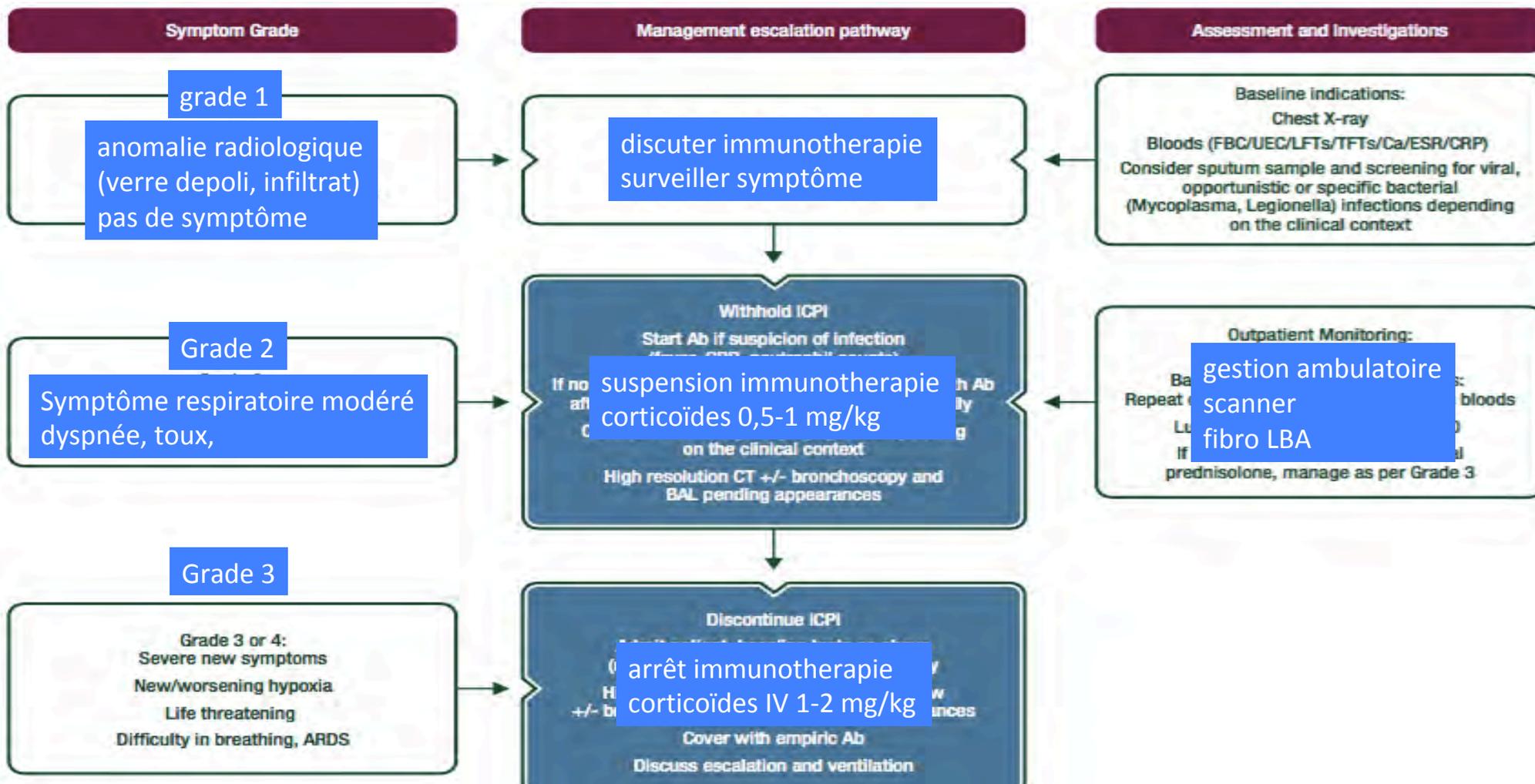
**Crazy paving**



**Inclassable (35,9%)**

\* Diapo Julien Mazières, Delaunay ERJ 2017





## QRM3: Toxicité pulmonaire de l'immunothérapie. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) Le tableau radiologique n'est pas spécifique.
- 2) Son incidence varie entre 3 et 12% avec 1 à 2% de grade 3-4.
- 3) L'arrêt de l'immunothérapie est obligatoire dès l'apparition d'une anomalie radiologique.
- 4) Elle est plus fréquente en cas d'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD1.
- 5) En cas de symptôme respiratoire aigu, l'immunothérapie doit être interrompue et un bilan étiologique doit être réalisé en urgence.

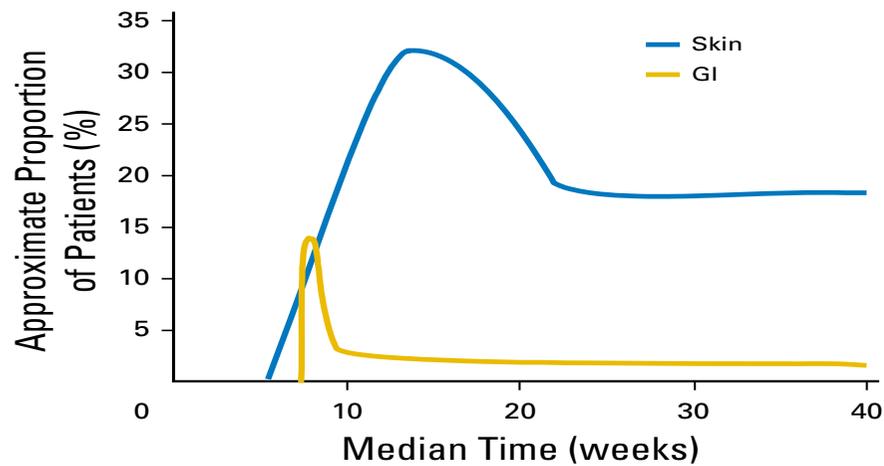
## QRM4: Toxicité de l'immunothérapie. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) Les effets indésirables immunologiques les plus fréquents sont les toxicités cutanées et digestives devant celles endocriniennes, hépatiques, pulmonaires et rénales.
- 2) Les toxicités graves (grade 3-4) surviennent majoritairement les premiers mois et ne surviennent jamais tardivement.
- 3) Les principales toxicités liées aux CTLA-4 sont les colites et les hypophysites; et celles liées aux anti-PD1, les pneumopathies interstitielles et les dysthyroïdies.
- 4) Les dysthyroïdies sous immunothérapies peuvent se développer jusqu'à 3 ans après l'initiation.
- 5) Les décès imputables sont exceptionnellement rares: 0,3 à 1,3% des patients traités.

# Effets indésirables immunologiques

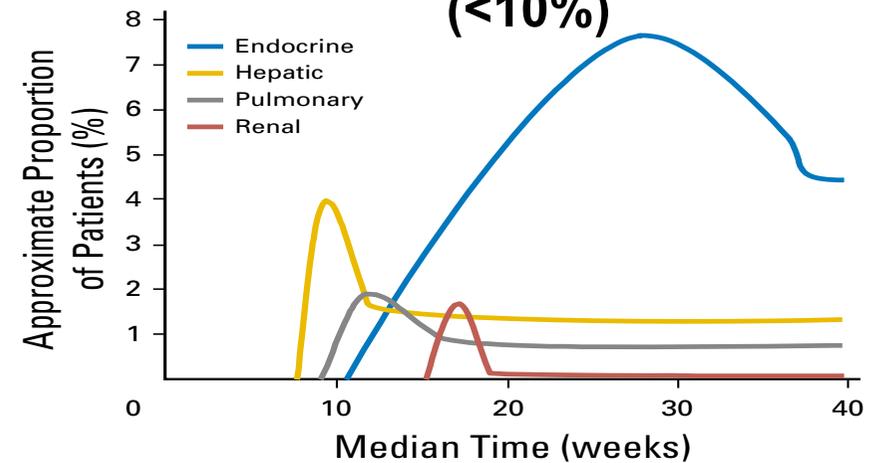
N=576 melanome sous nivolumab monotherapie

## IrAEs les plus frequents ( $\geq 10\%$ )



B. Duchemann CPLF 2018

## IrAEs les moins fréquents (<10%)

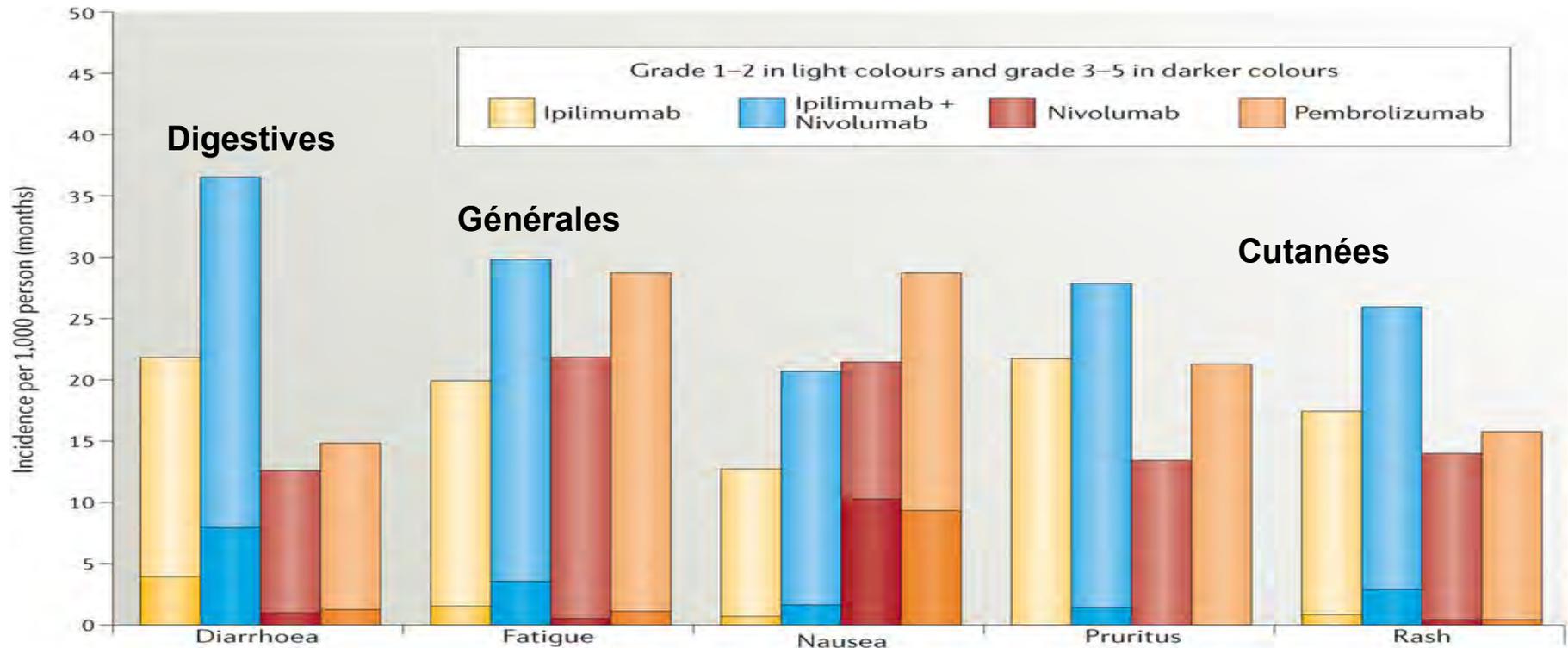


Weber et al. JCO 2016

## QRM4: Toxicité de l'immunothérapie. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) **Les effets indésirables immunologiques les plus fréquents sont les toxicités cutanées et digestives devant celles endocriniennes, hépatiques, pulmonaires et rénales.**
- 2) Les toxicités graves (grade 3-4) surviennent majoritairement les premiers mois et ne surviennent jamais tardivement.

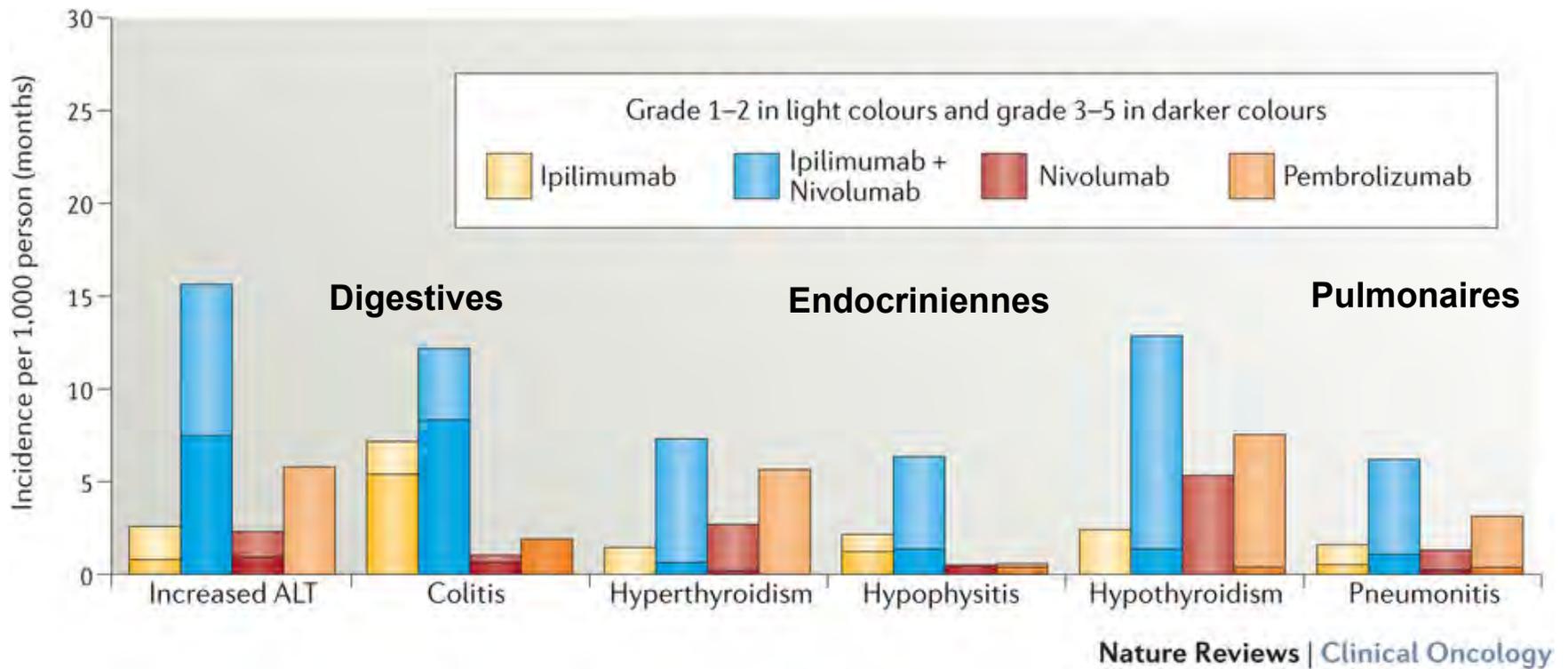
# Les toxicités les plus fréquentes



Nature Reviews | Clinical Oncology

CA-184-002, KEYNOTE-001, KEYNOTE-001 (randomized cohorts), KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, CheckMate-037, CheckMate-066, CheckMate-067, and CheckMate-069.

# Les toxicités spécifiques



## QRM4: Toxicité de l'immunothérapie. Quelles sont les propositions vraies?

- 1) Les effets indésirables immunologiques les plus fréquents sont les toxicités cutanées et digestives devant celles endocriniennes, hépatiques, pulmonaires et rénales.**
- 2) Les toxicités graves (grade 3-4) surviennent majoritairement les premiers mois et ne surviennent jamais tardivement.
- 3) Les principales toxicités liées aux CTLA-4 sont les colites et les hypophysites; et celles liées aux anti-PD1, les pneumopathies interstitielles et les dysthyroïdies.**
- 4) Les dysthyroïdies sous immunothérapies peuvent se développer jusqu'à 3 ans après l'initiation.**
- 5) Les décès imputables sont exceptionnellement rares: 0,3 à 1,3% des patients traités.**

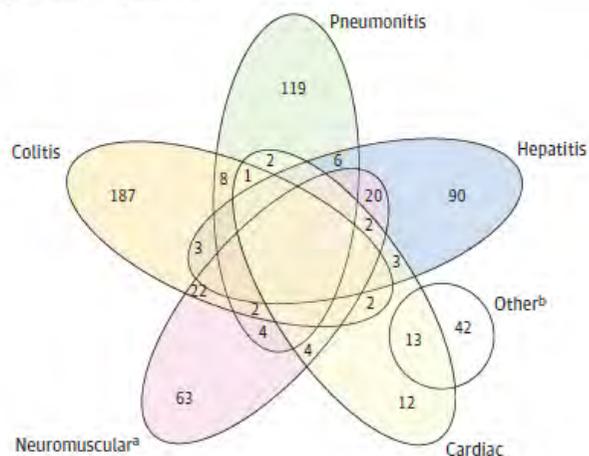
# Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors

## A Systematic Review and Meta-analysis

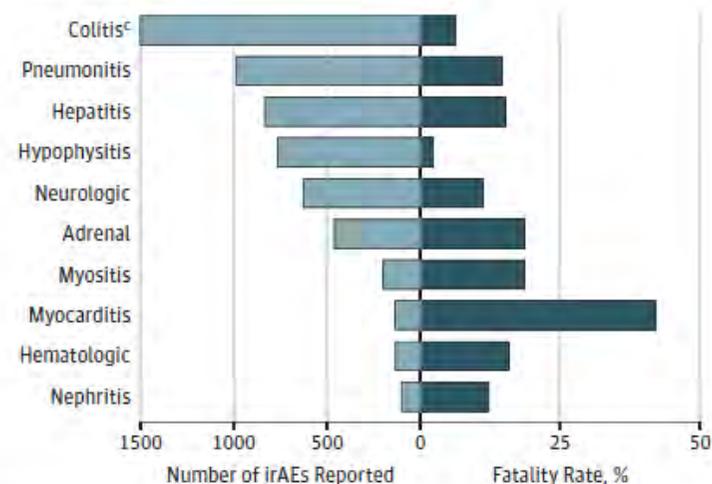
JAMA Oncology Published online September 13, 2018

Figure 1. Clinical Characteristics of Fatal Immune-Related Adverse Events (irAEs)

A Co-occurring fatal irAEs



C Cases and fatality rates



**Findings** A broad range of regimen-specific toxic effects caused fatalities in 0.3% to 1.3% of treated patients; fatal toxic effects tended to occur very early in treatment (median of 40 and 14.5 days for monotherapy and combination immunotherapy, respectively).

