



# Complications immunologiques des modulateurs de checkpoint

## Comment je diagnostique, comment je traite ?



*Marie KOSTINE  
Service de Rhumatologie  
CHU Bordeaux*

**28 et 29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :



# Vignette clinique #1

Mr P., 45 ans

Mélanome dorsal opéré, récurrence précoce métastatique ganglionnaire

Biologie moléculaire négative

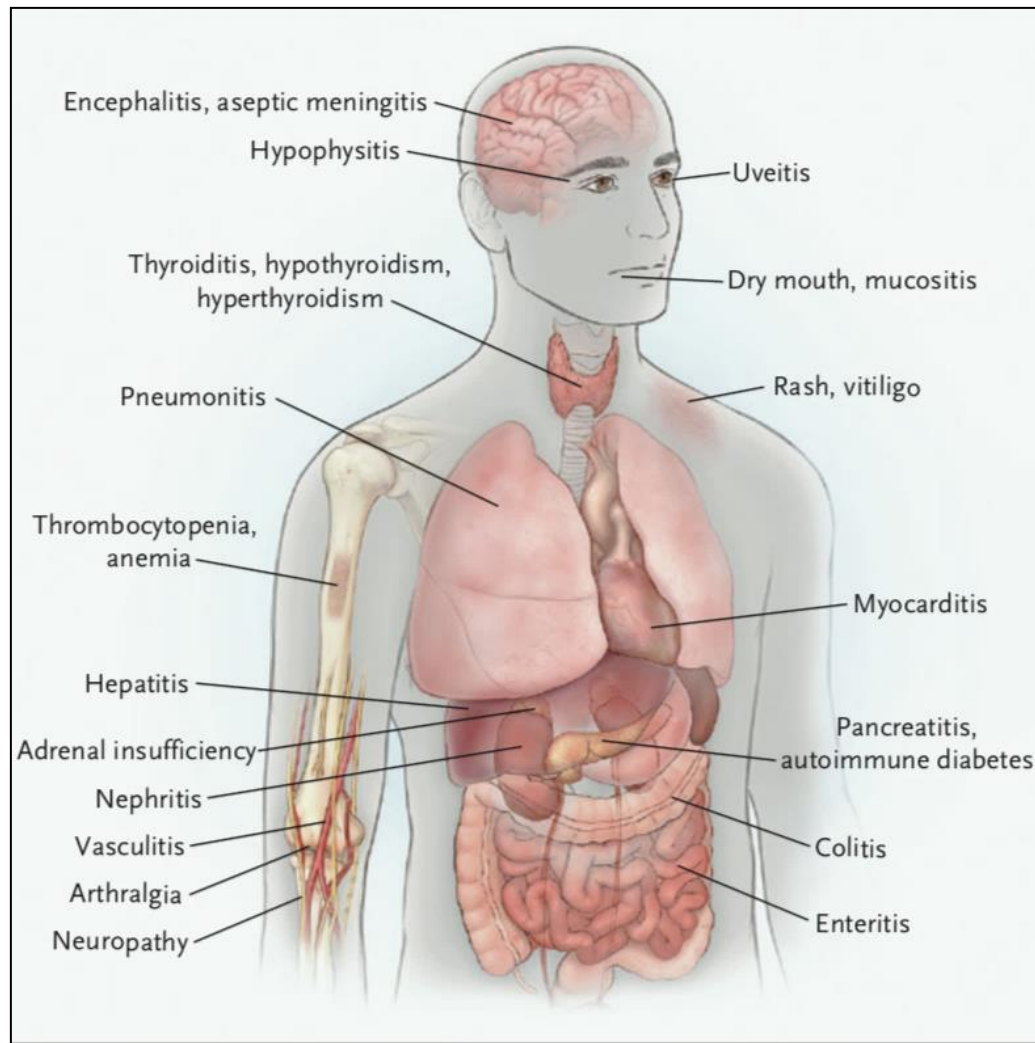
Mise sous double immunothérapie anti CTLA-4 et anti PD-1

Un mois plus tard, asthénie +++ et tableau d'arthromyalgie



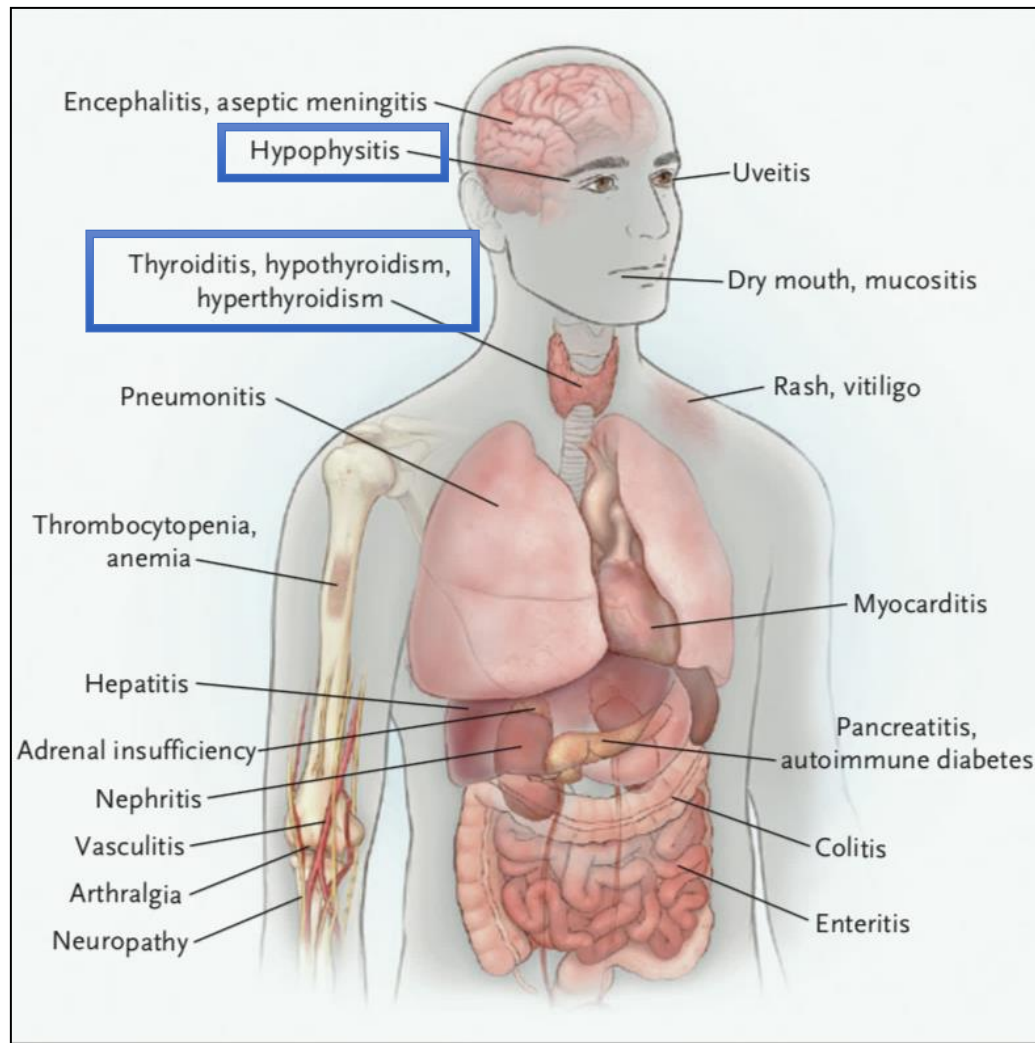
# Penser à un effet secondaire immuno-médié

Asthénie majeure et arthromyalgie



Postow MA et al, NEJM, 2018

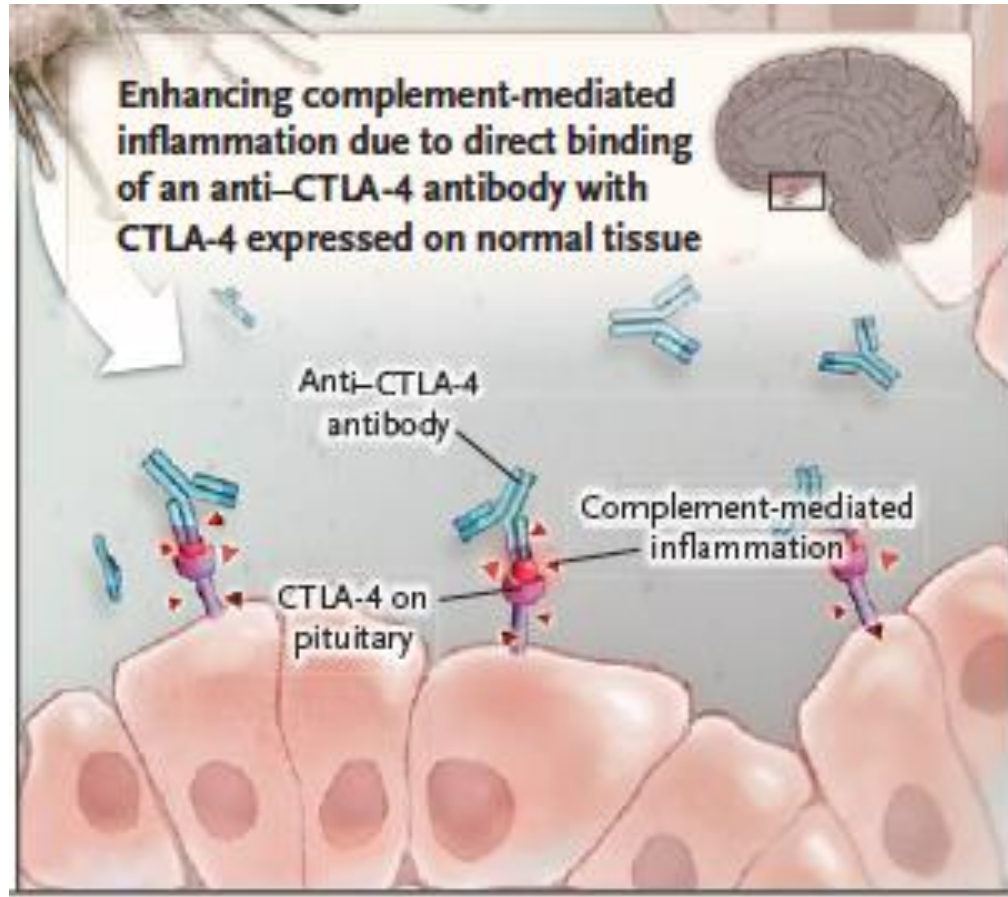
# Penser à un effet secondaire immuno-médié



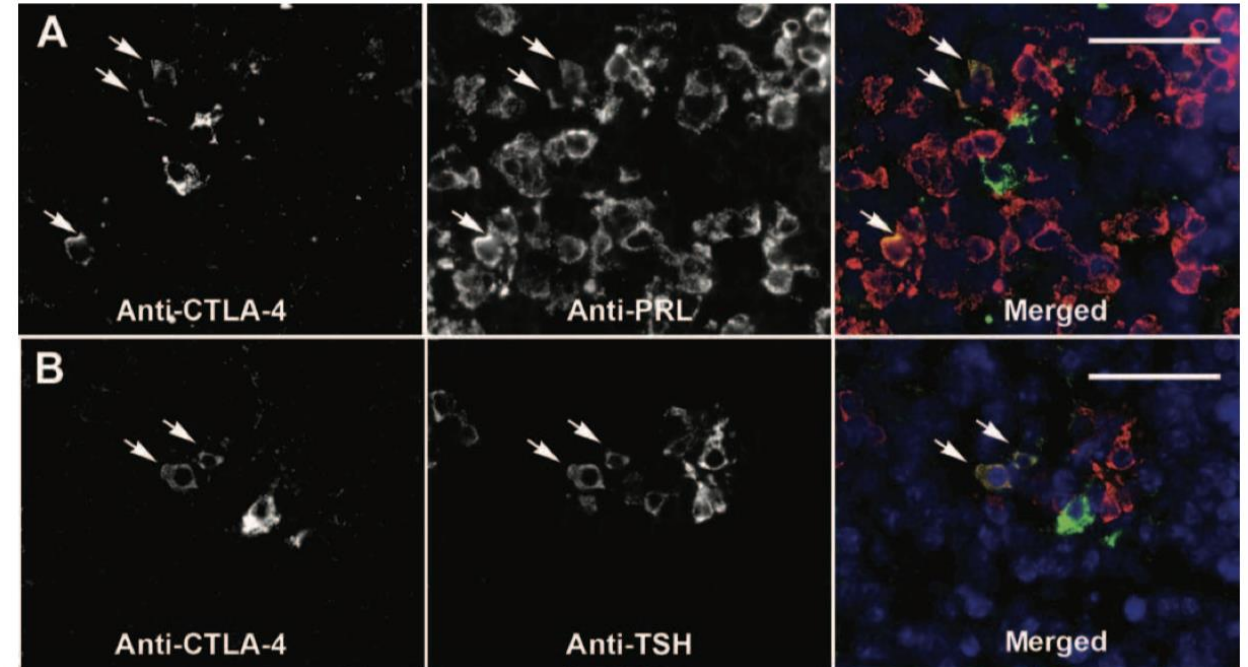
Asthénie majeure et arthromyalgie

Postow MA et al, NEJM, 2018

# Hypophysite sous CTLA-4

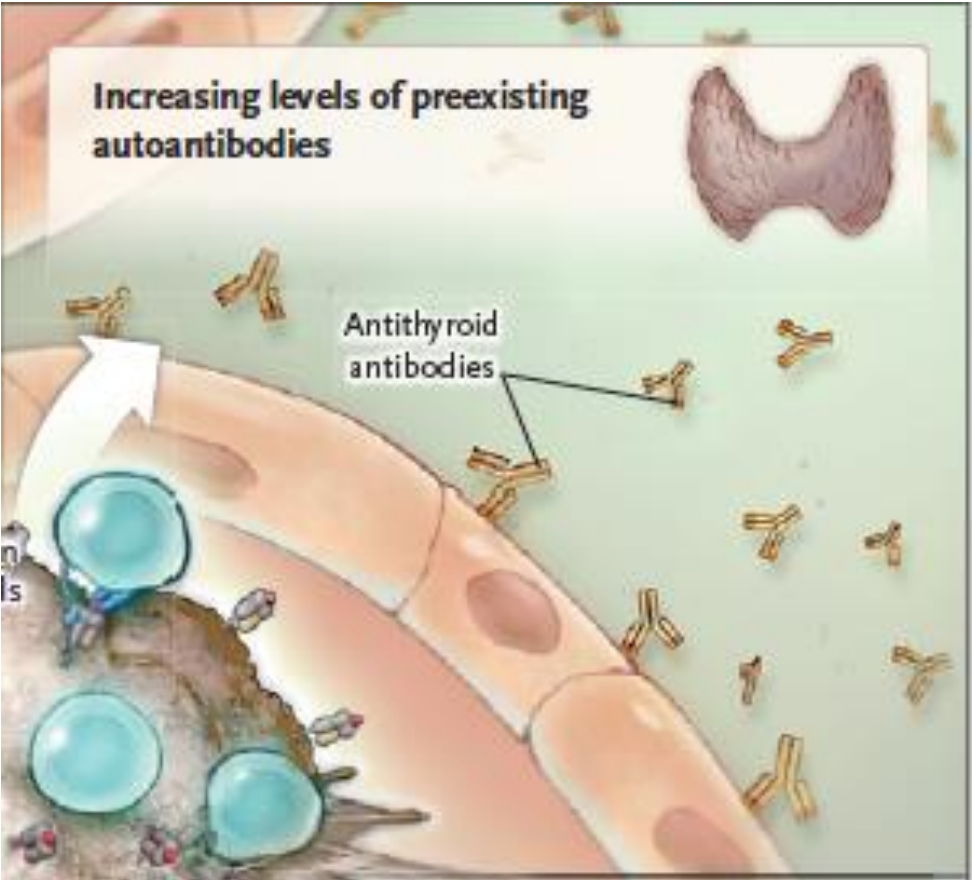


Postow MA et al, NEJM, 2018

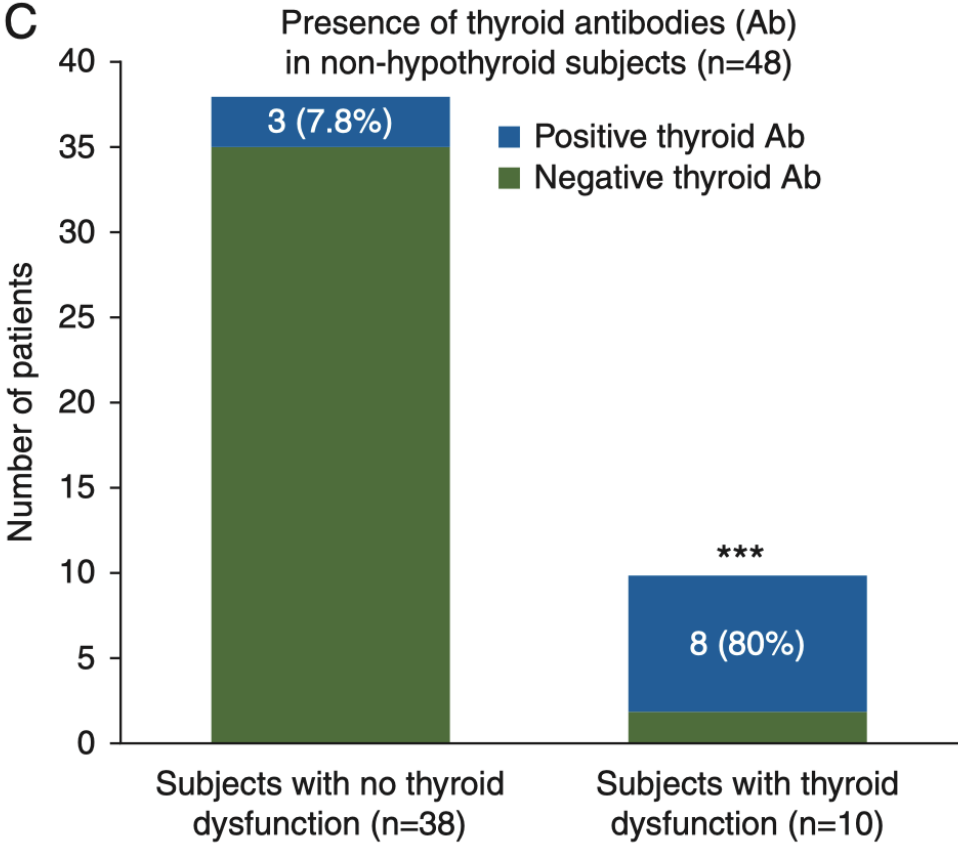


Iwama S et al, Sci Transl Med, 2014

# Dysthyroïdie sous anti PD-1

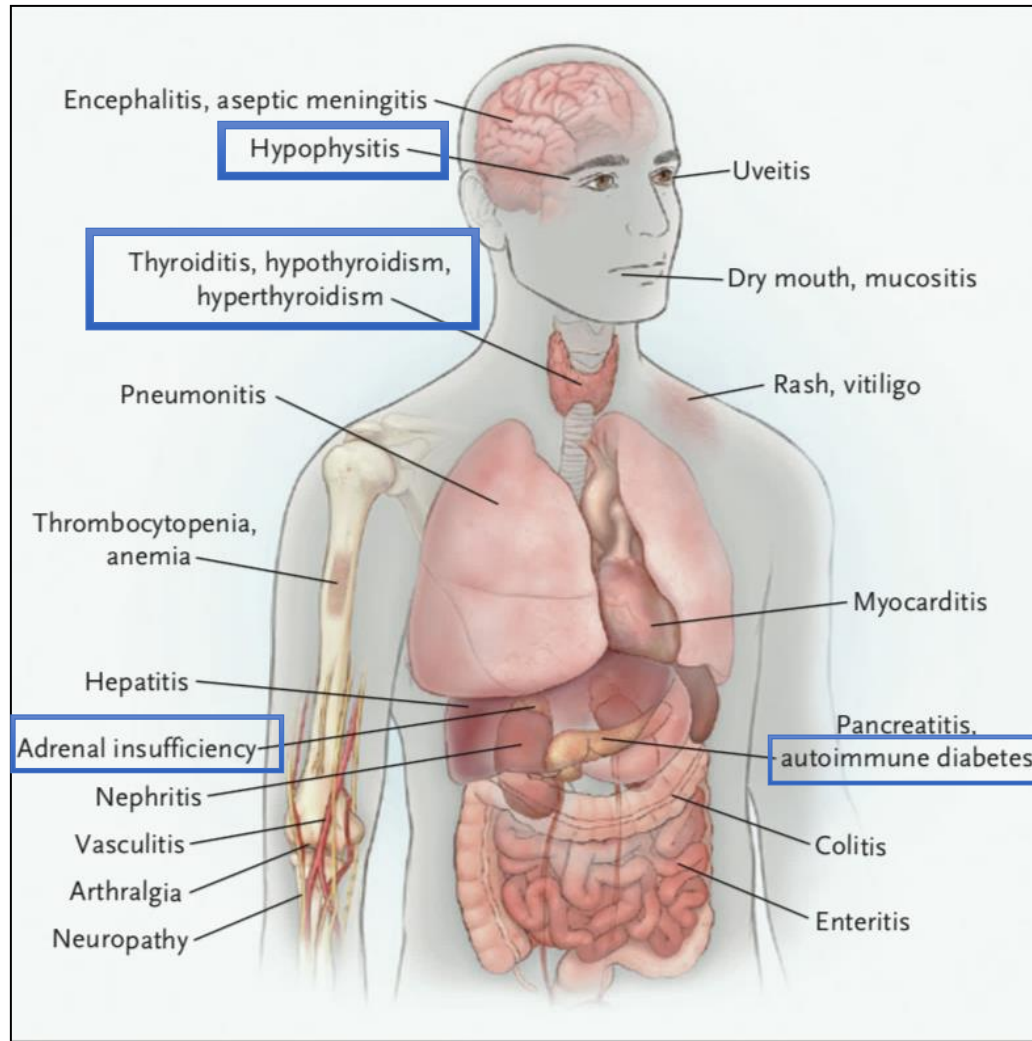


Postow MA et al, NEJM, 2018



Osorio JC et al, Ann Oncol , 2017

# Penser à un effet secondaire immuno-médié

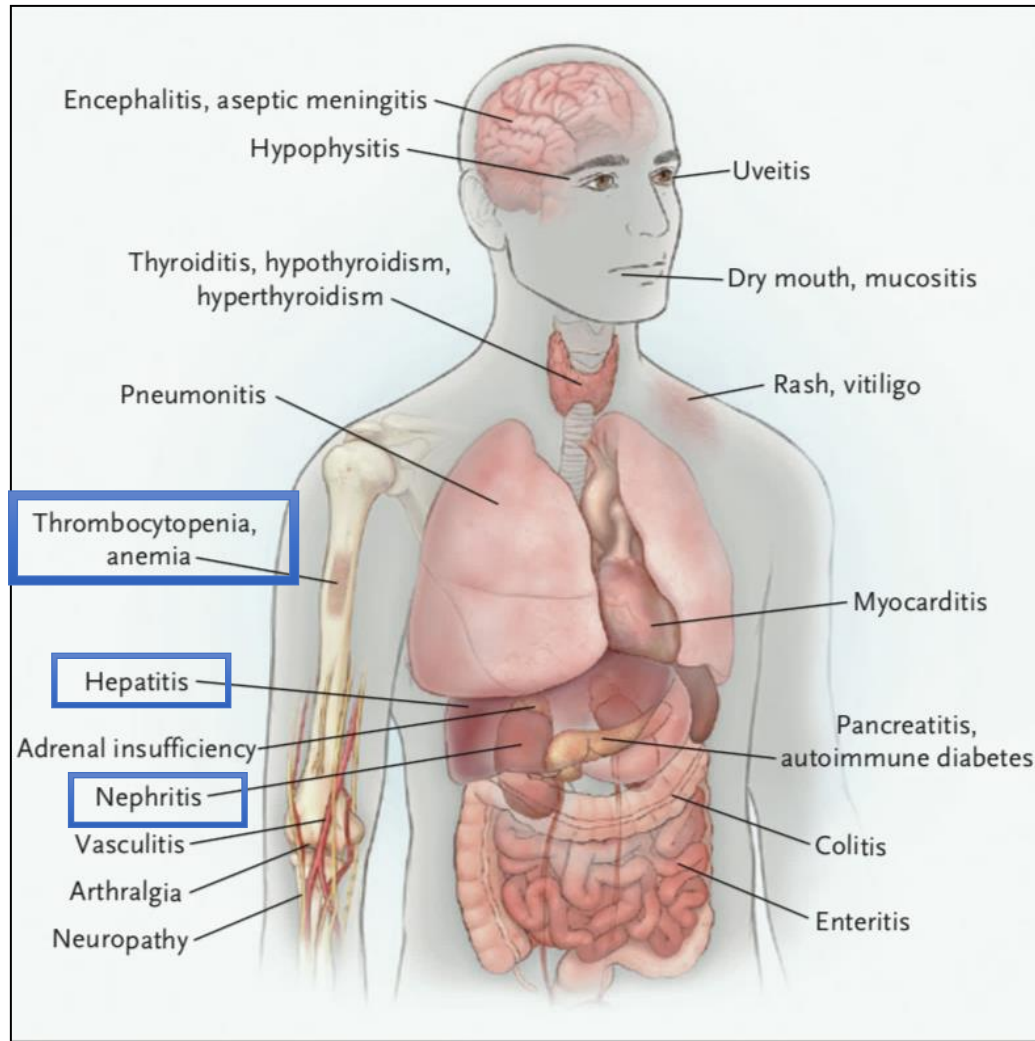


## Asthénie majeure et arthromyalgie

- Cortisol 8h (+/- ACTH)
- TSH, T3L, T4L (+ Ac anti récepteur TSH, TPO, TG)
- Ionogramme sanguin, glycémie

Postow MA et al, NEJM, 2018

# Penser à un effet secondaire immuno-médié



Asthénie majeure et arthromyalgie

→ NFS

→ Créatinine

→ ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, TP

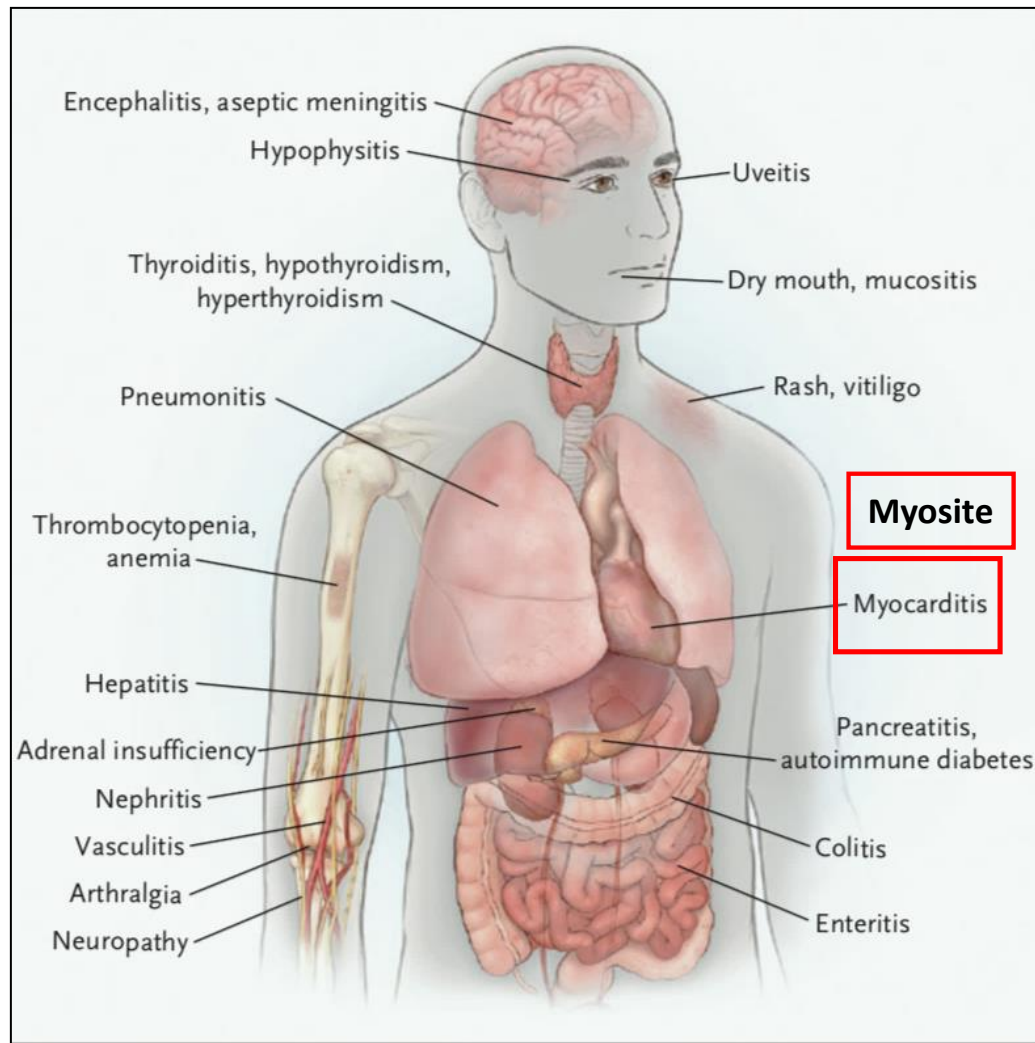
→ Puis complément de bilan en fonction

Postow MA et al, NEJM, 2018



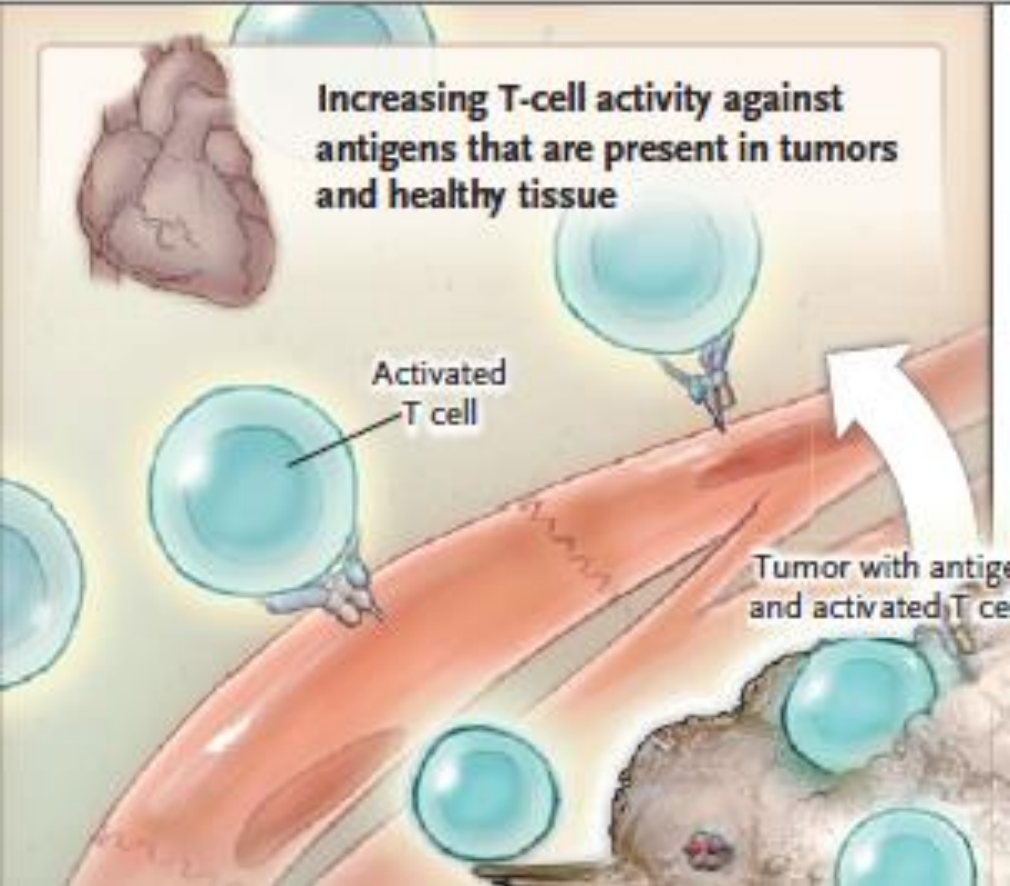
# Penser à un effet secondaire immuno-médié

Asthénie majeure et arthromyalgie

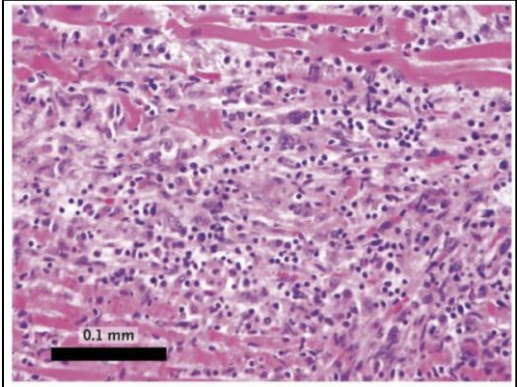


Postow MA et al, NEJM, 2018

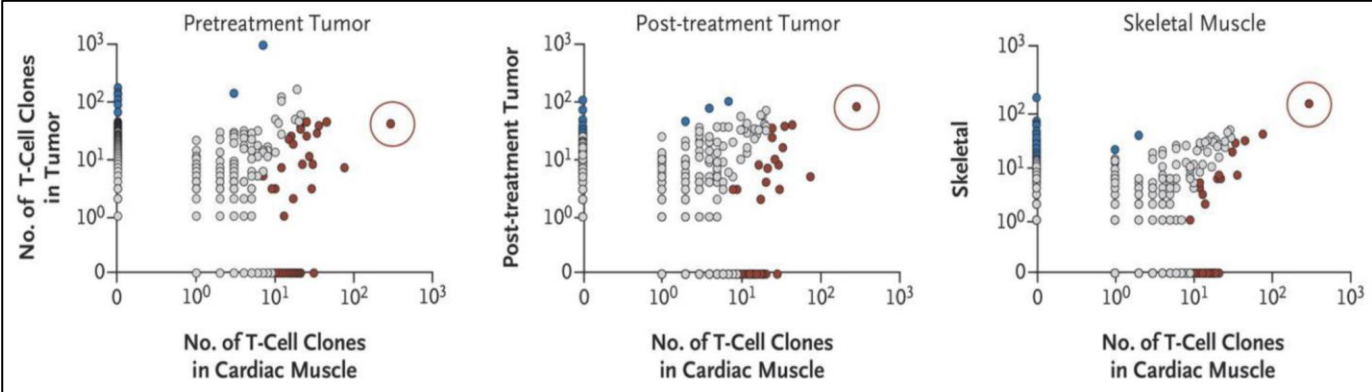
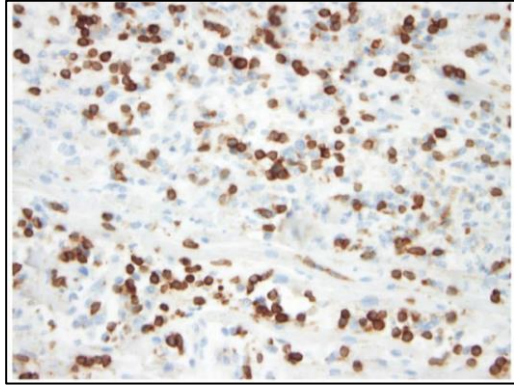
# Myocardite / myosite



Postow MA et al, NEJM, 2018

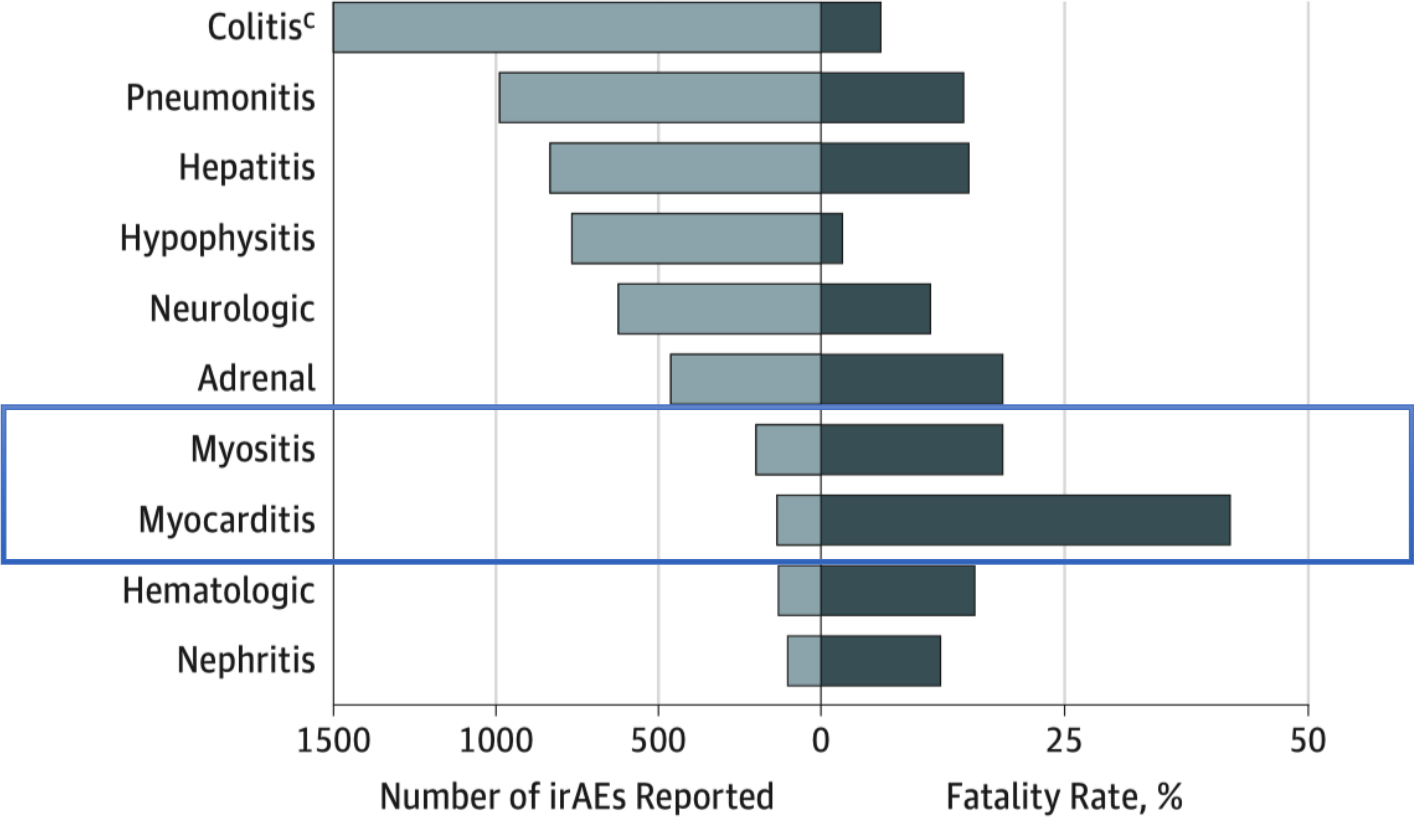


IHC CD3

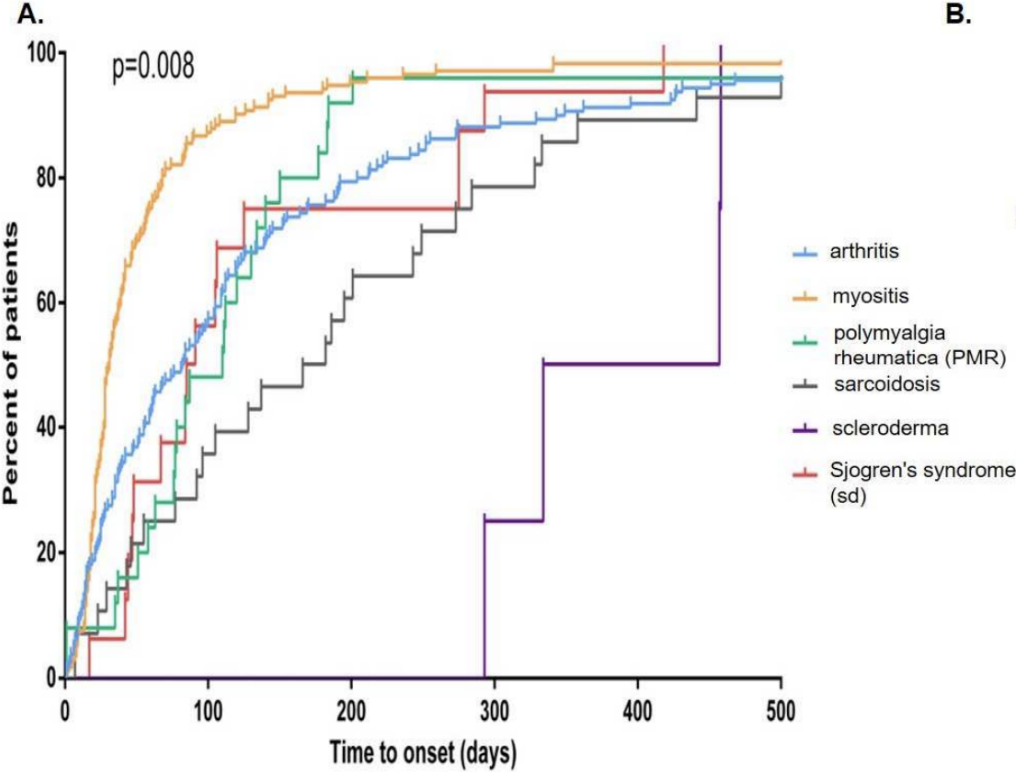


Johnson DB et al, NEJM, 2016

# Myocardite / myosite

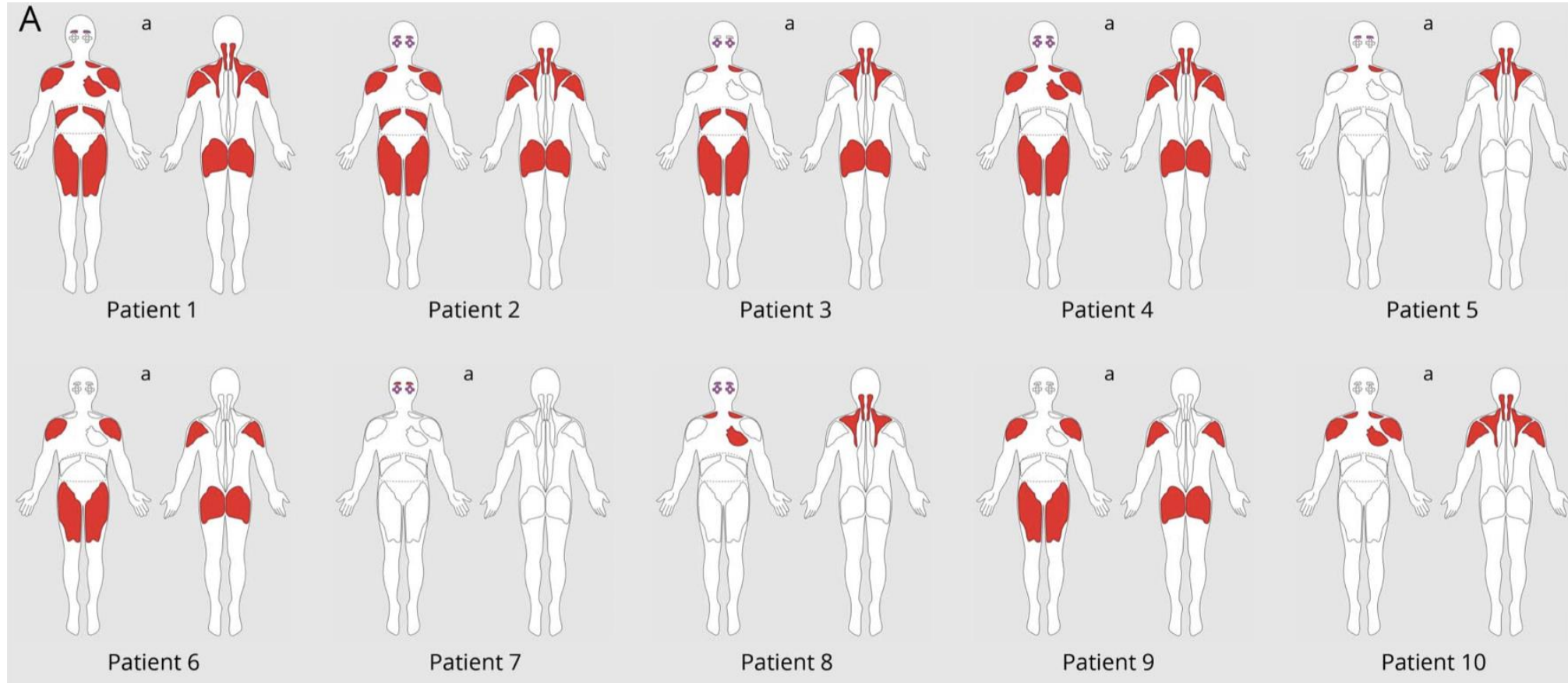


Wang DY et al, JAMA Oncol, 2018



Allenbach Y et al, Autoimmun Rev, 2020

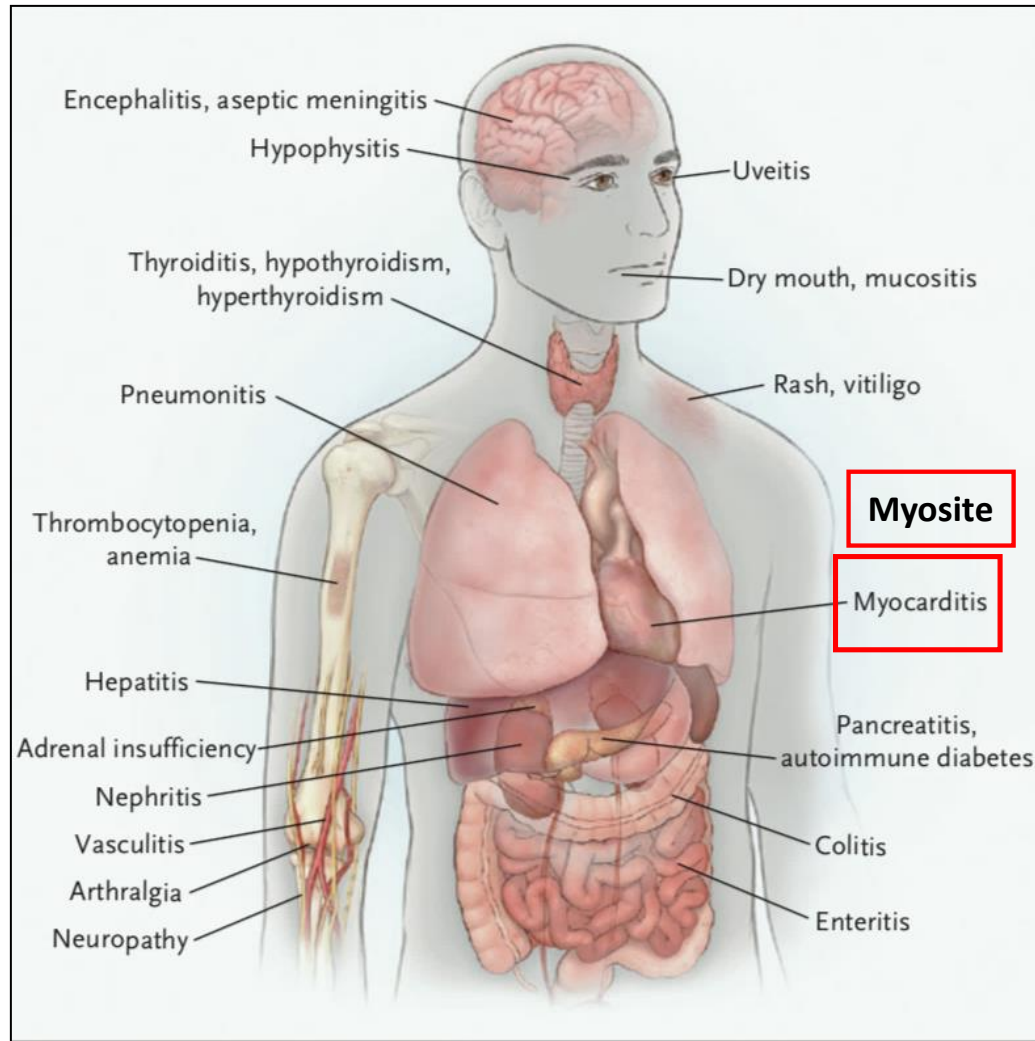
# Myocardite / myosite



Touat M et al, Neurology, 2018



# Penser à un effet secondaire immuno-médié

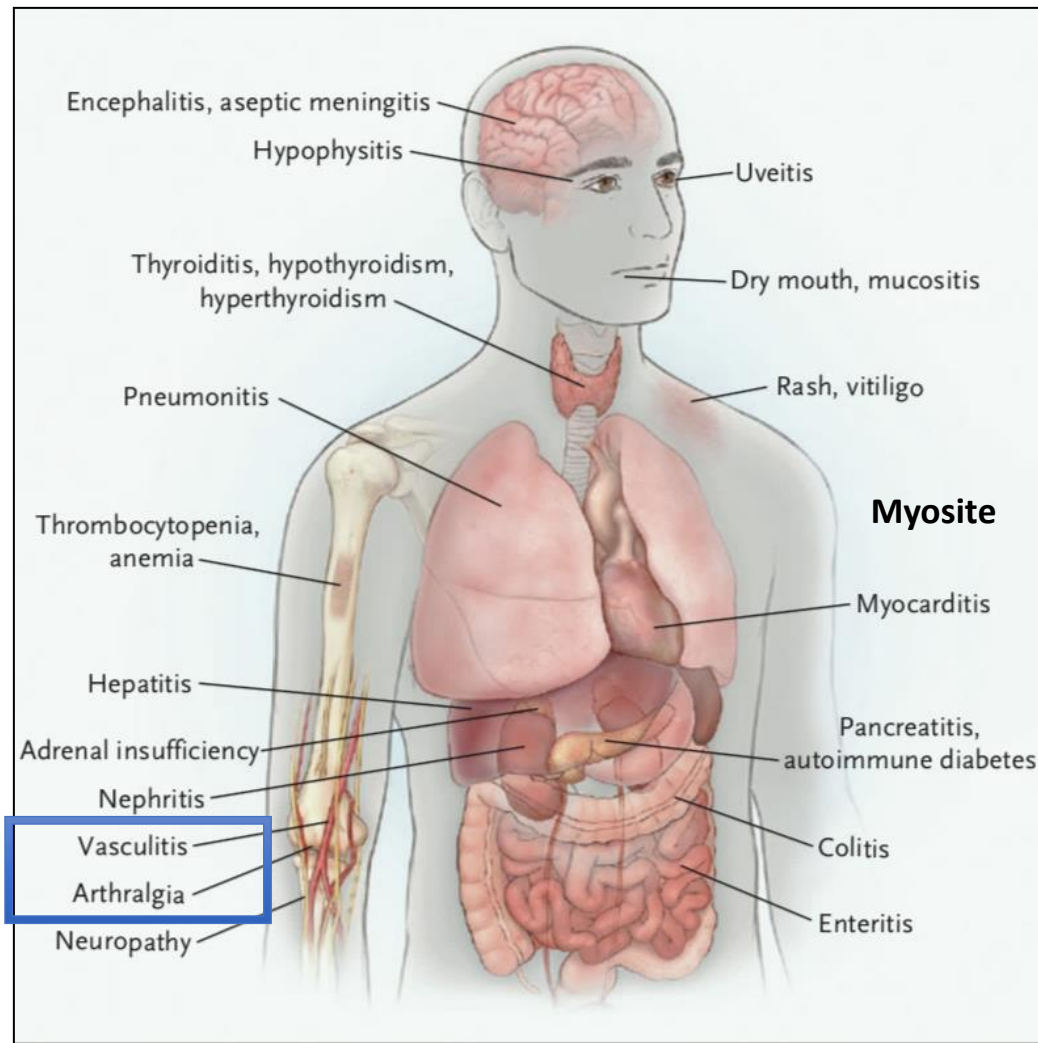


## Asthénie majeure et arthromyalgie

- ECG, troponine, BNP, CPK
- Puis ETT, IRM, coronarographie/biopsie si suspicion myocardite
- CPK élevées si myosite

Postow MA et al, NEJM, 2018

# Penser à un effet secondaire immuno-médié



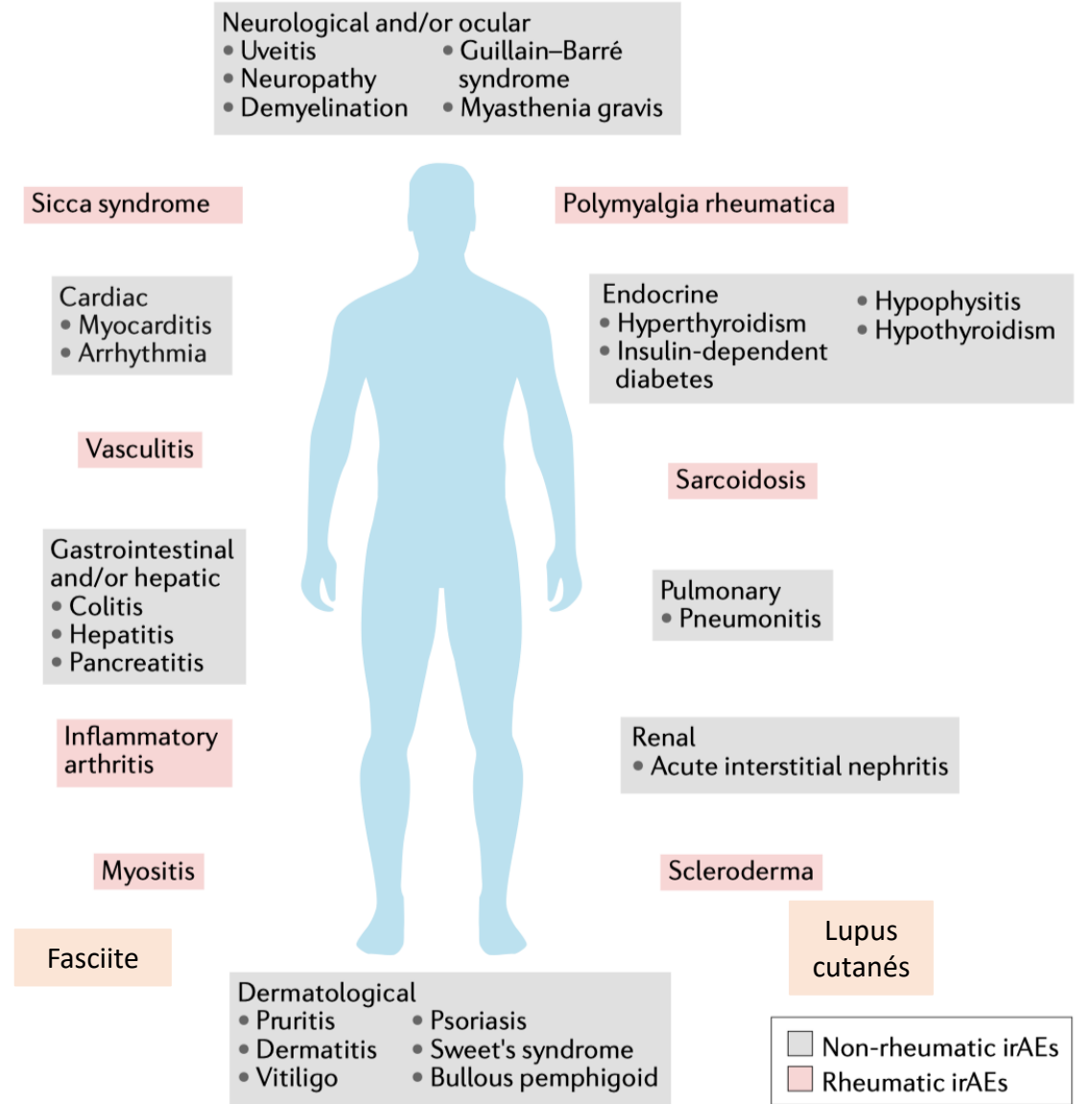
Asthénie majeure et arthromyalgie

Avis rhumatologue / interniste

Postow MA et al, NEJM, 2018

# Démarche diagnostique

- 1) Connaître le spectre des irAEs
- 2) Documenter de l'inflammation  
Clinique (arthrite ?)  
Imagerie (écho ++, ou IRM/TEP)  
Biologique (CRP, VS, immuno)  
+/- Anatomopathologie (ex. BGSA, cut)
- 3) Envisager diagnostics différentiels  
(métastases, autre irAE, infection...), d'autant plus que mauvaise réponse ttt 1<sup>ère</sup> ligne

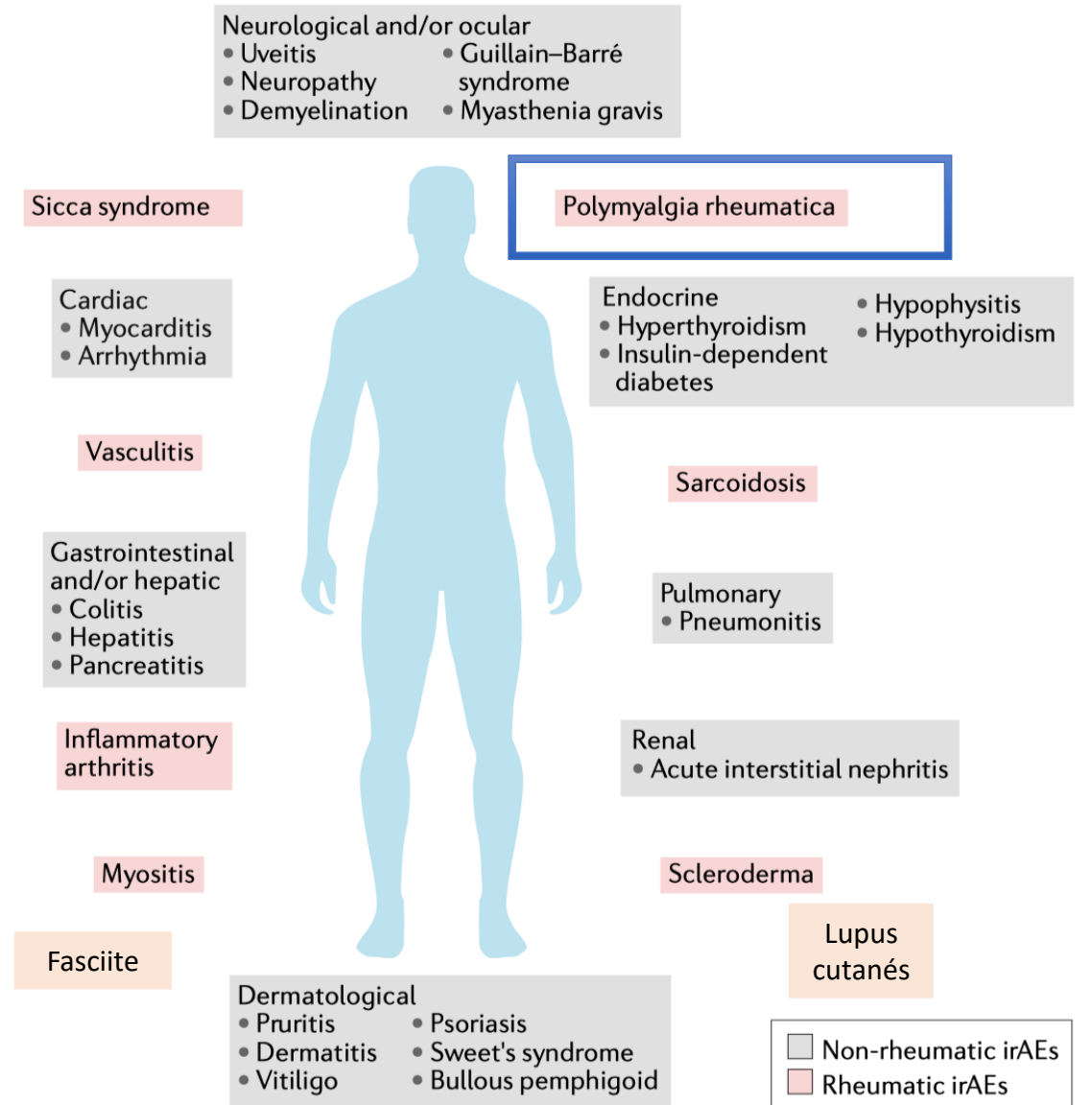


Calabrese LH et al, Nat Rev Rheumatol, 2018

# Notre Mr P. 45 ans

## Asthénie majeure et arthromyalgie

- Ceinture scapulaire et pelvienne / mains
- Pas de signes extra-articulaires
- Ténosynovites fléchisseurs
- BSAD minime bilatérale en échographie
- VS 34 et CRP 8 mg/l
- Bilan immunologique négatif (FR, CCP, AAN)



Calabrese LH et al, Nat Rev Rheumatol, 2018





# Comment je traite ?

- A. AINS +/- gestes locaux
- B. Prednisone – dose ?
- C. Introduction rapide d'un DMARDs (csDMARD ou bDMARD)
- D. Poursuite de l'ICI (Combo ? Monothérapie ?)
- E. Arrêt de l'ICI



# Comment je traite ?

A. AINS +/- gestes locaux

**B. Prednisone – dose ? → ici 10mg/jour**

C. Introduction rapide d'un DMARDs (csDMARD ou bDMARD)

**D. Poursuite de l'ICI (Combo ? Monothérapie ?) → essai de garder double ICI**

E. Arrêt de l'ICI



Patient	Age/ Sex	Tumour type	Checkpoint inhibitor	Fulfilled EULAR/ACR classification criteria*	Unfulfilled criteria	Atypical features	Treatment
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA							
1	63 M	RCC	Nivolumab	No; five points	Acute phase reactants		Prednisone 40 mg; tocilizumab 162 mg q2 weeks
2	69 M	Melanoma	Ipilimumab/ nivolumab	Yes; six points		Sicca symptoms; antinuclear antibody 1:1280, anti-Sjogren's-syndrome-related antigen A >8 IU	Prednisone 30 mg
3	79 M	Melanoma	Ipilimumab/ nivolumab	Yes; seven points†		Sicca symptoms	Prednisone 20 mg
4	57 M	Melanoma	Pembrolizumab	No; three points	Acute phase reactants; RF 35 IU/mL; knee involvement		Prednisone 60 mg
5	60 M	Melanoma	Pembrolizumab	No; three points	RF 45 IU/mL; knee involvement		Prednisone 60 mg
6	66 M	Melanoma	Nivolumab	Yes; five points	Hand involvement		Prednisone 20 mg; methotrexate
7	69 F	RCC	Nivolumab	Yes; five points	Hand involvement		Prednisone 10 mg; tocilizumab 162 mg q2 weeks
8	66 M	RCC	Durvalumab; tremilimumab	Yes; five points	Hand involvement		Prednisone 20 mg

Calabrese C et al, RMD Open, 2019

# Comment je traite ?

Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA						
10	66 M	Lung adenocarcinoma	Pembrolizumab	No; six points	Shoulder aching	Prednisone 20 mg
11	63 F	Poorly differentiated carcinoma with squamous features	Durvalumab	Yes; six points		Prednisone 15 mg; hydroxychloroquine
12	59 F	Melanoma	Nivolumab	Yes; six points		Prednisone 7.5 mg; bilateral trochanter injections
13	76 M	Merkle cell carcinoma	Nivolumab	No; four points		

Calabrese C et al, RMD Open, 2019



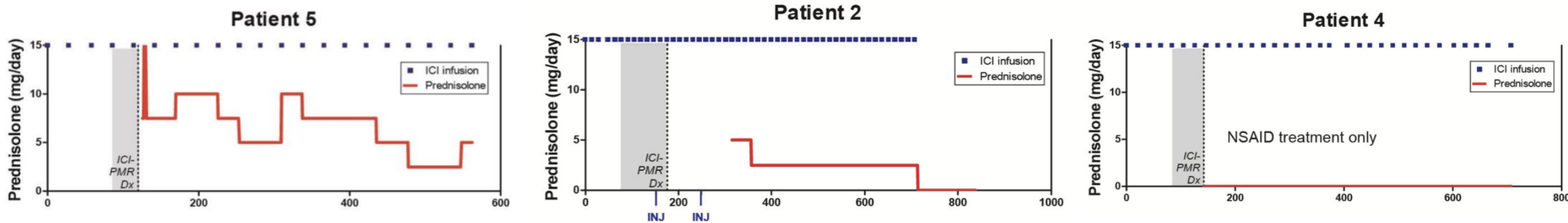
# Comment je traite ?

Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

14	81 M	Melanoma	Pembrolizumab	No; five points	Acute phase reactants; knee involvement		Prednisone 10 mg
15	74 M	Melanoma	Pembrolizumab	Yes; seven points†			Prednisone 15 mg
16	59 M	Melanoma	Pembrolizumab	No; seven points†*	Acute phase reactants		Prednisone 10 mg
17	65 F	NSCLC	Nivolumab	No; seven points†	Acute phase reactants		Prednisone 15 mg
18	63 M	NSCLC	Nivolumab	Yes; six points		Resolved with NSAIDs alone	NSAIDs
19	74 M	RCC	Ipilimumab/ nivolumab	Yes; five points	Hand involvement		Prednisone 10 mg
20	77 F	Melanoma	Pembrolizumab	Yes; six points†	Hip pain		Prednisone 15 mg

Calabrese C et al, RMD Open, 2019

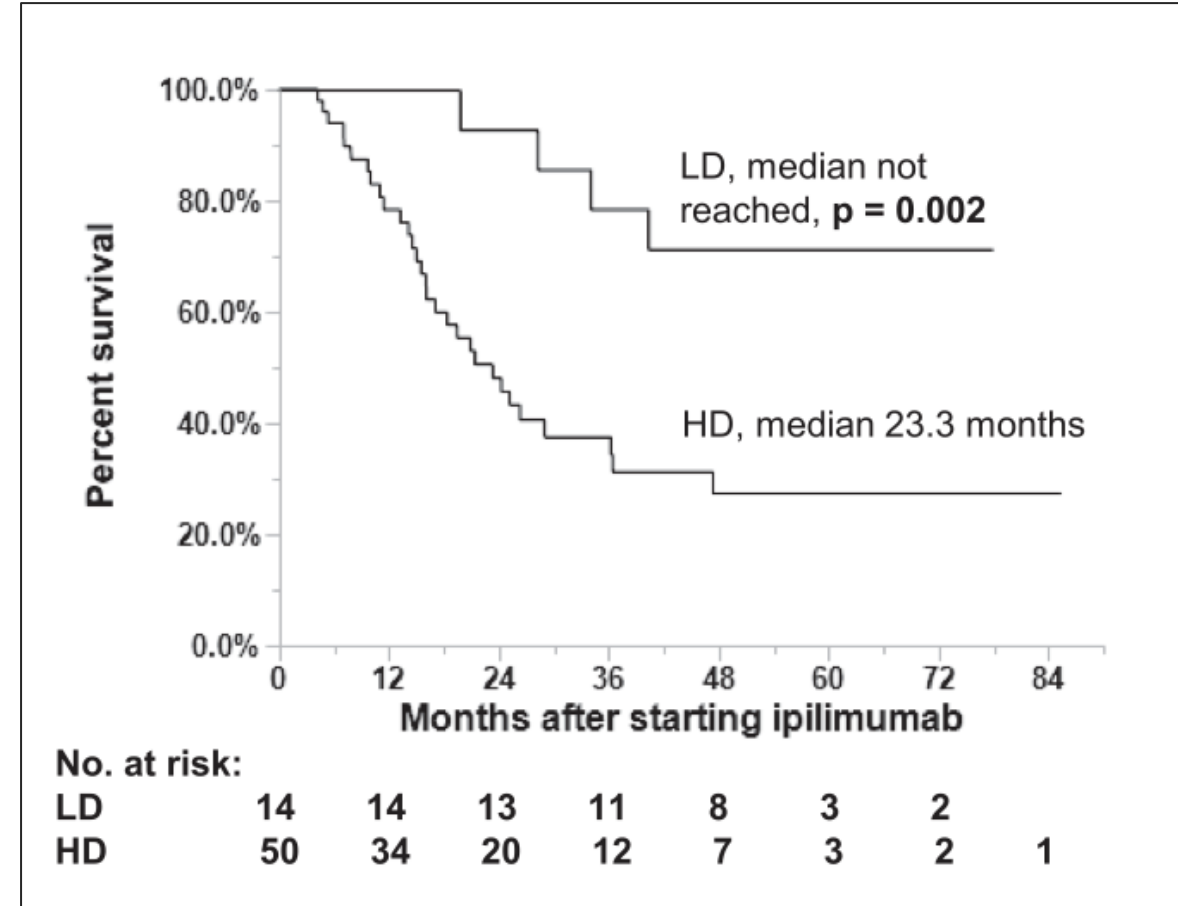
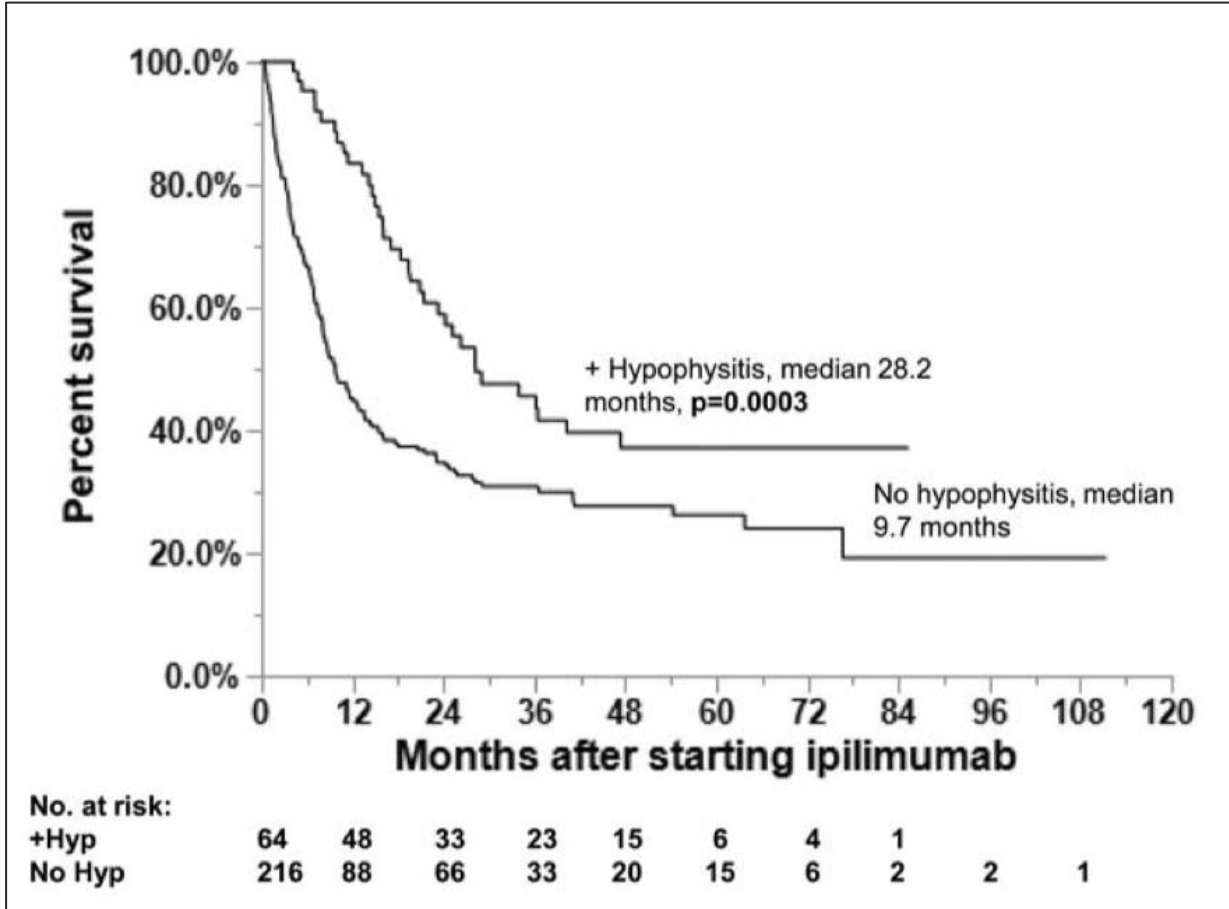
# Comment je traite ?



Patient	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age and sex	83, male	73, male	74, male	59, female	72, male	63, female
Malignancy	Urothelial cell carcinoma	Squamous cell carcinoma (lung)	Adenocarcinoma (lung) *	Adenocarcinoma (lung)	Renal cell carcinoma	Adenocarcinoma (lung)
ICI name	Pembrolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab
ICI response according to RECIST criteria	Complete [sustained]	Partial [progression] §	Partial [sustained] *	Partial [sustained]	Partial [sustained]	Stable disease [progression]
Progression-free survival (months)	>24	13.2	>10 *	>23	>16	8.2
ICI treatment at time of diagnosis ICI-PMR	Interrupted (4 weeks)	Continued	Continued	Continued	Continued	Continued

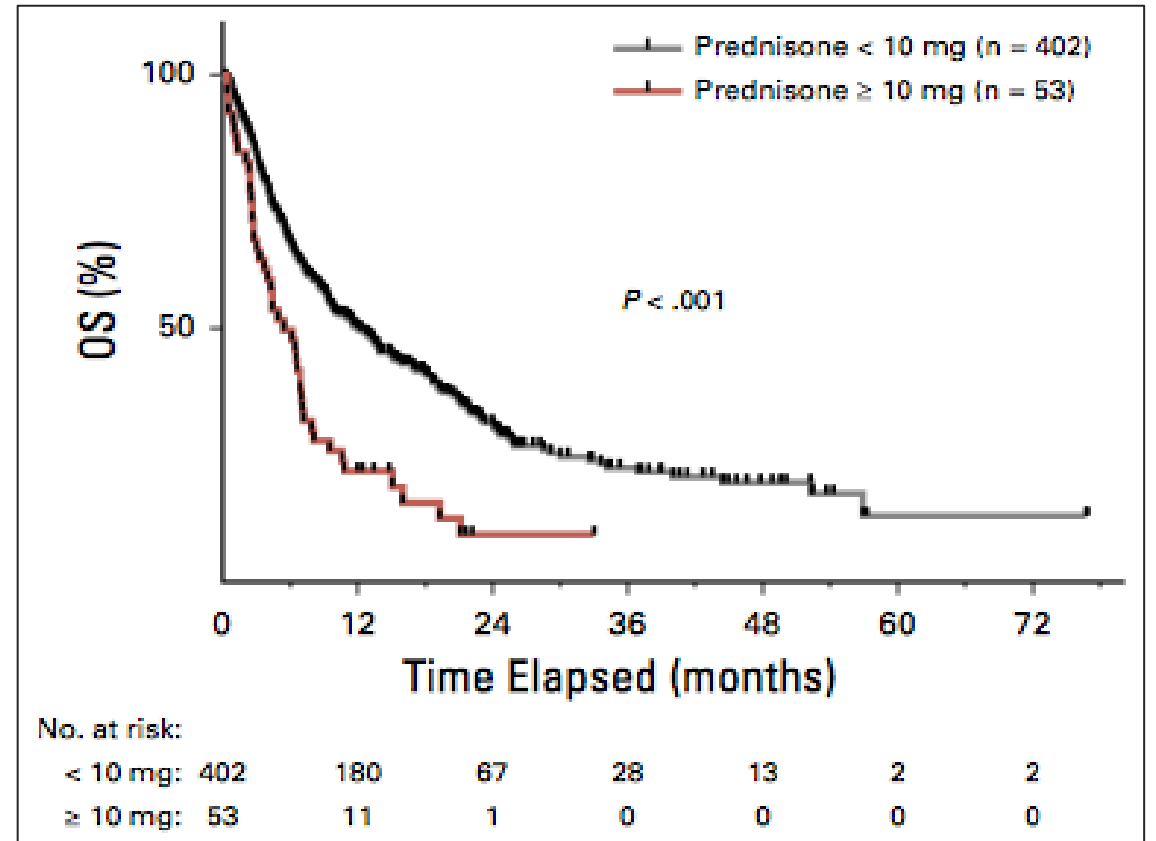
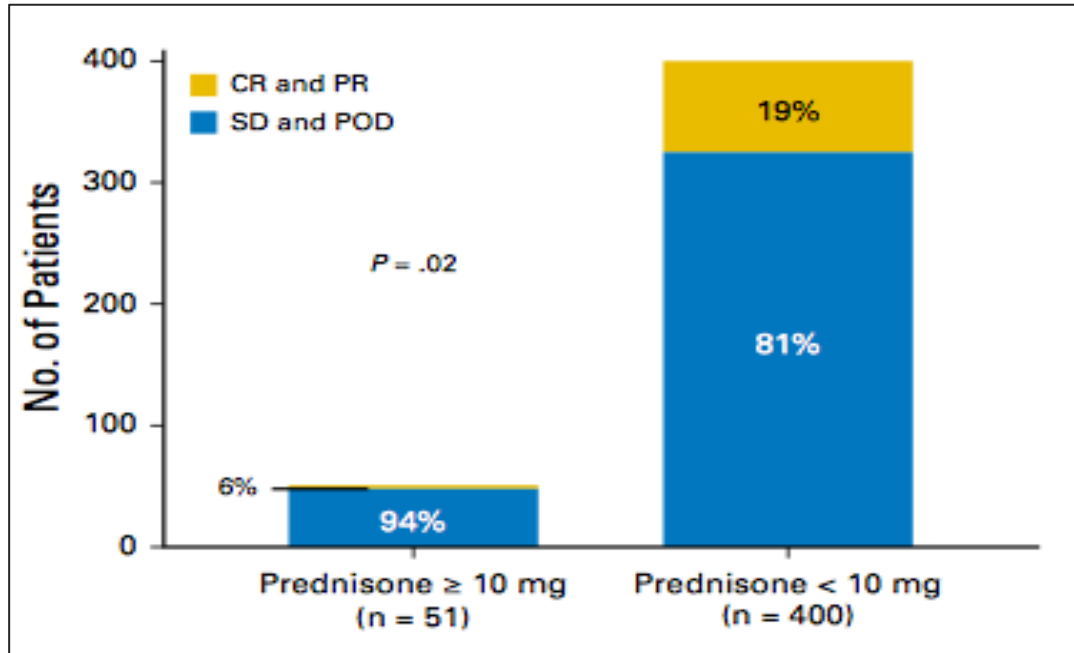
van der Geest K et al, ARD, 2020

# Impact de la corticothérapie pour gestion irAE - dose



Faje AT et al, Cancer, 2018

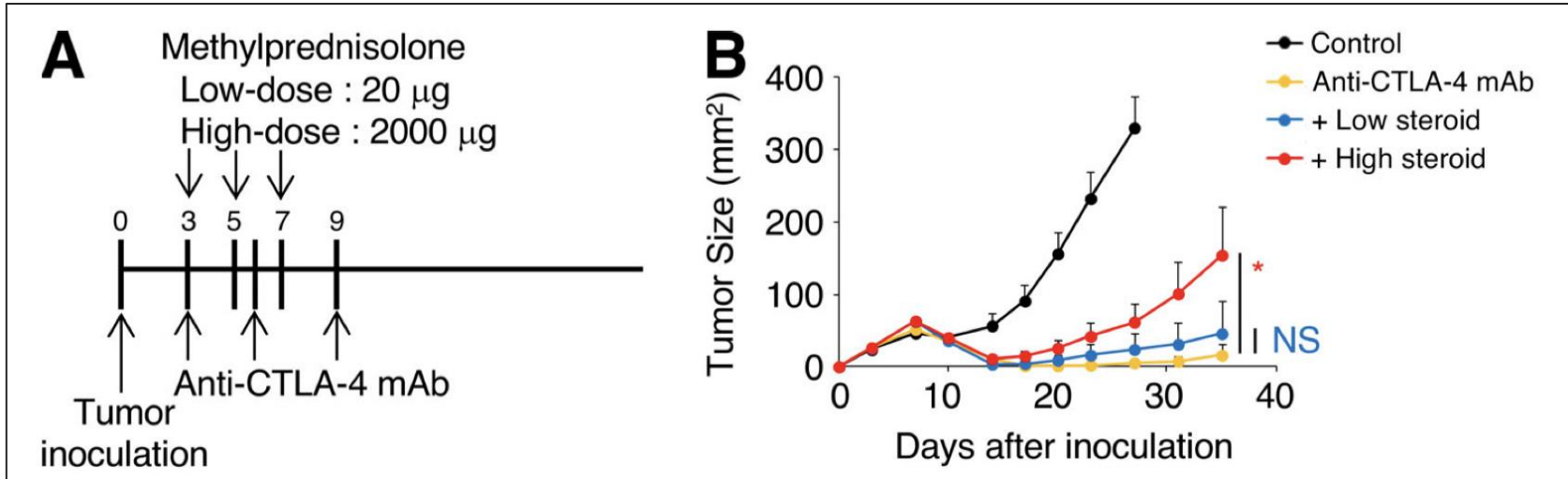
# Impact de la corticothérapie à l'introduction d'un ICI



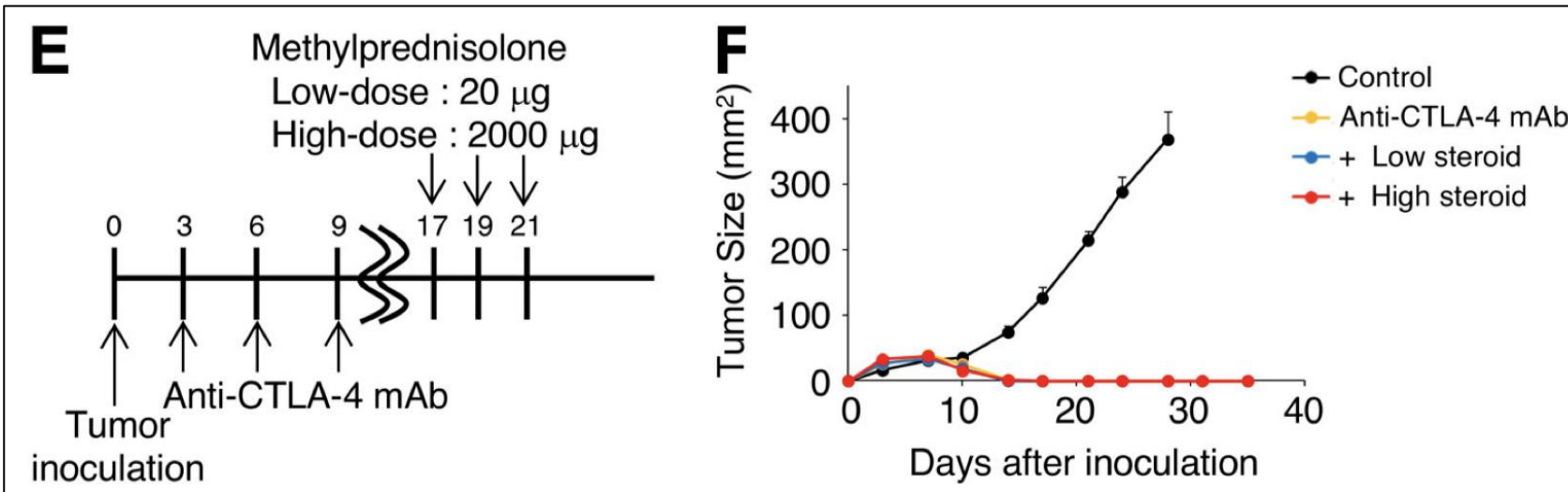
Arbour KC et al, J Clin Oncol, 2018



# Impact de la corticothérapie pour gestion irAE - timing



Concomitant



Plus  
tardivement

Tokunaga A et al, J Exp Med, 2019

# Donc notre Mr P., 45 ans

- A été mis sous 10mg/jour de prednisone avec une bonne évolution clinique (pas parfaite mais confortable)
- Essai d'une décroissance progressive par paliers de 2,5mg toutes les 3 semaines
- Si récurrence, repasser au palier supérieur le temps de l'ICI, éventuellement retenter une décroissance plus lente
- Si corticodépendance >10mg/jour, envisager DMARD (prochaine vignette clinique)



# Vignette clinique #2

- Mme V, 55 ans, mélanome métastatique, sous immunothérapie anti PD-1 depuis 5 mois avec une réponse partielle.
- Développe brutalement une polyarthrite touchant les 2 mains/poignets, épaules, genoux, avec CRP 80mg/l. Bilan immunologique négatif. Pas de signes extra-articulaires. Bilan radiographique normal.
- Améliorée par prednisone 20mg/jour mais récidive lors de la diminution.



# Comment je traite ?

- A. Arrêt de l'ICI
- B. Majoration prednisone (0,5-1 mg/kg)
- C. Introduction csDMARDs (MTX, HCQ, SLZ?)
- D. Introduction bDMARD (anti-TNF, anti IL-6R, autre?)
- E. Introduction tsDMARD (JAKi)



# Comment je traite ?

- Pas d'essai randomisé donc prise en charge optimale ?

Recommandation



OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors

Kostine M et al, ARD, 2020



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOTHÉRAPIE  
PRATIQUES  
10 ANS

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

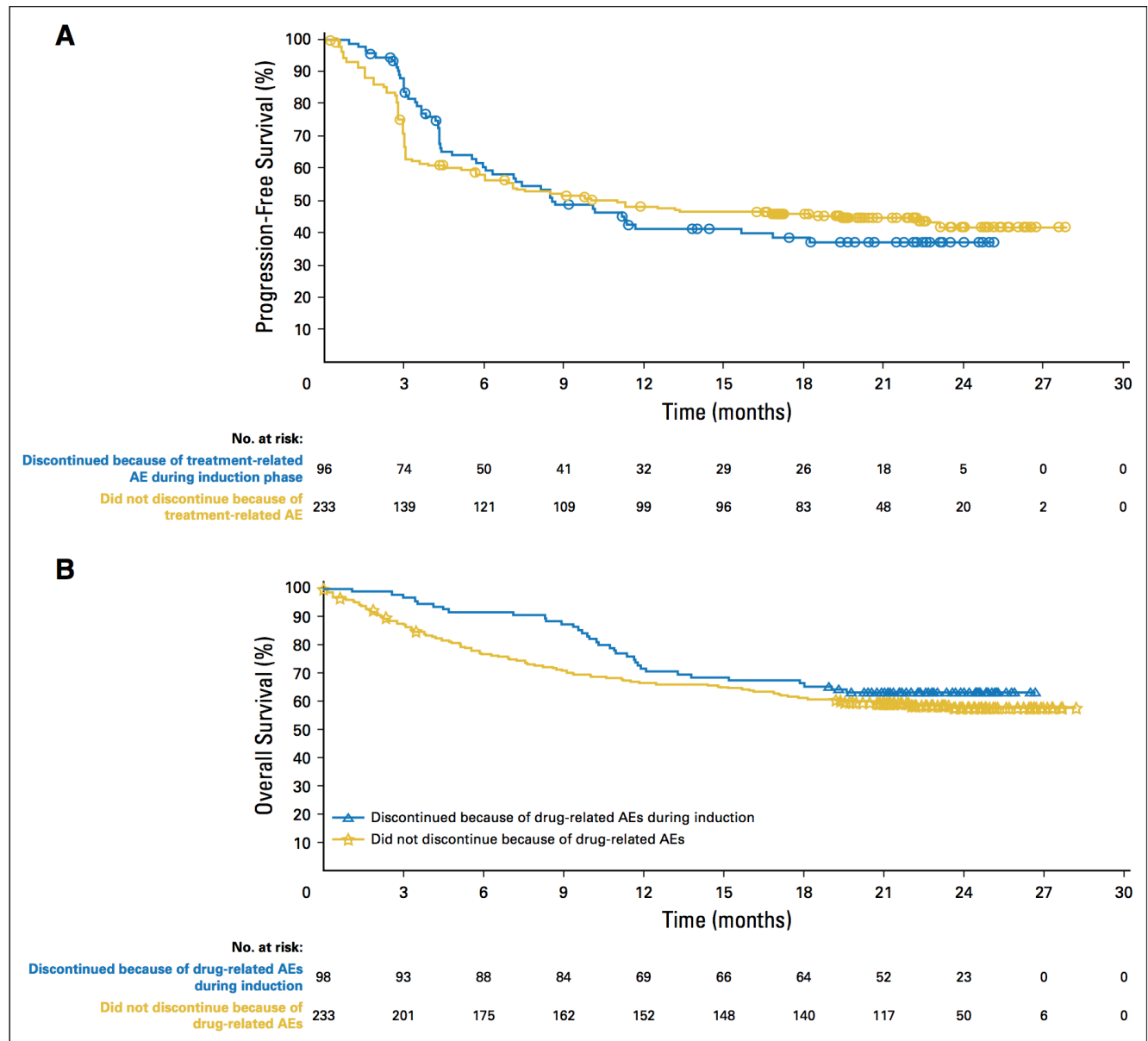
# Arrêt de l'ICI ?

Pour une toxicité sévère → oui

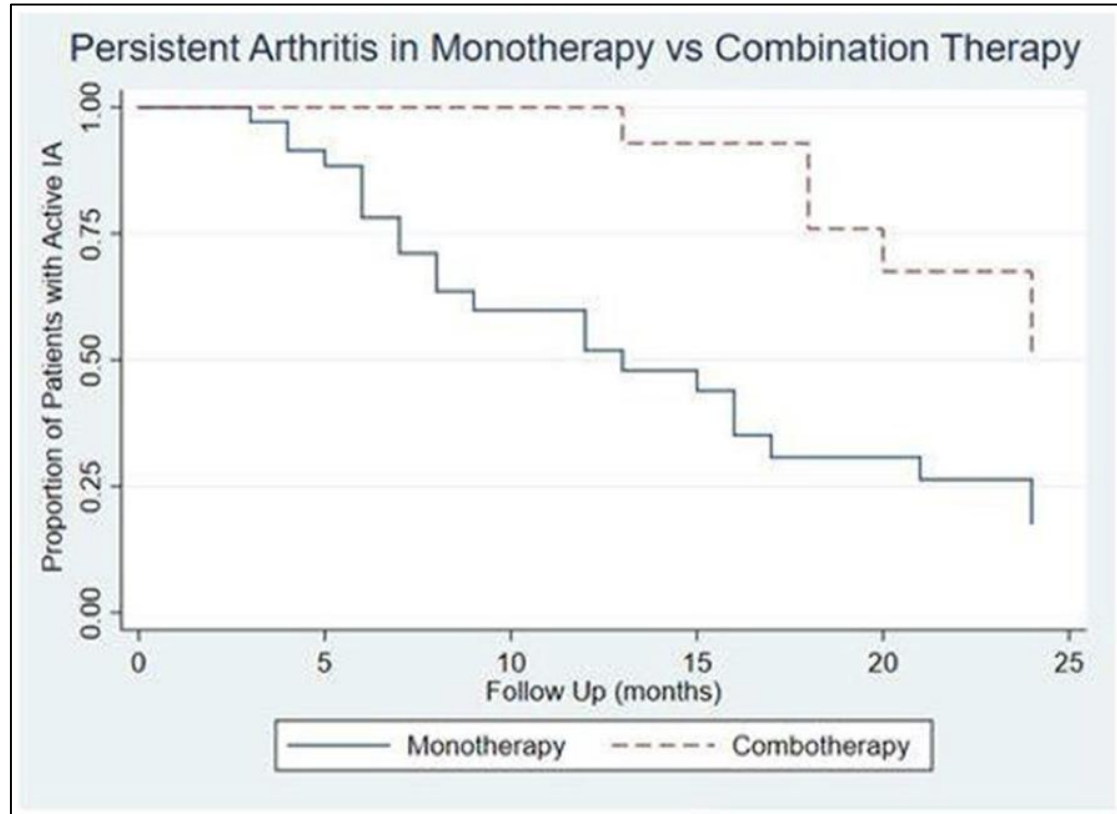
Pour une polyarthrite → ?  
Éventuellement suspendre 1-2 injections ? Mais poursuite++

Décision partagée avec oncologue et patient

Schadendorf D. J Clin Oncol. 2017



# Devenir à l'arrêt de l'ICI et selon traitement



**Table 5** Univariate analysis: IA treatment and follow-up tumour response (TR)

Medication exposure	# of patients	Worse TR*	OR	95% CI	P value
Systemic steroid alone	20	6	2.54	0.69 to 9.32	0.16
csDMARD	19	2	0.34	0.07 to 1.74	0.20
bDMARD	11	2	0.82	0.15 to 4.43	0.82
Any DMARD	24	4	0.65	0.17 to 2.47	0.53
NSAIDS alone	7	1	0.61	0.07 to 5.58	0.66

Braaten TJ et al., ARD, 2019

# Choix d'un csDMARDs ?

- Aucun n'a démontré sa supériorité – données rétrospectives ++

Patient	Therapy: 1=intra-articular GC, 2=systemic GC	Increase in disease activity after GC taper
1	1, 2, MTX	+ve
2	1	NA
3	2	-ve
4	1, 2, MTX	+ve
5	2, MTX	+ve
6	1, 2, MTX	+ve
7	2, MTX	+ve
8	1	NA
9	1	NA
10	NSAID	NA
11	1, 2, MTX, SSZ	+ve
12	NSAID	NA
13	1, 2	-ve
14	2	NA

Leipe J et al., RMD Open, 2018

**High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis**

## Rheumatology key message

- Sulfasalazine use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis may be associated with more frequent hypersensitivity reactions.

Ford M et al., Rheumatology, 2018





# Choix d'un csDMARDs ?

- Aucun n'a démontré sa supériorité

## Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor–induced inflammatory arthritis

Janet Roberts<sup>1</sup>  • Michael Smylie<sup>2</sup> • John Walker<sup>2</sup> • Naveen S. Basappa<sup>2</sup> • Quincy Chu<sup>2</sup> • Michael Kolinsky<sup>2</sup> • Christopher Lyddell<sup>3</sup> • Carrie Ye<sup>3</sup>

11 patients avec ICI-IA  
HCQ + GC  
1 ajout MTX  
Aucun bDMARD

Roberts J et al., Clin. Rheumatol., 2019



# Choix d'un csDMARDs ?

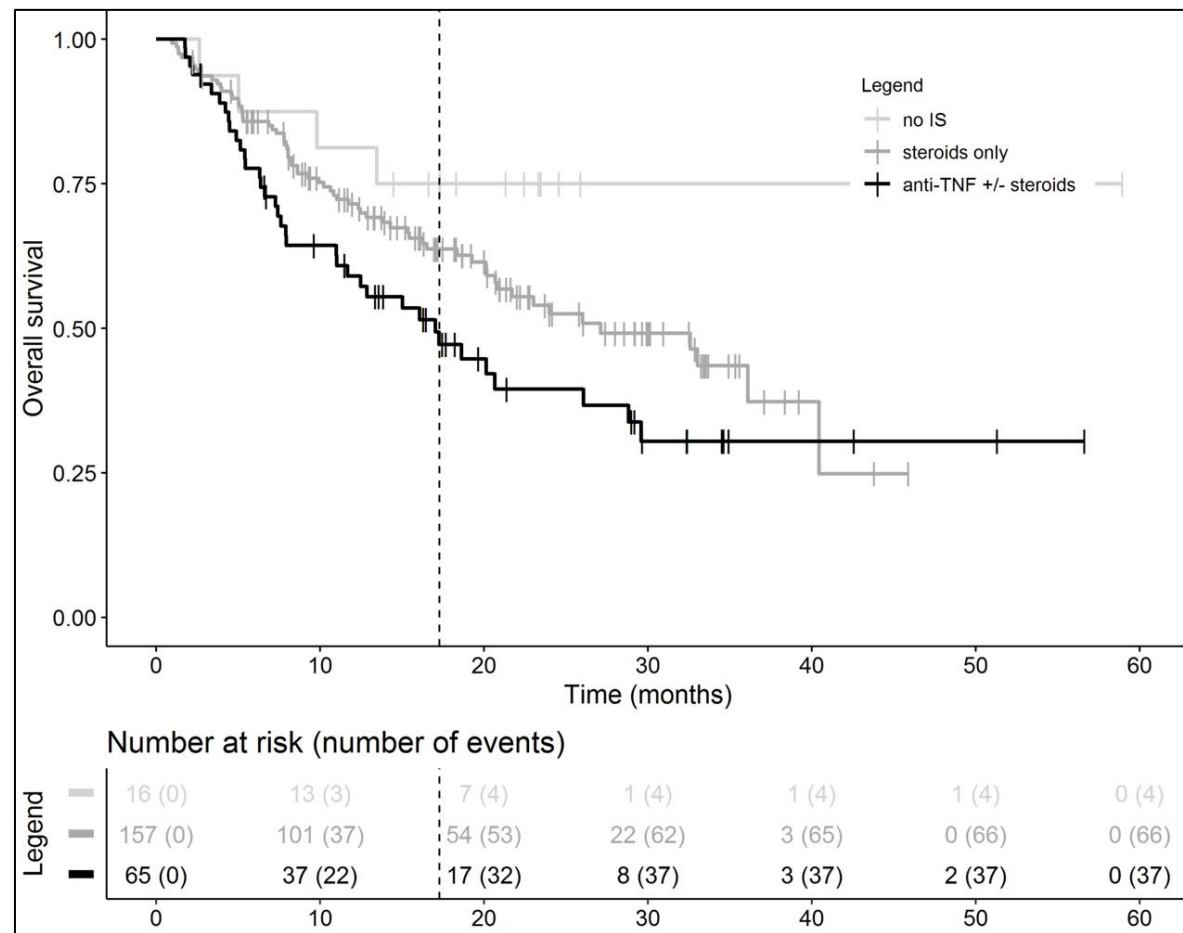
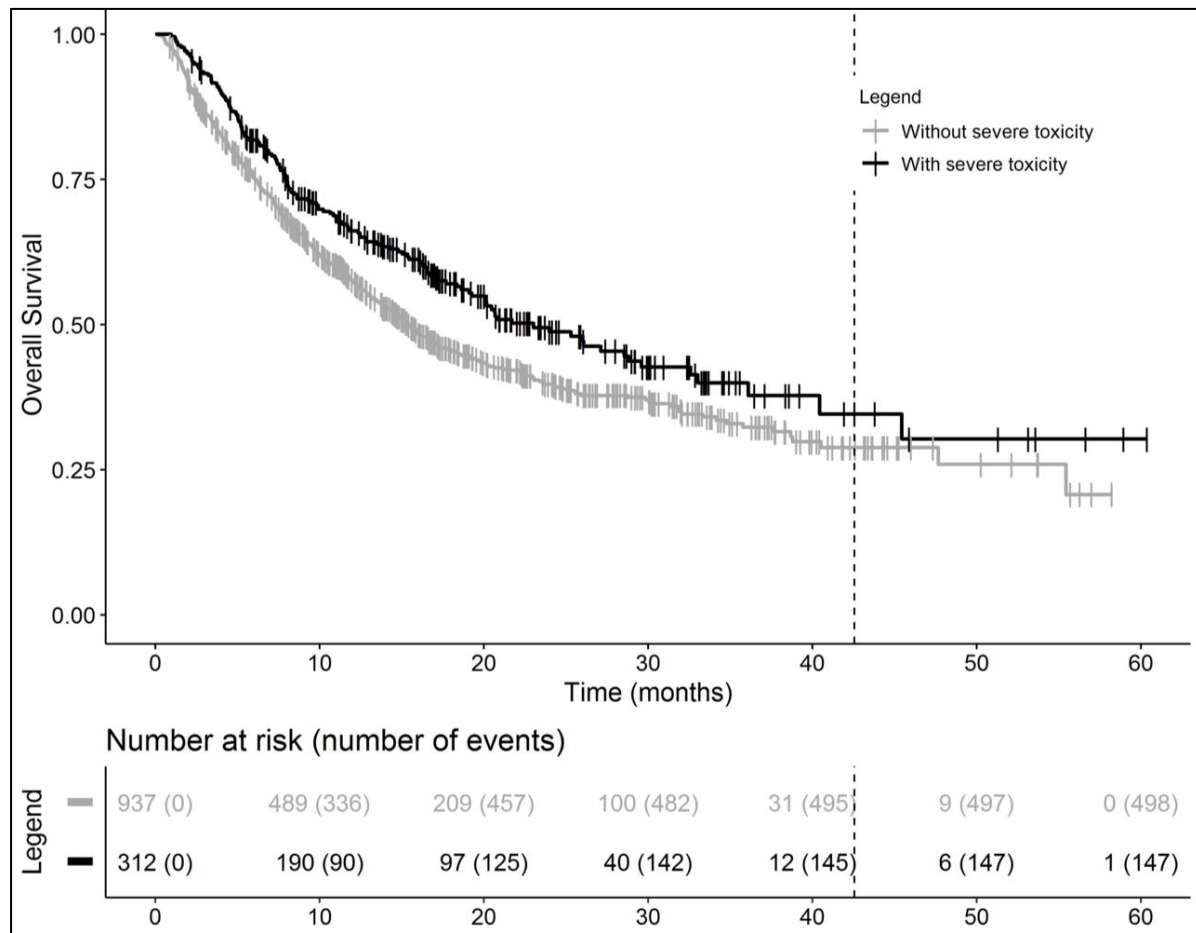
**Table 1** Demographic features, cancer types, immunotherapy and rheumatic immune-related adverse events (irAEs)

Patient	Age	Sex	Malignancy	Immunotherapy	irAE	Serology	Time to onset (weeks)	Treatment	Improvement	Immunotherapy held for irAE
1	74	F	NSCL	Nivolumab	Arthritis	ANA 1:160 Anti-dsDNA 77	7.3	Prednisone 40 mg	Significant	Y
2	49	F	Melanoma	Ipilimumab Pembrolizumab	Arthritis		52.7	Prednisone 20 mg HCQ	Moderate	Y
3	42	F	RCC	Ipilimumab/ nivolumab	Arthritis		3	Prednisone Infliximab, MTX Etanercept	Moderate	N
4	57	M	RCC	Ipilimumab/ nivolumab	Arthritis	RF 214	48.4	Prednisone MTX Etanercept Adalimumab	Significant	N
5	59	F	Melanoma	Ipilimumab/ nivolumab	Arthritis		21.7	Prednisone 60 mg	Minimal	N
6	81	M	Melanoma	Ipilimumab/ nivolumab	Arthritis	ANA 1.5	13.1	Prednisone 15 mg	Moderate	Y
7	57	F	Melanoma	Ipilimumab/ nivolumab	Arthritis	ANA 1:320	6.7	Prednisone 30 mg	Significant	Y

Calabrese C et al., RMD Open, 2017

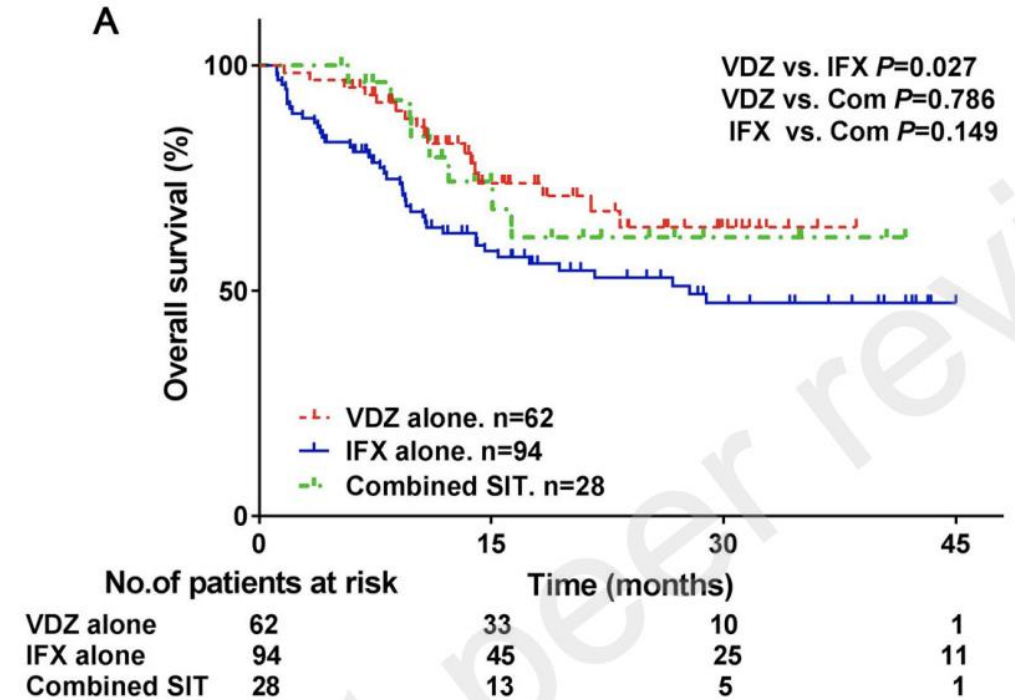
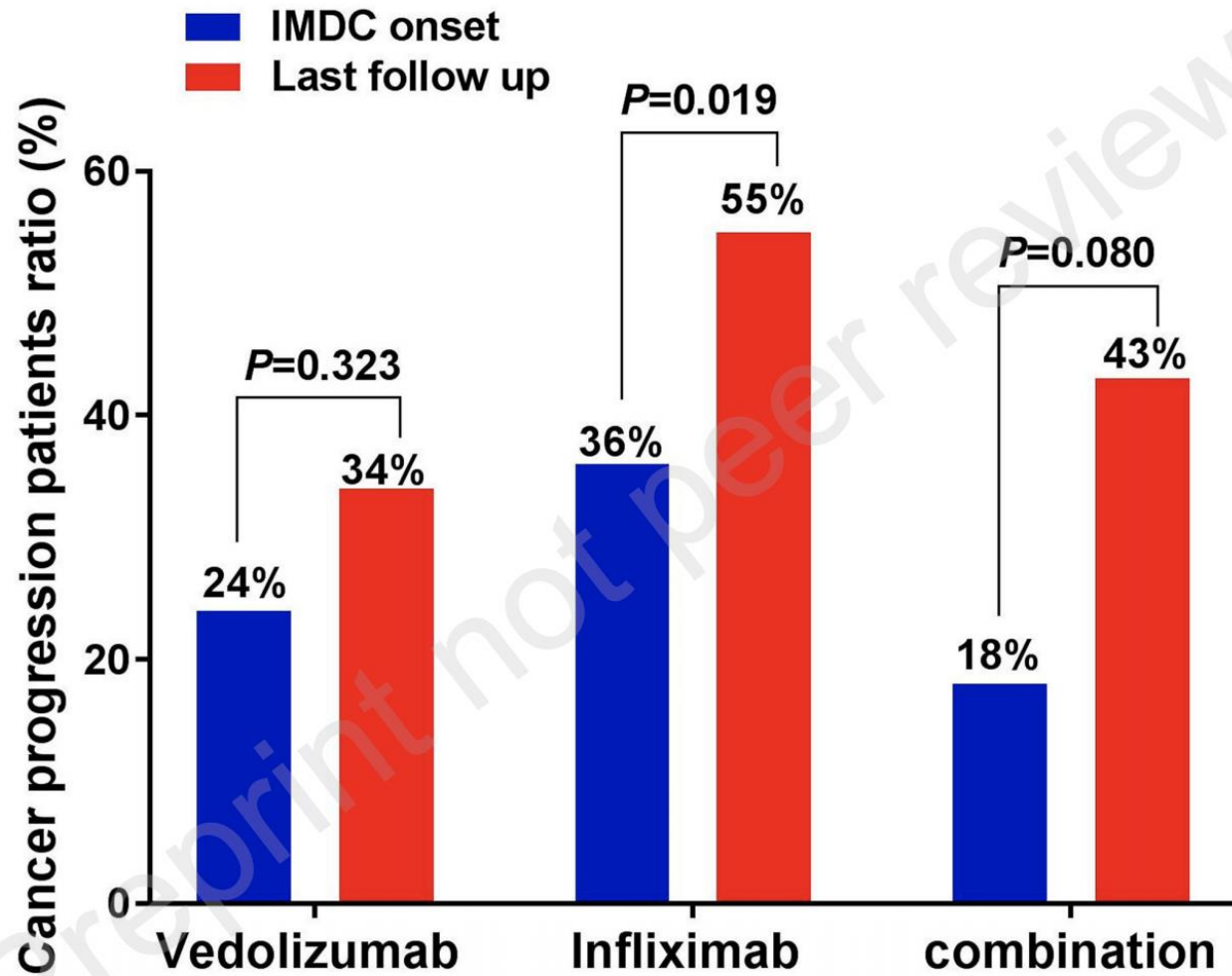


# Traitement anti-TNF $\alpha$ pour gestion irAE



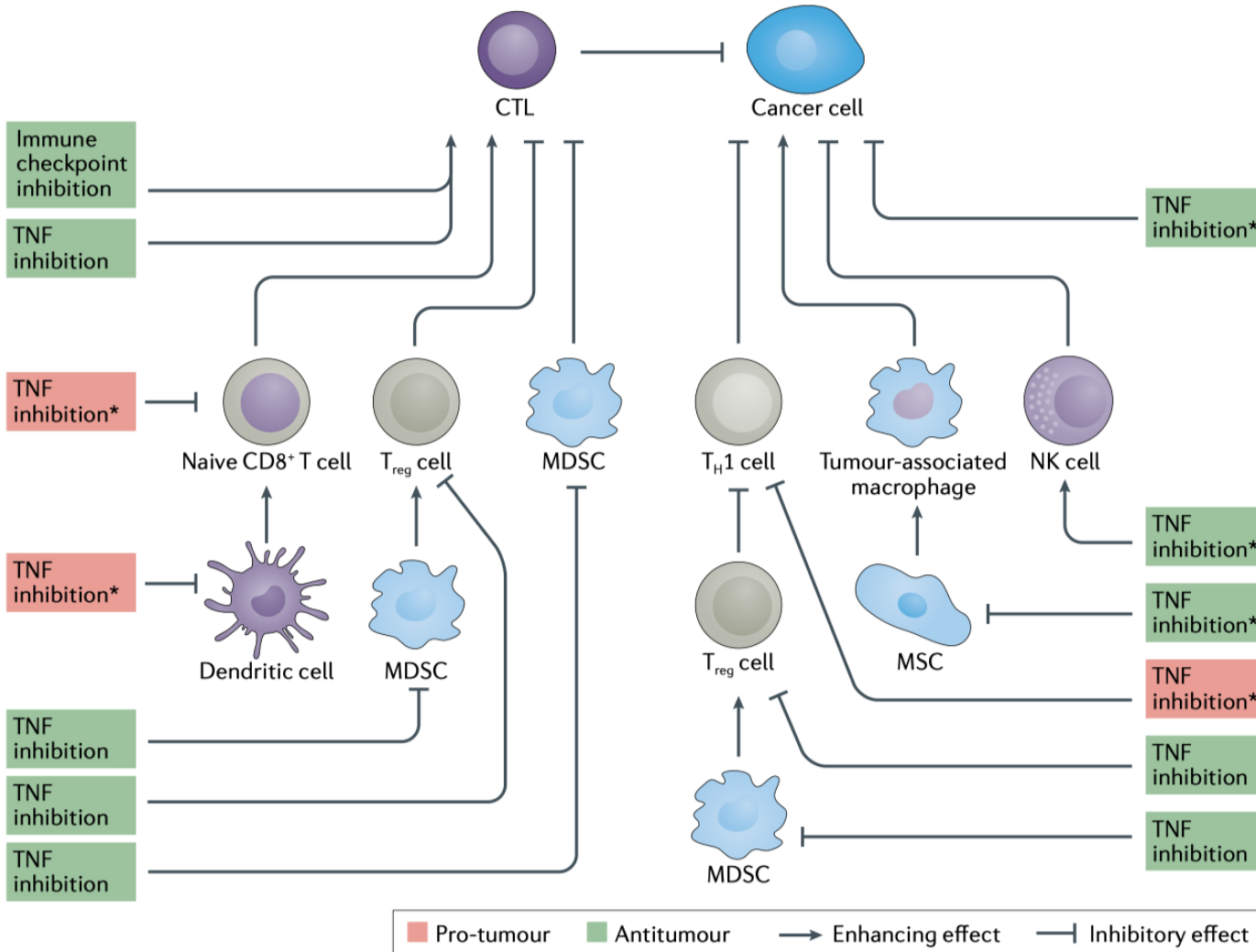
Verheijden RJ et al., Clin. Cancer Res., 2020

# Traitement anti-TNF $\alpha$ pour gestion irAE



Zou F et al., preprint The Lancet, 2021

# Traitement anti-TNF $\alpha$ et cancer



## Box 1 | TNF in cancer and inflammatory disease

### Pro-cancer effects

- Induces tumour angiogenesis<sup>40</sup>
- Promotes cancer cell survival and proliferation<sup>137</sup>
- Helps cancer cells to evade immune surveillance<sup>146,148</sup>

### Anticancer effects

- Induces haemorrhagic tumour necrosis via a pro-coagulant effect<sup>32</sup>, by inducing endothelial cell death<sup>33</sup>
- Membrane-bound TNF has direct cytotoxic activity against cancer cells<sup>37</sup>

### Pro-inflammatory effects

- Upregulates endothelial cell expression of leukocyte adhesion molecules<sup>53</sup>
- Induces synovial fibroblast production of IL-6, IL-8 and prostaglandin<sup>61</sup>
- Induces a pro-inflammatory macrophage phenotype<sup>65</sup>

### Anti-inflammatory effects

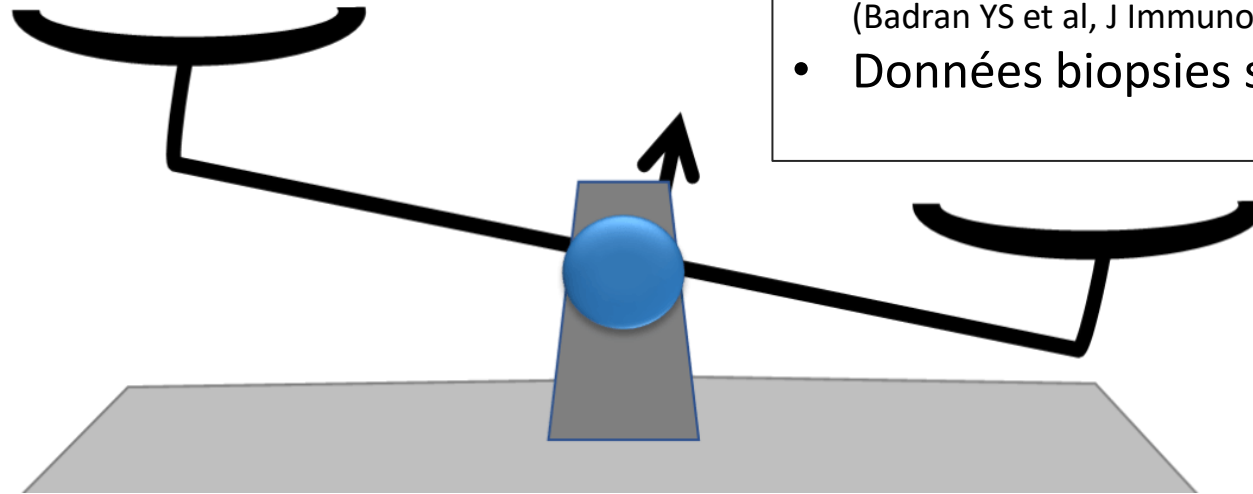
- Ameliorates T cell-driven experimental autoimmune encephalomyelitis<sup>55</sup>
- Promotes regulatory T cell suppressive function<sup>66</sup>
- Chronic TNF attenuates T cell response to antigen stimulation<sup>58</sup>

Chen AY et al., Nature Rev Rheumatol, 2021

# Les anti-TNF $\alpha$

- Délétion de certains gènes voie TNF impliquée dans mécanisme d'échappement tumoral (Kearney JC, Sci Immunol, 2018)
- Cohorte néerlandaise récente (Verheijden R et al, Clin Can Res, 2020)
- Données vedolizumab vs infliximab dans colites immuno-médiées (Zou F et al., preprint, 2021)

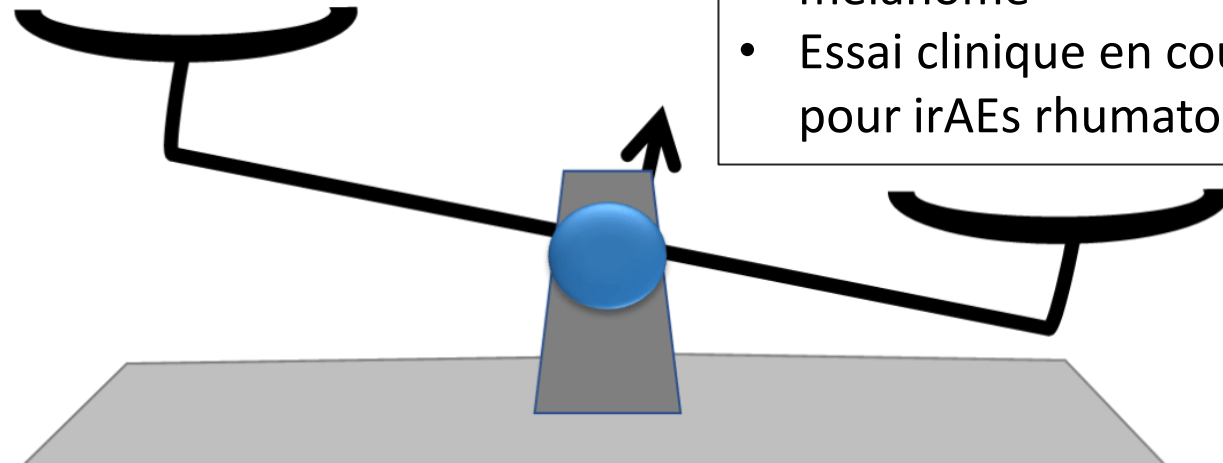
- Le 1<sup>er</sup> utilisé (colites++)
- Effet synergique in vitro et in vivo (Bertrand F et al, Nat Commun, 2017 ; Draghi A, Int. J. Cancer, 2018)
- Essai TIMICEL (Montfort A et al, Clin Cancer Res, 2020)
- Combinaison anti TNF + ICI dans colites (Badran YS et al, J Immunother Cancer, 2019)
- Données biopsies synoviales



# Anti IL-6R


- Risque de perforation digestive
- Manque de données de cohorte

- Implication dans tumorigenèse (Grivennikov S et al, Cancer Cell, 2009 ; Lesina M et al, Cancer Cell, 2011)
- Taux élevé d'IL6 = facteur mauvais pronostic mélanome double immunothérapie (Weber JS et al, JCO, 2019)
- Plusieurs case reports/series (Kim ST et al, ARD, 2017 ; Stroud CR, J Oncol Pharm Pract, 2019)
- NCT03999749 : TCZ + double immunothérapie dans le mélanome
- Essai clinique en cours / projets pour irAEs rhumato



# Autre ?

## First use of tofacitinib to treat an immune checkpoint inhibitor-induced arthritis

Kieran Murray ,<sup>1</sup> Achilles Floudas,<sup>1,2</sup> Ciara Murray,<sup>3</sup> Aurelie Fabre,<sup>3</sup> John Crown,<sup>3</sup> Ursula Fearon,<sup>1,2</sup> Douglas Veale<sup>1,3</sup>

## Effectiveness of Rituximab in treating Immune Checkpoint Inhibitor-Induced immune-related Adverse Events: Results of a Systematic Review

S.N. Deftereos, D. Georgonikou





# Comment je traite ?

- A. Arrêt de l'ICI
- B. Majoration prednisone (0,5-1 mg/kg)
- C. Introduction csDMARDs (MTX, HCQ, SLZ?)**
- D. Introduction bDMARD (anti-TNF, anti IL-6R, autre?)
- E. Introduction tsDMARD (JAKi)

## Et si échec anti IL-6R

5.	csDMARD should be considered in patients with insufficient response to acceptable dose of glucocorticoids or requiring glucocorticoid-sparing.	4	C	9 (1.2)
6.	For patients experiencing severe immune-related rheumatic and systemic immune-related adverse events or with insufficient response to csDMARD, bDMARD may be considered, with TNF or IL-6 inhibitors being the preferred options for inflammatory arthritis.	4	C	8.8 (1.2)



# Vignette clinique #3

- Mr D, 72 ans
- Suivi pour un psoriasis : UVB thérapie, puis MTX (échappement secondaire et cytolyse), etanercept en Mai 2016
- Juin 2020 : mélanome mollet gauche, exérèse-ganglion sentinelle négatif, TDM TAP négatif, surveillance – Arrêt de l'etanercept
- Septembre 2020 : rechute psoriasis + douleurs inflammatoires + liquide inflammatoire genou droit → reprise du MTX, optimisé à 25mg/semaine puis 20mg/semaine pour meilleure tolérance
- Septembre 2021 : progression métastatique mélanome (ganglionnaire) sur TDM TAP. Immunothérapie envisagée



# Comment je traite ?

- A. Contre-indication à l'immunothérapie
- B. Immunothérapie possible mais seulement anti PD-1 (pas de double immuno)
- C. Poursuite du MTX
- D. Diminution et si possible arrêt du MTX
- E. Petite corticothérapie préventive (<10mg/jour)
- F. Reprise de l'etanercept en association à l'ICI



# Comment je traite ?

- A. Contre-indication à l'immunothérapie
- B. Immunothérapie possible mais seulement anti PD-1 (pas de double immuno)  
→ **Le mieux pour le patient, l'informer du risque de poussée**
- C. Poursuite du MTX
- D. Diminution et si possible arrêt du MTX
- E. Petite corticothérapie préventive (<10mg/jour)
- F. Reprise de l'etanercept en association à l'ICI

Patients exclus des essais cliniques princeps

MAIS

Études de vraie vie +++



# ICI et maladie rhumatologique pré-existante

Preexisting Autoimmune Disease	CPI Used	Patients, <i>n</i>	Active Preexisting Autoimmune Disease/Reported Cases, <i>n/N</i>	Receiving Treatment for Autoimmune Disease/Reported Cases, <i>n/N</i>	Adverse Events, <i>n</i>		
					Any	Exacerbation of Autoimmune Disease	De Novo irAE
All patients	-	123	49/106	44/101	92	61	42
Psoriatic arthritis and/or psoriasis <i>7/28 patients avec PsA</i>	Ipilimumab	4	4/4	2/4	3	1	3
	Nivolumab or pembrolizumab	23	3/20	2/21	21	20	4
	Atezolizumab	1	0/1	0/1	1	1	0
	All	28	7/25	4/26	25	22	7
Rheumatoid arthritis	Ipilimumab	15	13/15	5/7	13	9	7
	Nivolumab or pembrolizumab	5	2/4	3/3	2	1	1
	All	20	15/19	8/10	15	10	8

Abdel-Wahab N et al., Ann Intern Med, 2018

# ICI et maladie rhumatologique pré-existante

Maladie auto-immune	n	Poussée
Polyarthrite rhumatoïde	86	47 (55%)
Pseudo-polyarthrite rhizomélique	25	16 (64%)
Sarcoïdose	15	3 (20%)
Spondyloarthrite	13	4 (31%)
Lupus	13	4 (31%)
Rhumatisme psoriasique	8	4 (50%)
Sclérodémie	8	2 (25%)
Gougerot-Sjogren	7	3 (43%)
Arthrite inclassée	4	0
Myosite/dermatomyosite	2	1 (50%)
Périartérite noueuse	1	0
Vascularite ANCA	5	0
Horton	1	1 (100%)
Behçet	1	0

D'après Kostine M et al., ARD, 2021



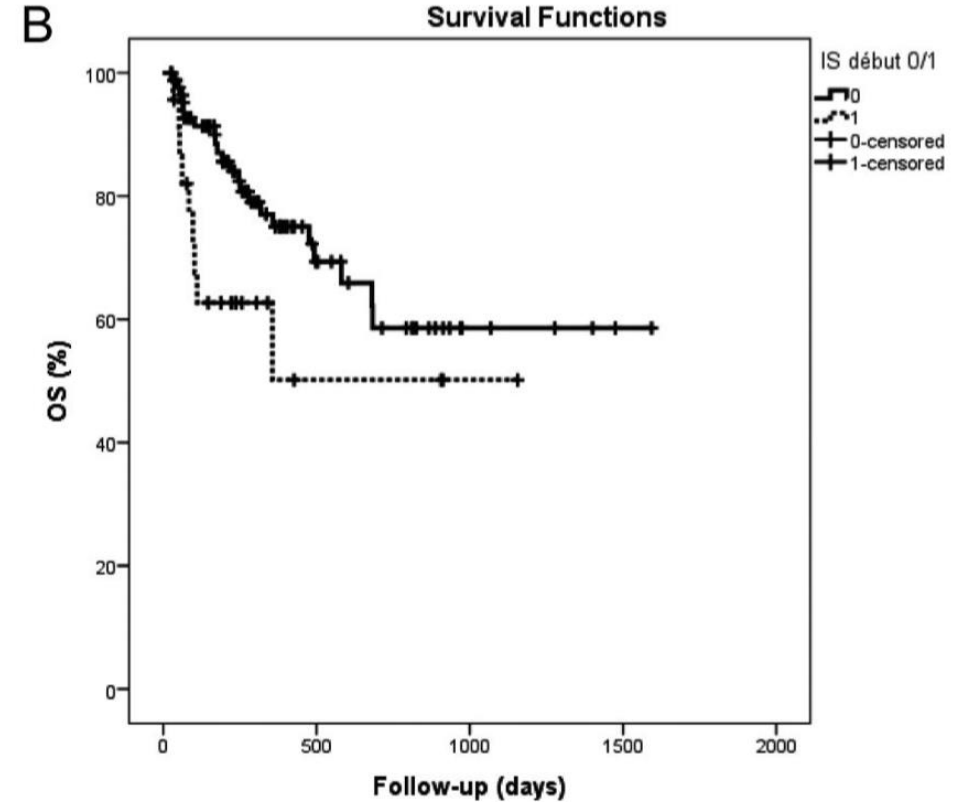
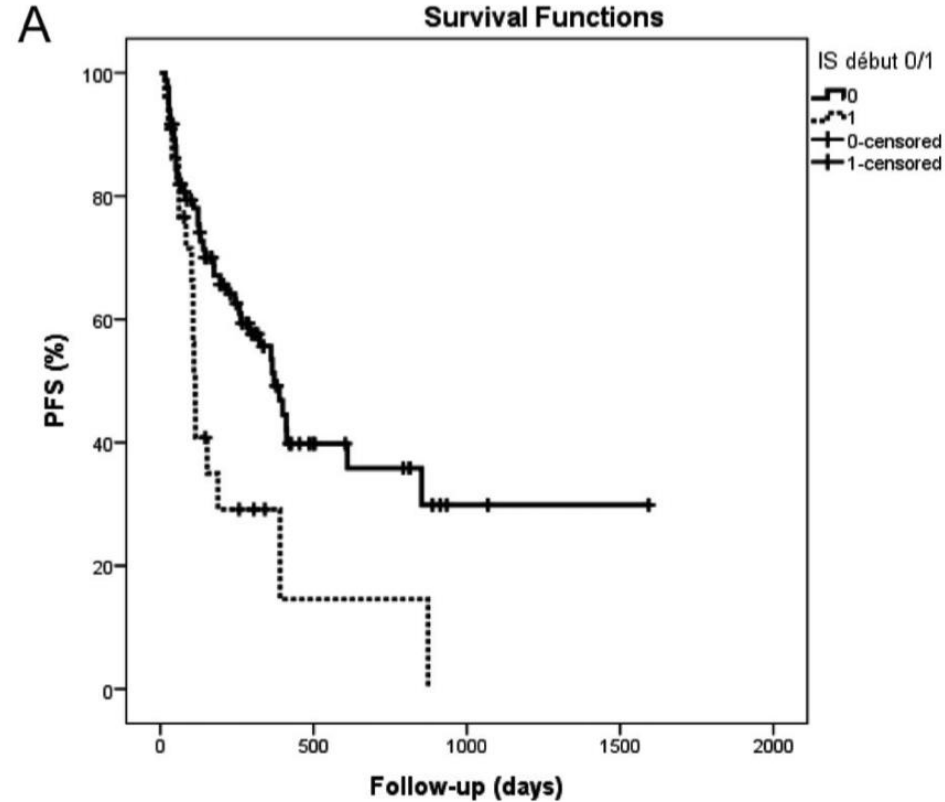
# Comment je traite ?

- A. Contre-indication à l'immunothérapie
- B. Immunothérapie possible mais seulement anti PD-1 (pas de double immuno)
- C. Poursuite du MTX
- D. Diminution et si possible arrêt du MTX
- **Je ne sais pas, mais des éléments de réflexion...**
- E. Petite corticothérapie préventive (<10mg/jour)
- F. Reprise de l'etanercept en association à l'ICI



# Impact d'un traitement immunosuppresseur

112 patients avec maladie auto-immune préexistante



Tison A et al., Arthritis & Rheumatol, 2019



# Impact d'un traitement immunosuppresseur

Variable	Patients, <i>n</i>	Adverse Event, <i>n</i> (%)*		
		Any	Exacerbation of Autoimmune Disease	De Novo irAE
<b>Receiving immunosuppressive therapy for autoimmune disease at start of CPI therapy</b>				
Yes	27	18 (67)	13 (48)	5 (19)
No	74	55 (74)	37 (50)	25 (34)

Abdel-Wahab N et al., Ann Intern Med, 2018



# Impact d'un traitement immunosuppresseur

Characteristics	Complete response (n=6)	Partial response (n=10)	Stable response (n=1)	Complete, partial or stable response (n=17)	Progression (n=11)	Missing outcome (n=2)
<b>Systemic therapies at ICI initiation</b>						
None	4	6	0	10	2	1
Any	2	4	1	7 (41%)	9 (82%)	1
Dexamethasone (not for PAID)		1		1	1	
Methotrexate		1		1	1	
Methotrexate/HCQ					2	
Methotrexate/HCQ/SSZ	1			1		
HCQ		2	1	3		
HCQ/SSZ					1	
5-aminosalicylic acid	1			1	1	1
Apremilast					1	

Poussée malgré traitement immunosuppresseur, plus fréquente et sévère si traitement IS important avant ICI

Hoa S et al., Cancer Immunol Immunother, 2021

# Comment je traite ?

- A. Contre-indication à l'immunothérapie
- B. Immunothérapie possible mais seulement anti PD-1 (pas de double immuno)
- C. Poursuite du MTX
- D. Diminution et si possible arrêt du MTX
- E. Petite corticothérapie préventive (<10mg/jour)
- F. Reprise de l'etanercept en association à l'ICI

→ **NON**



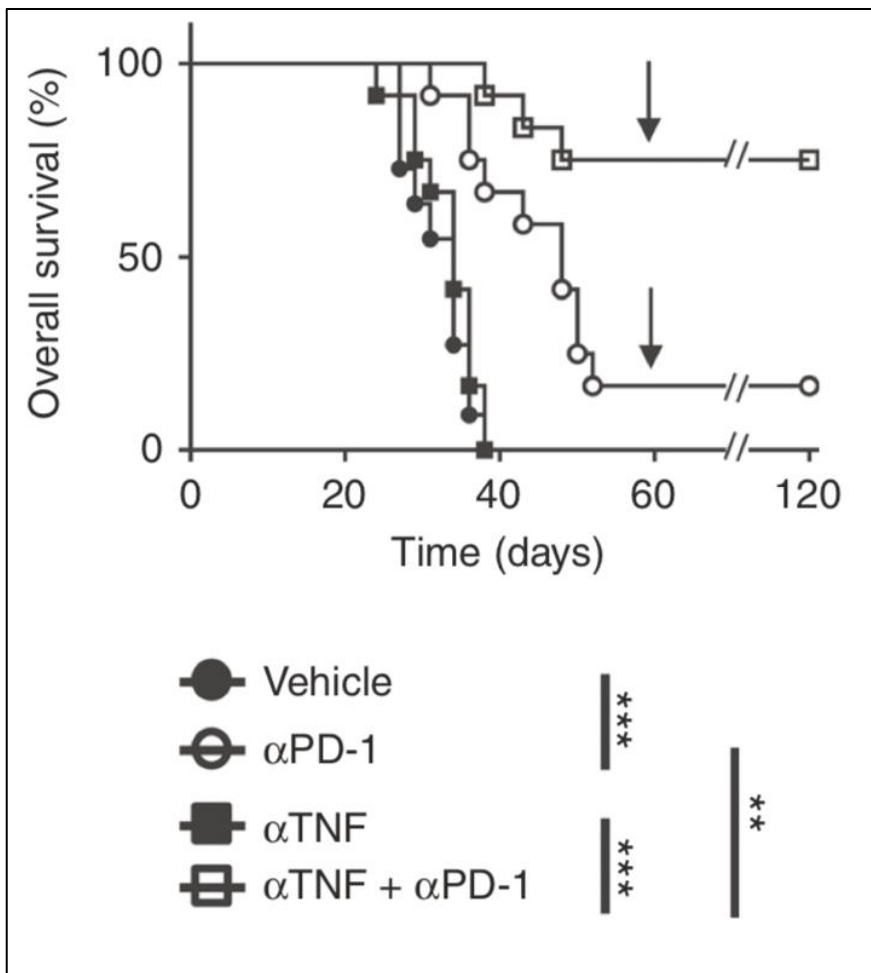
# Corticothérapie préventive ?

Possible réassurance du médecin MAIS

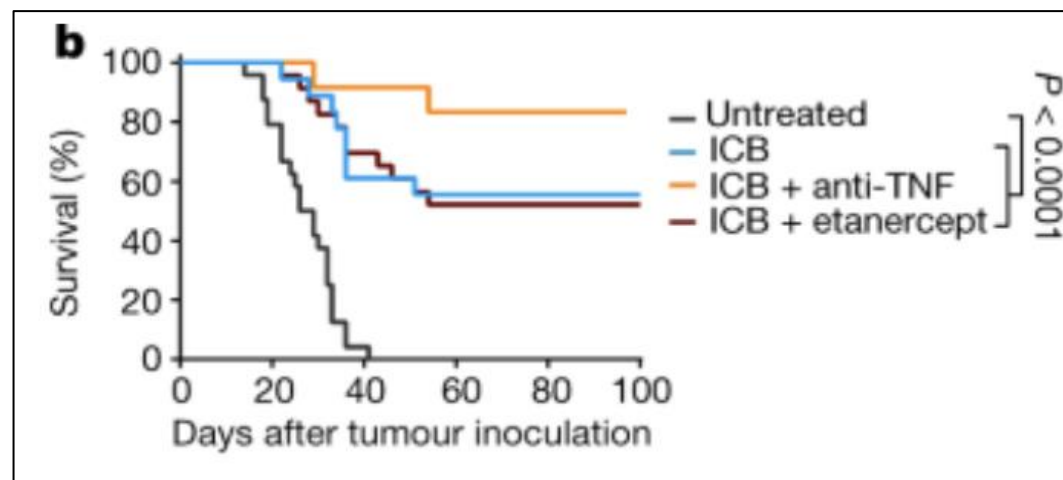
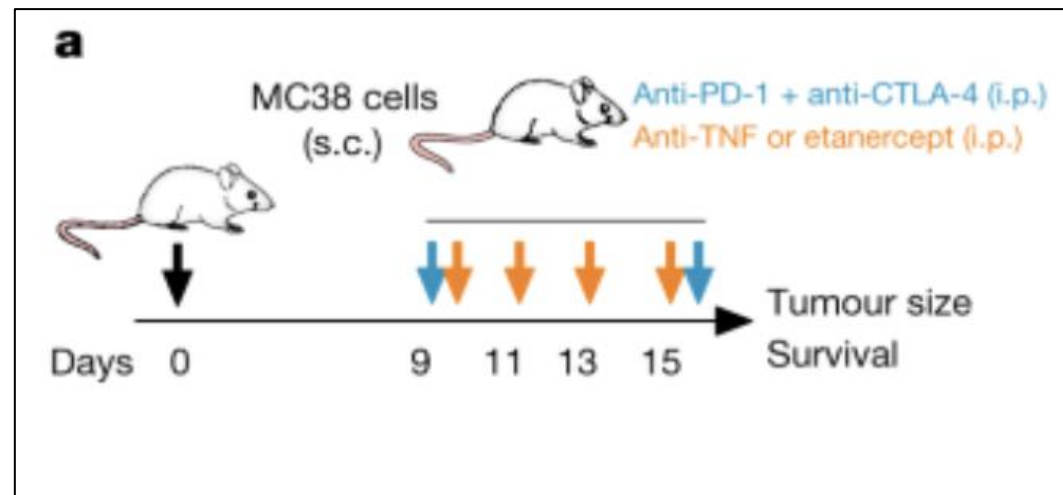
- Aucune donnée dans la littérature en ce sens actuellement
- Essai randomisé Budésonide pour prévention colite : négatif
- Impact délétère d'une corticothérapie à partir de 10mg/jour, quid d'une plus petite dose ?



# Association anti-TNF $\alpha$ -ICI ? Données oncologiques



Bertrand A et al., Nat Commun, 2017

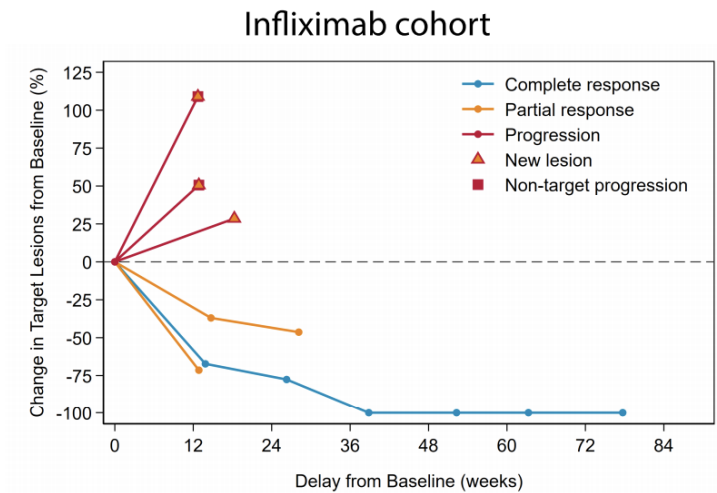
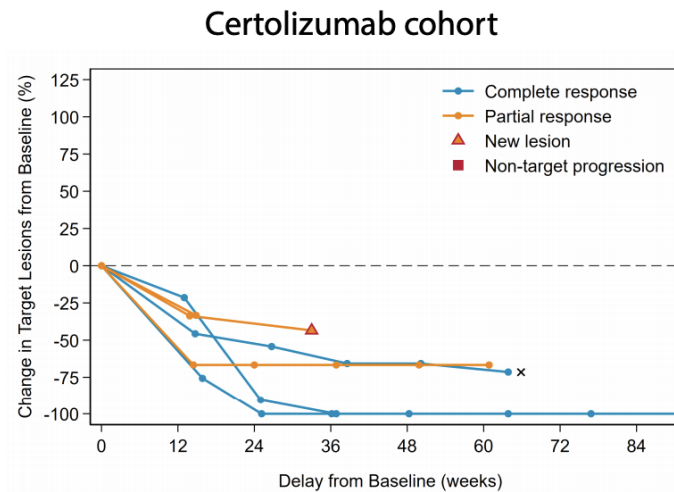
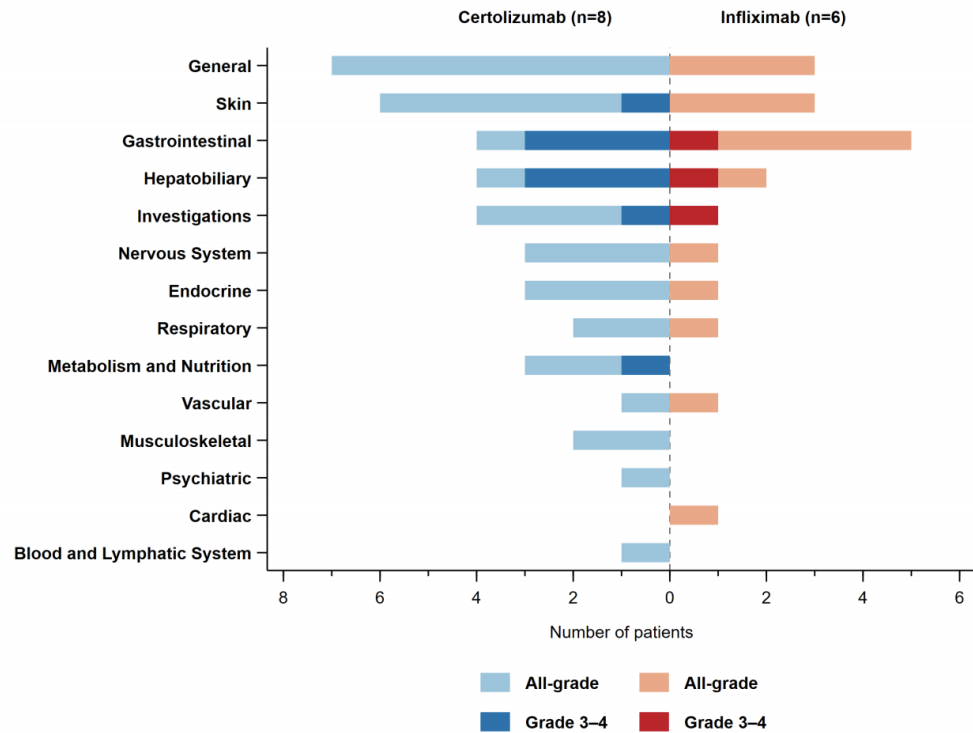


Perez-Ruiz E et al., Nature, 2019

# Association anti-TNF $\alpha$ -ICI ? Données oncologiques

Clinical Trials: Immunotherapy

## Combining Nivolumab and Ipilimumab with Infliximab or Certolizumab in Patients with Advanced Melanoma: First Results of a Phase Ib Clinical Trial



Monfort A et al., Clin Cancer Res, 2020

# Autre stratégie découplante: anti IL-6R

NIH U.S. National Library of Medicine

*ClinicalTrials.gov*

**A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03999749

→ TCZ IV 4mg/kg toutes les 6 semaines pour un total de 5 administrations

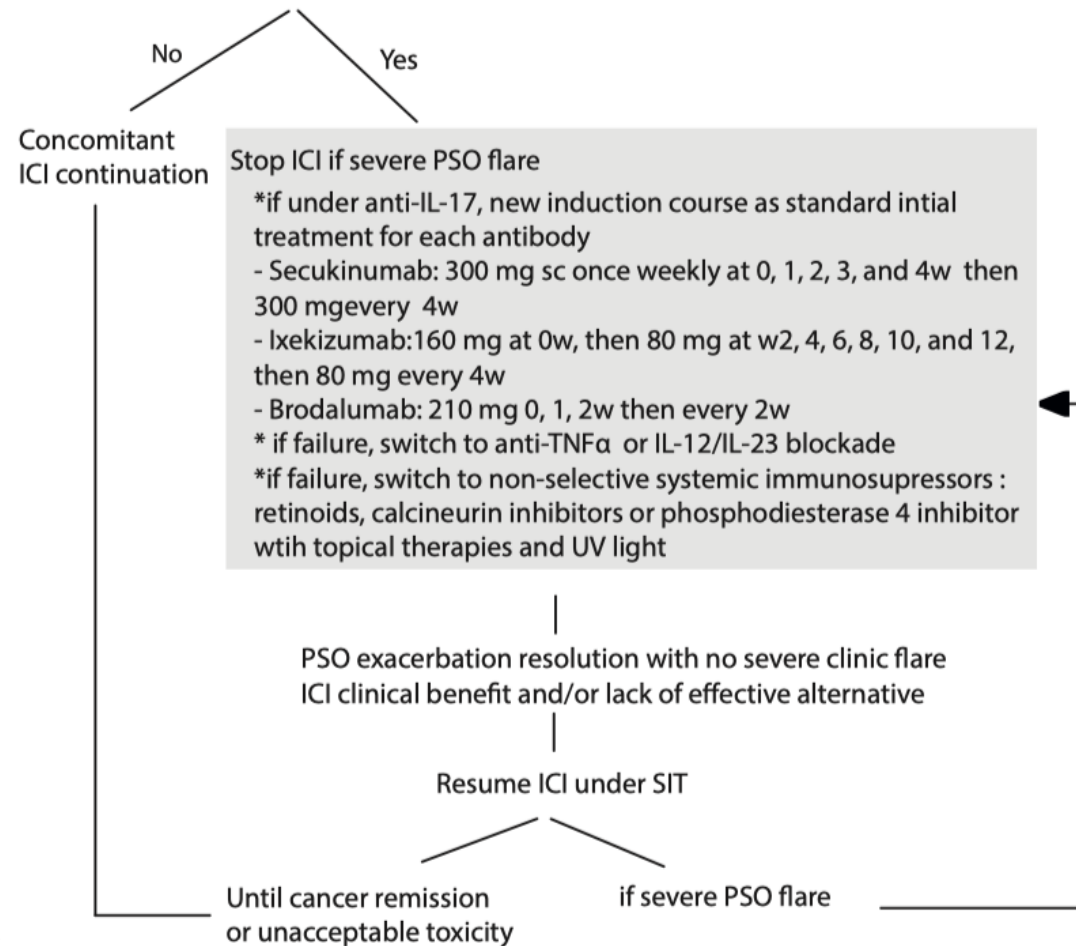
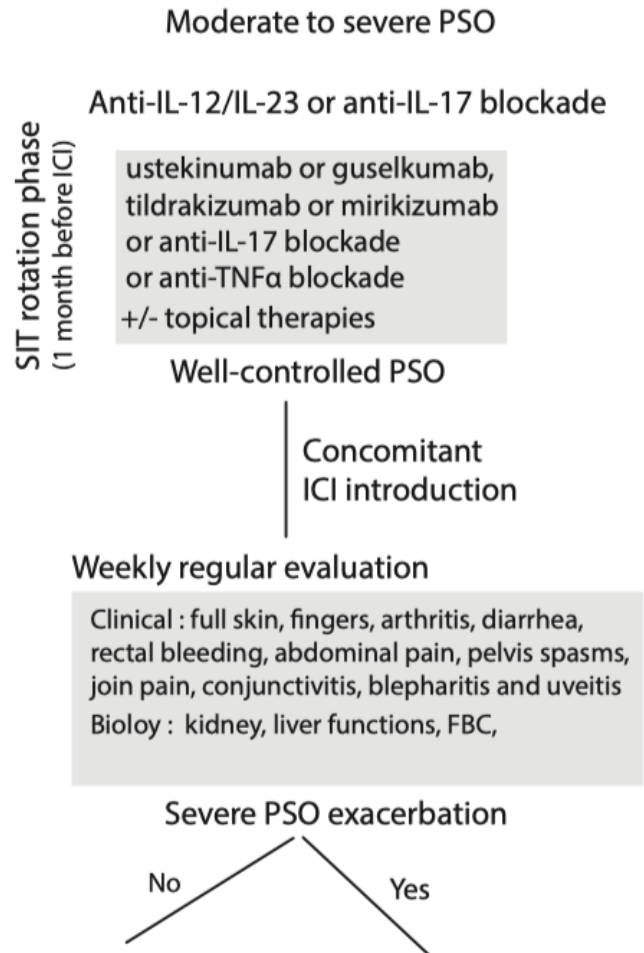


RENCONTRES  
10 ANS  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
THERAPIE  
PRATIQUES

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Stratégie préventive proposée... (par des oncologues)



Haanen J et al., Ann Oncol, 2020



# Pour Mr D, 72 ans

- Mélanome survenu sous anti TNF, dermatologues et patient pas très enclins à reprendre ce traitement
- En attente de données oncologiques +++



# Vignette clinique #4

- Mme M, 44 ans
- Fumeuse, 60kg
- Cancer bronchique non à petites cellules d'emblé métastatique en 2017
- Biologie moléculaire négative et PD-L1 > 50%
- Première ligne de traitement par anti PD-1
- Après la 1<sup>ère</sup> cure, polyarthrite des 2 mains, genoux, chevilles



# Comment je diagnostique ?

- Aucun ATCD articulaire
- Hippocratisme digital ancien
- Pas de signes extra-articulaires
- Pas améliorée par 20mg de CORTANCYL démarré en oncologie
  
- VS 90 et CRP 32mg/l
- Bilan immunologique négatif
- Echographie synovites sans franche hyper vascularisation doppler
- Ponction genou : 420 éléments/mm<sup>3</sup>, bactério négative, pas de cristaux
- Radiographies :



DROIT

GAUCHE

LF 4095, CF 2047.50  
Im 1/1, #1

DiDiEleva02  
DigitalDiagnost  
PO CHU de Bordeaux



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
THERAPIE  
PRATIQUES  
10 ANS

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



DROIT

GAUCHE

**28** et **29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

GAUCHE

LF 4095, CF 2047.50  
Im 1/1, #1

DiD'Eleva02  
DigitalDiagnost  
PO CHU de Bordeaux



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
10 ANS  
THERAPIE  
PRATIQUES

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Comment je traite ?

- A. AINS
- B. Majorer la corticothérapie
- C. MTX
- D. Anti TNF
- E. Arrêt de l'immunothérapie





# Comment je traite ?

**A. AINS**

B. Majorer la corticothérapie

C. MTX

D. Anti TNF

E. Arrêt de l'immunothérapie





LF 4095, CF 2047.50  
Im. 1/1, #1

DiDiEleva02  
DigitalDiagnost  
PO CHU de Bordeaux



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
THERAPIE  
PRATIQUES  
10 ANS

**28 et 29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



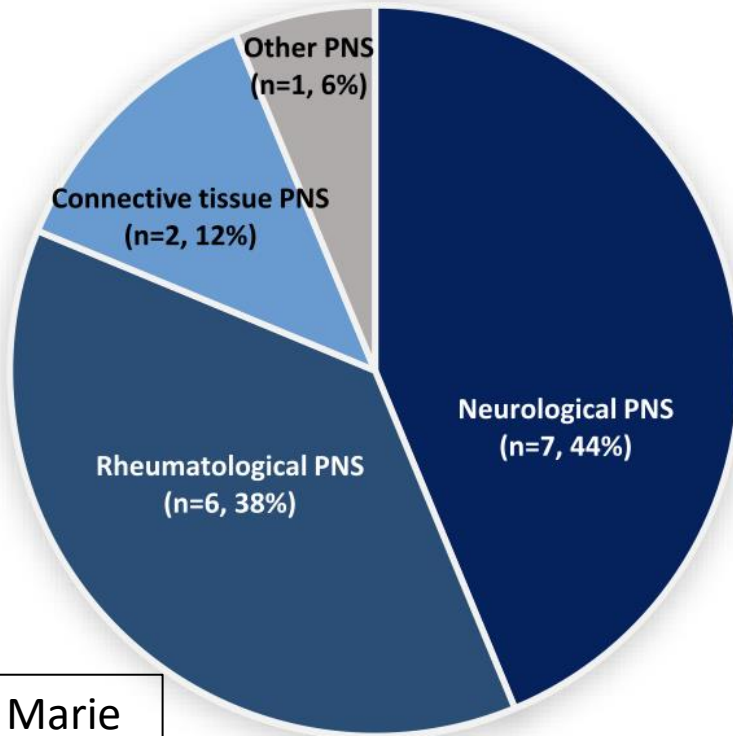
# Mme M., évolution

- 5 mois plus tard, progression tumorale
- Arrêt de l'immunothérapie, relai chimiothérapie CARBO-TAXOL
- Amélioration de la symptomatologie 3 semaines après l'arrêt de l'immunothérapie
- Lobectomie supérieure gauche en janvier 2018, puis droite
- Disparition complète des douleurs après la chirurgie



# Syndromes paranéoplasiques de novo sous ICI

Newly diagnosed paraneoplastic syndrome following anti-PD1 or PD-L1 immunotherapies, distribution by types (cohort 2).

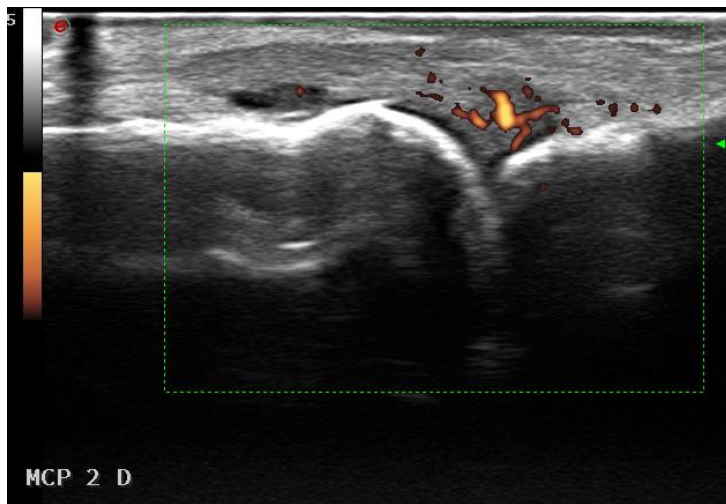
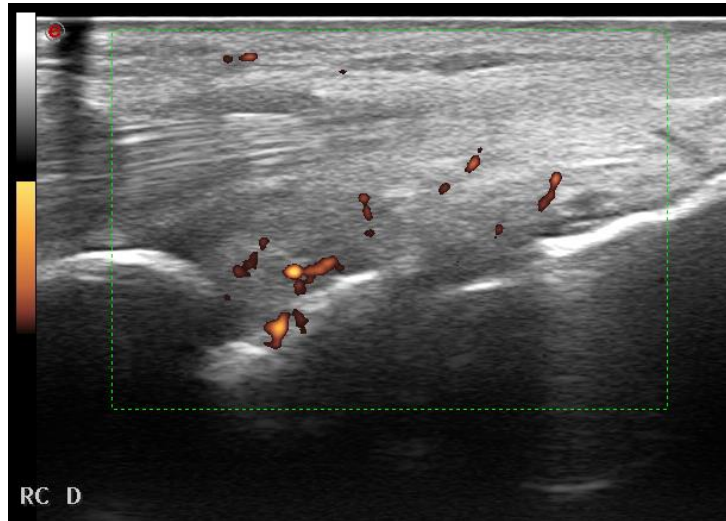


4 Sd de Pierre Marie  
2 Sd RS3PE

- Syndrome de Pierre-Marie et Foix (n=6)
- 2 préexistant à l'ICI et 4 de novo
- Cancer poumon (n=5), cancer rein (n=1)
- Délai entre début ICI et apparition : 1,4 mois (0.5-5 mois)
- Poursuite de l'ICI ou interruption temporaire
- Aucun avec réponse tumorale – soit stabilité / progression (++)

Manson G et al, J Immunother Cancer, 2019

# Parfois trompeur...





D



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
10 ANS  
THERAPIE  
PRATIQUES

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Take home messages

## Comment je diagnostique ?

- En voyant les patients rapidement – **penser à un irAE**
- En objectivant de l'inflammation selon présentation clinique
- En se méfiant de quelques diagnostics différentiels (autre irAE, syndrome paranéoplasique, métastase, SLAC...)  
– **tout n'est pas un irAE**

## Comment je traite ?

- AINS seul possible, souvent corticothérapie (adaptée à l'entité clinique)
- Pas dans une stratégie de T2T
- En cas d'échec ou corticorésistance, repenser aux diagnostics différentiels puis envisager DMARDs
- Task force de l'EULAR propose d'abord csDMARDs avant bDMARDs, à suivre...
- Monitorer ++ avec possibilité de se désengager après arrêt de l'ICI (quelques semaines)





Merci de votre attention et participation



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOTHERAPIE  
PRATIQUES  
10 ANS

**28** et **29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris