

InfoFeuillet

GESTION DU SYNDROME DE LIBÉRATION DES CYTOKINES (SLC) ASSOCIÉ AU TRAITEMENT DU MYÉLOME

Contrairement à la chimiothérapie, l'immunothérapie cible mieux les cellules myélomateuses et épargne la plupart des cellules saines. Elle aide votre système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules du myélome.

En raison du mode d'action de l'immunothérapie dans l'organisme, certains des effets secondaires susceptibles de se produire sont différents de ceux observés dans les traitements conventionnels du myélome. Il peut s'agir, entre autres, de réactions liées à la perfusion ou à l'injection, du syndrome de libération des cytokines (SLC, ou CRS en anglais), du syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), d'autres événements neurologiques, d'infections, de problèmes gastro-intestinaux, de lésions nerveuses (neuropathie périphérique), d'une diminution du nombre de cellules sanguines, de taux anormaux de minéraux et d'autres effets secondaires potentiels plus spécifiques tels que des problèmes temporaires de vision ou de peau.

Cet InfoFeuillet vous donnera plus d'information sur le syndrome de libération des cytokines et la façon dont il affecte votre corps. Nous apprendrons à reconnaître ses signes et ses symptômes, à mieux gérer ses effets indésirables sur le corps et à limiter les dommages.

Définition et causes du syndrome de libération des cytokines

Le syndrome de libération de cytokines, ou SLC, est un syndrome inflammatoire grave et soudain causé par une libération importante, rapide et excessive de cytokines dans le sang. Les cytokines sont de petites protéines qui jouent un rôle crucial pour combattre les infections. Cependant, la présence d'une trop grande quantité de cytokines peut causer de l'inflammation et une réaction excessive du système immunitaire.

Cette réaction survient souvent après une infection (p. ex. COVID-19), mais on l'observe également avec certains traitements associés aux cancers. Plus précisément, une telle complication peut survenir après certaines immunothérapies ciblant les cellules T (TCE), telles que les thérapies par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR), comme idecabtagene vicleucel et ciltacabtagene autoleucel, et les thérapies par anticorps bispécifiques, notamment elranatamab, talquetamab et teclistamab, qui font l'objet d'études pour le myélome. À cet égard, la perfusion de cellules CAR-T ou l'injection d'anticorps bispécifiques ciblant les cellules T déclenchent l'activation des cellules T (aussi nommées lymphocytes T) en les liant aux cellules tumorales.

Le SLC survient généralement au cours des premières doses de bispécifiques ou de CAR-T (le plus souvent dans les 14 premiers jours) et se produit typiquement avant ou en même temps que le syndrome de neurotoxicité. Le degré de SLC est évalué sur une échelle de 1 à 4, sur la base des principaux signes et symptômes de fièvre et de tension artérielle. Les degrés 1 et 2 sont considérés comme légers, tandis que les degrés 3 et 4 sont graves, voire mortels, et nécessitent l'admission à l'hôpital dans une unité de soins intensifs afin que les patients reçoivent des médicaments pour augmenter leur tension artérielle. Heureusement, la plupart des cas de SLC sont de grade 1 ou 2 et répondent généralement très bien aux traitements ayant pour but de diminuer l'inflammation tout en calmant l'activation du système immunitaire.

Signes et symptômes du SLC

Vous devez informer votre équipe de soins si vous présentez l'un des signes et symptômes ci-dessous (en particulier si vous suivez actuellement un traitement par cellules CAR-T ou antigènes bispécifiques) :

- Fièvre, frissons et courbatures (semblables aux symptômes de la grippe)
- Difficultés respiratoires
- Étourdissements
- Nausées
- Tachycardie (rythme cardiaque rapide)
- Pression artérielle basse
- Faible concentration d'oxygène dans le sang (désaturation)
- Fatigue
- Défaillance de plusieurs organes

Le plus souvent, le SLC sera caractérisé par de la fièvre, la chute de la pression artérielle et/ou une diminution de la concentration en oxygène dans le sang (désaturation). Ces signes et symptômes permettront à l'équipe de soins d'établir un diagnostic de SLC.

L'impact du SLC sur l'organisme peut être visualisé comme suit :

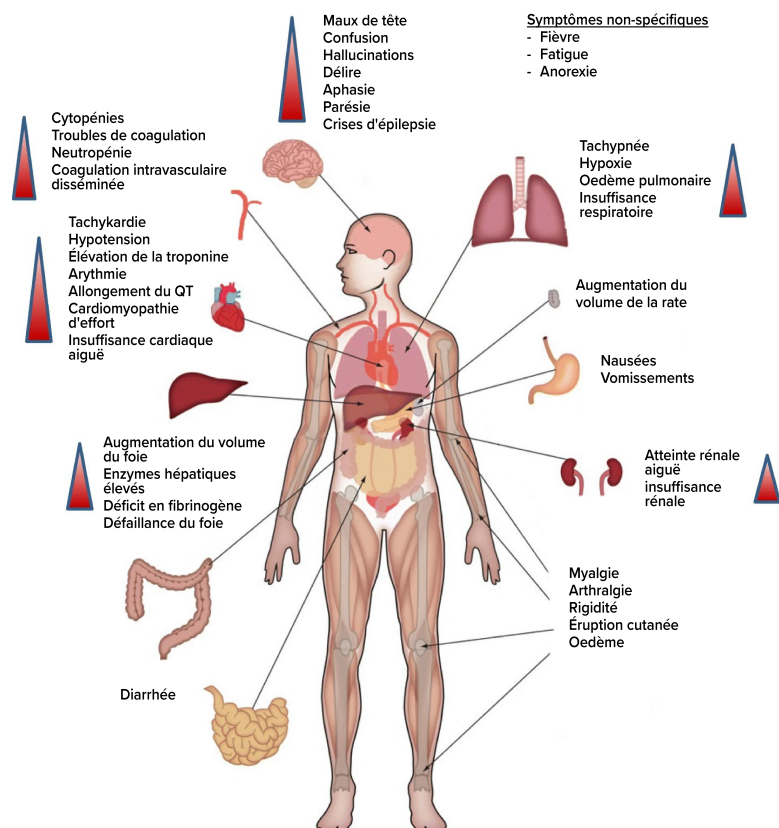


Image 1 - Adapté de : Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. *Cytokine release syndrome. Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2018;6:56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9

Comment traiter le SLC?

Bien que la plupart des cas de SLC soient gérables, un diagnostic et une gestion rapides des symptômes sont essentiels pour prévenir les complications graves et améliorer l'état de santé des patients. La prise en charge dépend du type de symptômes (degré de SLC) et de leur gravité.

Dans un premier temps, des soins de soutien (p.ex., acétaminophène, etc.) sont fournis pour faire baisser la température et gérer l'inflammation. Des liquides intraveineux peuvent également être administrés si nécessaire (grade 1-2).

Si les symptômes deviennent plus graves ou mettent la vie en danger (grade 3-4), par exemple si vous éprouvez des difficultés à respirer, un traitement de suppléance d'oxygène et un médicament appelé tocilizumab pour traiter le SLC peuvent être nécessaires pour agir contre les médiateurs inflammatoires et rendre la réponse moins sévère. Le tocilizumab est un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) qui peut être administré seul ou en association avec des corticostéroïdes lorsque le SLC progresse.

Au-delà de ce stade, si vous avez besoin d'une plus grande quantité d'oxygène ou si votre tension artérielle chute trop et que vous devez prendre des médicaments pour la faire remonter, une observation en unité de soins intensifs seront nécessaires.

Conseils pour l'autogestion et la prévention

La meilleure mesure préventive consiste à optimiser sa santé autant que possible à l'avance. Il faut être en bonne forme physique avant d'entreprendre une thérapie cellulaire CAR-T ou bispécifique.

Des mesures prophylactiques, telles que l'utilisation de tocilizumab et/ou l'administration de corticostéroïdes (p. ex., dexaméthasone) avant chaque dose d'anticorps bispécifiques et de thérapie cellulaire CAR-T pour prévenir le SLC, sont testées dans le cadre de projets de recherche. Les résultats préliminaires de ces projets de recherches semblent démontrer une diminution de la fréquence du SLC avec ces traitements de prévention¹.

¹ Rosinil L et al. IMS 2024 Brésil; Trudel S, et al. ASH 2022

En outre, pour tenter de minimiser les effets indésirables et de réduire la probabilité de SLC ou d'ICANS, la thérapie par antigènes bispécifiques utilise une stratégie de dosage progressif. Cela signifie que le patient recevra une dose initiale réduite du médicament afin de permettre au système immunitaire de la personne de se familiariser lentement avec le nouveau médicament. L'augmentation progressive de la dose sur plusieurs jours permet d'éviter une réaction excessive du système immunitaire et donc de réduire le risque de SLC. Ces premières doses progressives pourront se faire en clinique externe ou le patient pourra être hospitalisé.

Ces traitements, comme plusieurs autres utilisés contre le myélome, peuvent à plus long terme augmenter le risque d'avoir une infection. Voici d'autres mesures à prendre pour prévenir les infections:

- S'assurer d'avoir complété les vaccins manquants au moins deux semaines avant le début du traitement pour prévenir la grippe, l'infection pneumococcique, le zona ou le COVID-19.
- Envisager une administration de gammaglobulines intraveineuses (GIV) pour lutter contre les infections.
- Considérer un traitement anti-virus (p. ex., valacyclovir) pour prévenir le zona.
- Les personnes atteintes de myélome ont un risque plus élevé de développer une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* que la moyenne de la population. Une prophylaxie avec un médicament tel que le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Septra) ou d'autres alternatives est recommandée.
- Comme le cytomégalovirus (CMV) peut apparaître chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli, il est préférable de vérifier régulièrement la présence ou non de ce virus par l'aide de prise de sang.

Précautions

- Informez votre équipe de soins de tout symptôme nouveau ou inquiétant mentionné précédemment, en particulier si vous avez de la fièvre ou si votre pression artérielle chute.
- Certains de ces effets indésirables peuvent être potentiellement graves. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les premiers signes et bénéficier rapidement de soins intensifs et d'un traitement de soutien si nécessaire.
- La prophylaxie des infections par les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), utilisés pour traiter la neutropénie induite par la chimiothérapie, doit être utilisée avec prudence lors du dosage progressif et en cas de SLC.
- Votre équipe de soins peut suspendre le traitement en cas d'infection active ou en cas d'apparition significative d'un SLC et/ou d'un ICANS.
- N'arrêtez pas ou n'adaptez pas vos médicaments sans l'avis de votre médecin. Il peut modifier la dose ou l'horaire des médicaments afin de réduire votre inconfort.

Pour en apprendre plus sur les thérapies par cellules CAR-T et antigènes bispécifiques, consultez les InfoGuides « **L'immunothérapie comme traitement du myélome** » et « **Essais cliniques : une option pour moi?** » de Myélome Canada au www.myelome.ca.

Votre équipe de soins et votre pharmacien sont également là pour vous aider. Il est important de leur faire part de vos symptômes.

Myélome Canada souhaite remercier Dr Jean-Sébastien Claveau, hématologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (QC) pour sa contribution. Les renseignements divulgués dans cet InfoFeuille sont basés sur des publications existantes de Myélome Canada révisées par des professionnels de la santé et d'autres publications de nos organisations sœurs du myélome : l'*International Myeloma Foundation* (IMF) et *Myeloma UK*. L'information contenue dans ce document n'a pas pour objet de remplacer les conseils de professionnels de la santé. Ceux-ci sont les mieux placés pour répondre à vos questions en fonction de votre situation médicale et sociale.