



GESTION DES GLUCOCORTICOIDES ET IMMUNOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES

Arnaud HOT
Service de médecine interne
Hôpital Edouard Herriot



Prix Nobel de médecine 1950

"for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"



Philip S Hench

Discours

Cérémonie de remise
du prix Nobel

1950



Edward Calvin
Kendall
(1896 - 1972)

Tadeus Reichstein
(1897 - 1996)

Philip Showalter
Hench
(1896 - 1965)

Undesirable physiologic effects ("side effects") of cortisone and ACTH. The doses of hormones required to suppress rheumatoid arthritis are relatively high compared to doses which protect Addisonian patients (or patients with adrenal insufficiency). Often these doses are well tolerated, especially if given for only a few weeks; sometimes they are not, in which case the consequences of hypercortisonism develop, and any one or more of a variety of effects may occur. Some of these are of little importance; others are of greater consequence and may provide certain hazards to certain patients^{20-22, 24}.*

In the news (continued)



NYT Health
@NYTHealth



Following

Have a bit of time? Check out our series on immunotherapy for cancer:



Harnessing the Immune System to Fight Cancer

New drugs and methods of altering a patient's own immune cells are helping some cancer patients — but not all — even when standard treatments fail.

nytimes.com



Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

- Effets thérapeutiques :
 - inhibition des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1, qui activent de nombreux gènes codant pour des médiateurs inflammatoires
 - interleukines,
 - TNF α ,
 - interféron,
 - GM-CSF...

Pharmacocinétique : « les bonus »...

- Equivalence pharmacocinétique de prednisone (Cortancyl*) / prednisolone (Solupred*)
 - prednisolone moins bien absorbée que prednisone
→ moins bonne disponibilité
 - efficacité supérieure de prednisone
⇒ privilégier prednisone en traitement d'attaque des maladies inflammatoires

Traitement d'attaque

- Choix de la posologie : fortes doses
= 1 – 2 mg/kg/j
- Répartition des prises :
 - privilégier la prise matinale
 - en cas de fortes doses (> 50 mg/j), doses fractionnées en 2-3 prises (posologie le + forte le matin)
- Mise en place de mesures adjuvantes
- IV ou Per os : Bolus ???

Phase de décroissance

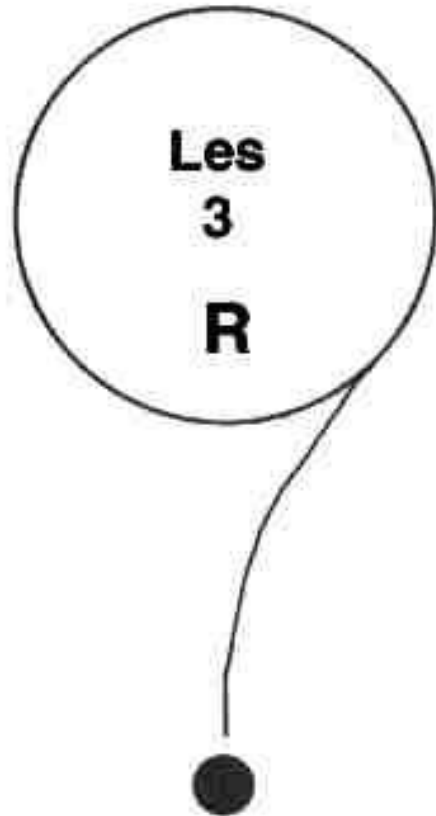
■ Décroissance envisagée

- après traitement d'attaque pendant au moins 4 semaines
- si pathologie de fond parfaitement contrôlée depuis plusieurs semaines

■ Surveillance régulière

- Diminution de la posologie, par paliers successifs de 1-2 semaines, en pourcentage de la dose antérieure (~ 10-20% dose antérieure) jusqu'à la dose minimale efficace (5-20 mg/j)

Obstacles à la décroissance



Résistance

Rebond

Rechute

Obstacles à la décroissance

■ Résistance



Diagnostic ???

- **Rebond** : reprise du syndrome inflammatoire clinique et biologique > symptomatologie initiale
- **Rechute** : réapparition, le + souvent insidieuse, des symptômes
 - à distance de l'arrêt du traitement : récurrence
 - lors de la décroissance : corticodépendance

L'insuffisance surrénale post-corticothérapie...

- Freination de l'axe HHS liée à l'inhibition de la sécrétion d'ACTH

= insuffisance corticotrope (# insuffisance surrénale)

→ atrophie des surrénales (données autopsiques)

- Durée de la corticoT nécessaire à l'installation d'une suppression de l'axe HHS

= 3 mois (< 1 semaine ↔ > 1 an)

Temps mis par l'axe HHS pour retrouver une fonction normale : quelques jours → 1 an

Obstacles à la décroissance

■ Corticodépendance

- événement fréquent
- principal facteur de la prolongation de la durée de traitement
- nécessite d'augmenter les posologies de corticoïdes
- si obstacle « infranchissable » : associer une thérapeutique « d'épargne cortisonique »

COMPLICATIONS ET MESURES ADJUVANTES

Mythe ou réalité?
Comment les éviter

Cortancyl 1mg/kg: voilà
un traitement adapté
et efficace qui va
rapidement
soulager mon patient!
...

Cortisone! Ca doit être
grave...
Je vais prendre
20kg, ressembler à un hamster
...



Une liste qui fait peur!

COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHÉRAPIE

- Atteinte osseuse
 - Ostéoporose
 - Ostéonécrose aseptique (hanche, épaule...)
- Atteintes cutanéomuqueuses
 - Aspect cushingoid
 - Acné
 - Hirsutisme
 - Vergetures
 - Purpura
 - Fragilisation et déchirures cutanées
 - Maladie de Kaposi
- Atteintes musculo-tendineuses
 - Myopathie
 - Rupture tendineuse (Achille, biceps, quadriceps...)
- Manifestations métaboliques
 - Rétention hydrosodée
 - Hypokaliémie
 - Diabète sucré
 - Athérome accéléré
 - Hyperlipidémie
 - Baisse de l'absorption digestive calcique
- Atteintes digestives
 - Ulcères, perforations et hémorragies digestives
 - Diverticulite sigmoïdienne
- Sensibilité accrue aux infections
- Dépôts lipidiques
 - Lipomatose intramédullaire
 - Lipomes médiastinaux, épocardiques, sternaux...
- Divers
 - Arrêt de croissance, aménorrhée, insuffisance surrénale
 - Insomnie, agitation, tremblement
 - Troubles psychiques
 - Cataracte, glaucome

Ostéoporose cortisonique

- Problème majeur, fréquent souvent négligé
- Perte osseuse précoce et rapide
- Complications fracturaires graves à l'origine d'une morbi-mortalité qui obère le bénéfice de la corticothérapie sur la maladie sous jacente
- CACIT D3 pour durée courte

Les recommandations usuelles...

- La supplémentation vitaminocalcique pour tous
- Le régime alimentaire:
 - hyposodé
 - hypocalorique,
 - hypoglucidique
 - hyperprotidique
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique ++++ chez ds
- L'exercice physique
- Et le reste.....

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglucidique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....

- Pourquoi?
 - pour éviter l'HTA?
 - pour éviter la lipodystrophie?
 - pour éviter les OMI?

⇒ Peu d'intérêt

⇒ À adapter au cas par cas?

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglucidique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Table III. Multivariate analysis of risk factors for facial and cervical CIL at month 3

	Adjusted OR (95% CI)	P value
Mean M0-M3 daily energy intake		
>30 kcal/kg vs ≤ 30 kcal/kg	6.11 (1.35-27.75)	.01
Percentage of calories from: Carbohydrates (≥ 50% vs <50%)	1.82 (0.31-10.80)	.51
Fat (≥ 30% vs <30%)	0.25 (0.02-3.64)	.29
Protein (<20% vs ≥ 20%)	1.54 (0.98-2.78)	.07
Sodium (≤ 3 g/d vs >3 g/d)	1.23 (0.87-1.64)	.31
Baseline BMI (per increment of 1 kg/m ²)	1.56 (1.21-2.03)	.0002
Female (vs male)	10.87 (2.43-58.82)	.001
Age (<50 y vs ≥ 50 y)	11.11 (2.19-37.89)	.0004

BMI, Body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

⇒ Intérêt possible

⇒ Uniquement chez les sujets à risque?

diabète préexistant +++

surpoids

lipodystrophie

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglucidique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....

- Pourquoi?
 - pour éviter la myopathie
 - pour éviter l'hypercatabolisme protéidique autre que musculaire (ex: fragilité cutanée)
- En pratique
 - aucune donnée sur protéines et muscle
 - aucune donnée sur protéines et peau

Régime ou pas?



- Les contraintes diététiques limitent l'observance+++
- Anorexie et nausée et régime stricte ?
- Et si l'alimentation normale équilibrée était la solution?

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglycémique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....

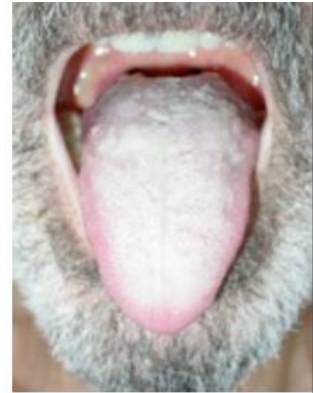
- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglucidique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....



Une seule méta analyse

Stuck AE et al. Rev Infect Dis 1989; 11: 954-63

71 essais cliniques randomisés
 2111 adultes traités par corticothérapie / 2087 contrôles
 Durée moyenne du traitement par corticoïdes : 21 jours

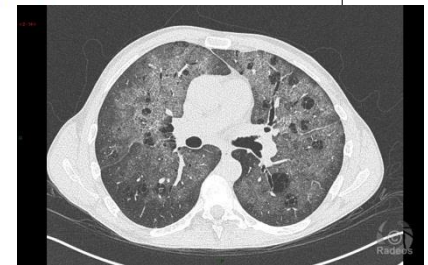


Risque de complications infectieuses

13 % dans le groupe corticoïdes

versus

8 % dans le groupe placebo




Category of trial (no.)	No. of patients		No. of infectious complications/ 100 patients		P value	Relative risk (95% CI)
	Steroid-treated	Control	Steroid-treated	Control		
Total						
All (71)	2,111	2,087	12.7	8.0	<.001	1.6 (1.3-1.9)
Lethal (71)	2,111	2,087	1.2	0.5	.02	2.6 (1.2-5.3)
Nonlethal (56)	1,665	1,669	14.7	9.4	<.001	1.6 (1.3-1.9)
Double-blind						
All (56)	1,551	1,507	15.7	10.1	<.001	1.3 (1.3-1.9)
Lethal (56)	1,551	1,507	0.9	0.2	.03	4.5 (1.3-15.8)
Nonlethal (42)	1,405	1,433	16.4	10.5	<.001	1.6 (1.3-1.9)
Oral steroids*						
All (52)	1,550	1,574	10.5	7.4	.003	1.4 (1.1-1.9)
Lethal (52)	1,550	1,574	0.6	0.1	.02-.19	5.1 (1.1-23.1)
Nonlethal (40)	1,131	1,184	13.5	9.8	.005	1.4 (1.1-1.9)
Parenteral steroids*						
All (13)	459	397	21.8	9.3	<.001	2.3 (1.6-3.3)
Lethal (13)	459	397	3.1	1.5	.15	2.0 (0.8-5.2)
Nonlethal (12)	432	369	19.9	8.4	.004	2.4 (1.6-3.5)

Risque tuberculeux

Exposure	Cases (n = 497)	Controls (n = 1,966)	Crude OR (95% CI)
Nonexposed†	395	1,798	1.0 (-)
Current GC	51	38	6.8 (4.3–10.7)
Recent GC	10	10	4.8 (2.0–11.6)
Past GC	41	120	1.7 (1.1–2.5)

* Values are the number unless otherwise indicated. OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.
† Adjusted for body mass index, smoking, diabetes, pulmonary diseases, and use of immunosuppressive agents.
‡ Referent.

Risque fongique et parasitaire

- risque majoré de PCP, candida, aspergillose, anguillulose 

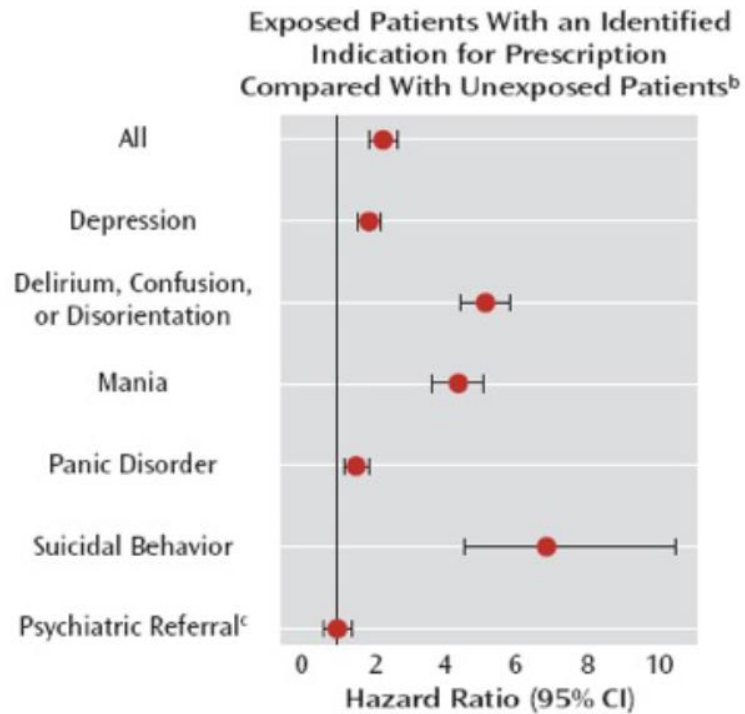
Risque viral

- réactivation virale (ex: hépatites B et C)
- infections virales plus sévères?

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglycémique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....

- Le régime alimentaire
 - pauvre en sodium
 - hypoglycémique
 - hyperprotidique
- L'exercice physique
- Le risque infectieux
- La supplémentation potassique
- La protection gastrique
- Et le reste.....

Les complications neuro-psy



Fardet Am J Psychiat 2012

Immunothérapie et corticoïdes

Corticothérapie

- **Avant l'initiation : éliminer une infection**
- **Antibio-prophylaxie: prise orale de trimethoprime/sulfamethoxazole**
- **Décroissance progressive: ≥ 1 mois**

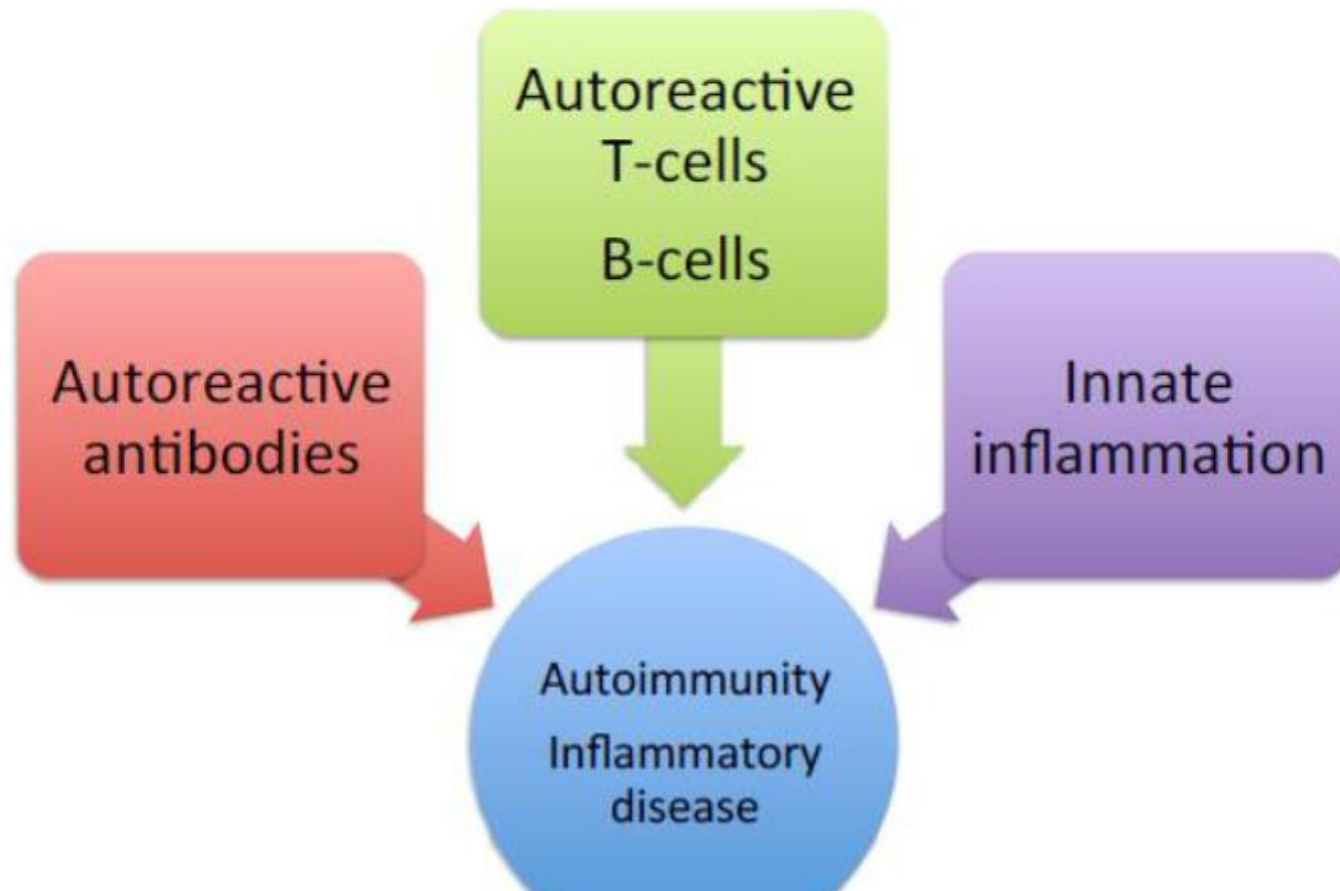
Guidelines for Steroid Treatment

- When used, taper over at least 30 days
- Rapid taper may result in recurrence of toxicity
- Proton pump inhibitor
- Antimicrobial/antifungal prophylaxis
 - Sulfamethoxazole/trimethoprim
 - Voriconazole
- Vitamin D and calcium
 - Calcium carbonate-vitamin D3 600 mg (1,500 mg)-400 IU once daily

Keys to Patient Management

- Toxicities can be life-threatening if not managed promptly
- Rapid diagnostic and treatment intervention is imperative for optimal control and prevention of “end-organ” damage
- Persistent grade 2 irAEs and grade 3 or 4 are treated with corticosteroids
- Use of standardized algorithms for monitoring and AE management is beneficial
- Early discontinuation of steroids may increase risk of relapse or progression of symptoms
- Taper of steroids should be under the direct supervision of the health care provider
- Re-initiation of treatment may be possible with optimal management
- Decision to restart treatment is not always clear

Cell-mediated immunity : reduce cytokines production (IL2, ...)
Anti-inflammatory (increase lipocortin-1 synthesis)



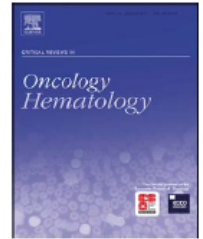
NSAID
Hydroxychloroquin
Anti-inflammatory



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Critical Reviews in Oncology / Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



Review

Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review



A. Garant^{a,*}, C. Guilbault^b, T. Ekmekjian^c, Z. Greenwald^d, P. Murgoi^e, T. Vuong^f

^a Department of Radiation Oncology, Division of Oncology, McGill University, Canada¹

^b Department of Oncology, Division of Oncology, McGill University, Canada

^c McGill University Health Center Libraries, McGill University, Canada

^d Division of Cancer Epidemiology, McGill University, Canada

^e Faculty of Medicine, Laval University, Canada

^f Jewish General Hospital, Department of Radiation Oncology, Division of Oncology, McGill University, Canada

Et la vraie vie

- **123 patients met inclusion criteria and experienced 123 immune-related adverse effects.**
- **Prednisone was used most commonly (67%) at an average starting dose of 0.88 mg/kg (range 0.07–17.0).**
- **On average, steroid tapers began 9.2 days after initiation (range 0–89) and were continued for a total of 84.2 days (range 3–693).**
- **In 21.1% of cases, checkpoint inhibitor therapy was not delayed and 68.6% resumed checkpoint inhibitors, while the patient was taking steroids (30.4 mg prednisone on average, range 5–80).**
- **On average, checkpoint inhibitor therapy was resumed 18.6 days after detection of immune-related adverse effect (range 0–150). Clinically relevant hyperglycemia occurred in 8.9%.**

Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors

Kiersten J Williams, Dennis W Grauer, David W Henry, ...

First Published December 9, 2017 Research Article

Quel immunosuppresseur utiliser

NCI recommendation for the use of tocilizumab in patients with CAR T-cell-associated CRS

- Tocilizumab 4 to 8 mg/kg i.v. (1-h infusion, maximum 800 mg)
- (1) Decrease of LVEF <40% assessed by echocardiogram
- (2) Increase of creatinine >2.5-fold compared to baseline
- (3) Norepinephrine support (>2 µg/min) for 48 h since start of vasopressors (even if non-continuous administration)
- (4) Decrease of systolic blood pressure <90 mmHG despite vasopressor support
- (5) Severe dyspnea potentially requiring mechanical ventilation
- (6) APTT >2× UNL
- (7) Persisting elevation (>5× UNL) of creatinine kinase longer than 48 h

Tocilizumab et autres effets secondaires

- Efficacité prouvée dans des registres de tumeurs bronchiques
 - Pneumopathie interstitielles
 - Maladie sérique
- 123 patients (Grade 3-4)
 - 52 % une seule dose
 - 38 % deux doses
 - 10 % une dose
 - Majorité à domicile

Tocilizumab

- Efficacité démontrée sur CRP et clinique
- Pensez à la vaccination anti pneumocoque
 - Surtout bien tolérée
 - Pas de rôle déléttaire
 - Meilleure perspective que l'infliximab
 - Avantage
 - En sous cutanée
 - Une fois par semaine ou IV une fois par mois

Immunoglobulines

- Absence d'effet immunosuppresseur
- Bonne tolérance
- Doser les IGA avant en raison du risque infectieux
- Intérêt myosite et myocardite
 - Atteintes musculaires et myasthénie
 - Atteintes neurologiques avec signes respiratoires
 - Infections contemporaines de l'épisode aigu

Pour les IRAE

Initial management

- (1) ICU monitoring, venous/arterial access, fluid load, vasopressors and oxygen supplementation, ultrasound, and/or CT scan as indicated
- (2) Check common laboratory tests: hematology, chemistry (including renal and liver function tests), coagulation, endocrine function, microbial and viral infections, autoantibodies (e.g., ANA, AMA, SMA, LKM1, pANCA, TPOAb, TRAb, TGA)
- (3) If diagnosis of IRAEs is established, initiate steroid therapy at 1–2 mg/kg of body weight OR, if patient is already on steroids, consider increase of dose (up to 5 mg/kg or equivalent)
- (4) Involve organ specialists: gastroenterology, endocrinology, and neurology, surgery (if perforation or ileus is suspected)

Advanced support

- If symptoms do not improve after 5–7 days, discuss additional immunosuppressive intervention (tacrolimus)
- Consider endoscopy and colonic biopsies for patients with diarrhea/colitis, or liver biopsy in selected cases
- Evaluate specific recommendations for organ dysfunction:
 - -Hormone replacement in endocrine disorders
 - -Infliximab in severe colitis
- In responding events slowly taper steroids over 4 weeks; discuss duration of alternative immunosuppression (if needed) with organ specialist
- Checkpoint inhibition should be discontinued definitively after grade 3/4 IRAEs

Take Home message

- 1. Consider prophylactic antibiotics for pneumocystis pneumonia (PCP) for patients receiving at least 20 mg methylprednisolone or equivalent for ≥ 4 weeks
- 2. Consider calcium and vitamin D supplementation with prolonged steroid use
- 3. All patients with grade 2–4 pneumonitis receiving steroids should also be on proton pump inhibitor therapy for GI prophylaxis
- 4. T-spot testing should be undertaken to exclude tuberculosis in any patient being considered for anti-TNF therapy, prior to starting anti-TNF treatment.
- Think about vaccine



Merci