RIIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

29 et 30 SEPTEMBRE 2022

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

IMAGE FREEPIK

Sous l'égide de :

AI2R Filière · aviesan · CeRéMAIA · GRI · European Reference Network · Fédération Immunologie · Imidiate · RITA · Société Française de Dermatologie · Société Française d'Immunologie · SFR · SOFREMIP · SNFMI

Les effets secondaires des inhibiteurs de checkpoints

RIIP 29-30 Septembre 2022

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Saclay

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Saclay

olivier.lambotte@aphp.fr

http://www.idmitcenter.fr/

Liens d'intérêt

BMS
MSD
Astra Zeneca

Gilead
ViiV

Liens d’intérêt

- BMS
- MSD
- Astra Zeneca
- Incyte

- Gilead
- Janssen

Les points de contrôle du Système Immunitaire

- **Le rationnel immunologique**

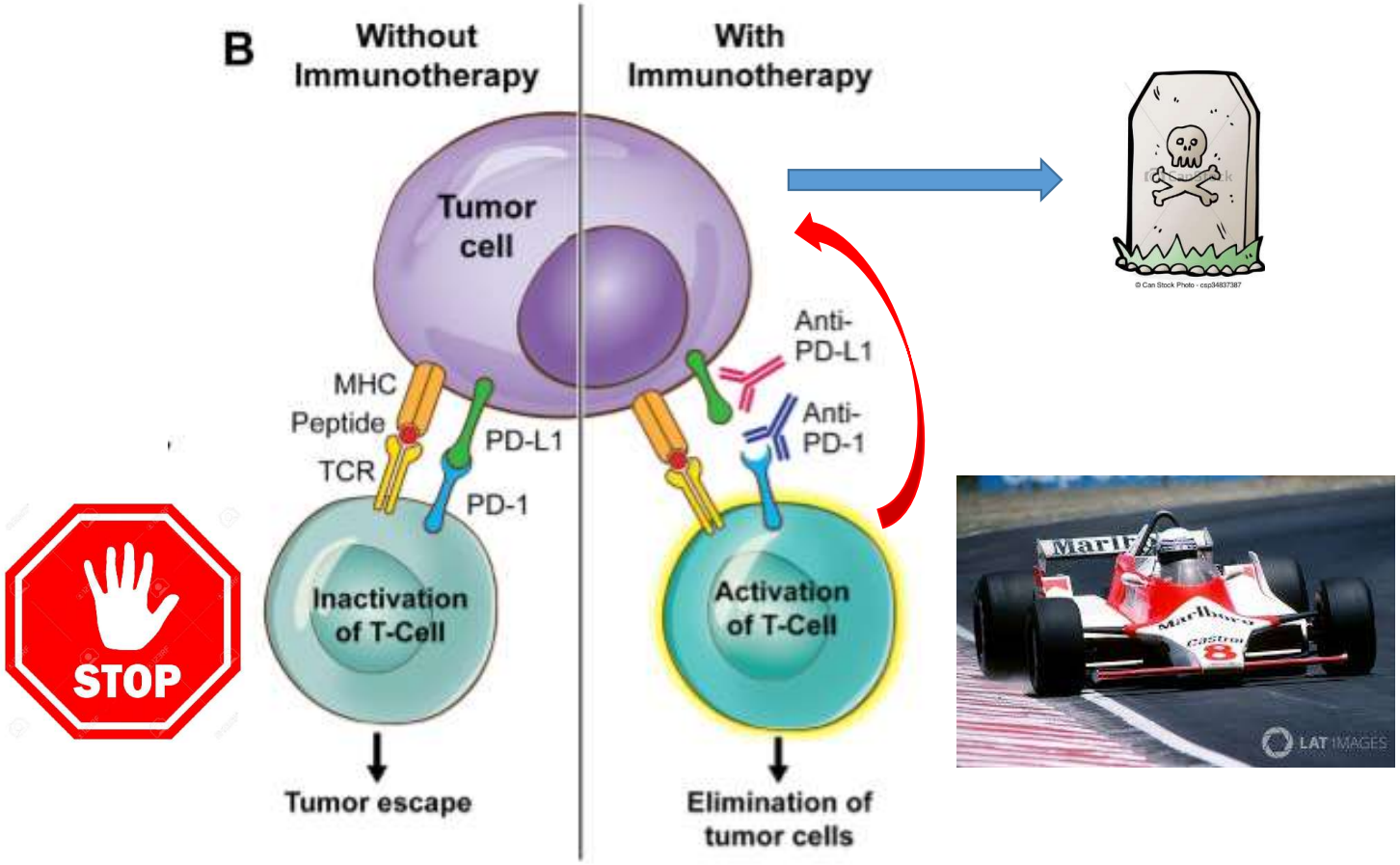
Rôle essentiel de molécules pour limiter l'activation du système immunitaire (SI) : les « immune check-point » ou point de contrôle du système immunitaire

Rôle clé dans la communication entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques

- pour limiter/terminer une réponse immunitaire
- pour éviter l'apparition de l'auto-immunité

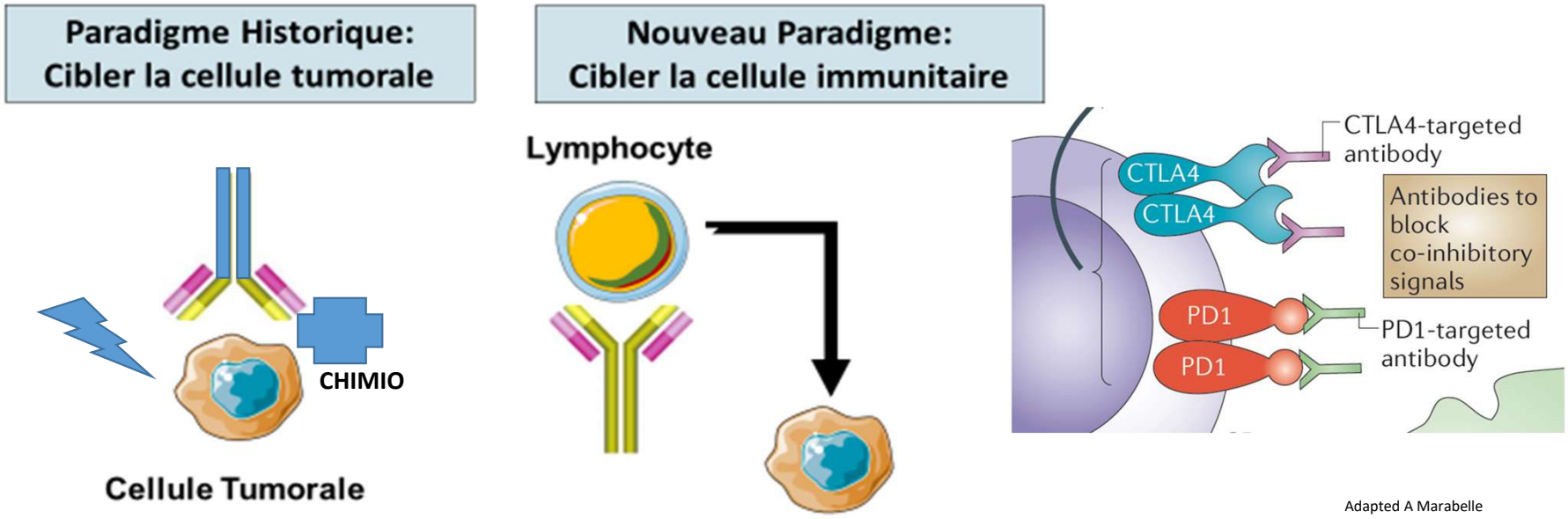
Détournés à leur profit par les cellules cancéreuses

Blocage des Immune checkpoints = restauration de la réponse anti-tumorale



Soularue et al. Gut 2018

Les anticorps monoclonaux inhibant les checkpoints immunologiques (Immune Checkpoint Inhibiteurs - ICI) sont :
- une avancée majeure en cancérologie



Adapted A Marabelle

Nat Rev Cancer 2011

Deux axes ciblés en immunothérapie anti-tumorale avec AMM/ATU

1. Voie CTLA4: Anti-CTLA4 = ipilimumab

Mélanome métastatique ou non résécable et en progression après un inhibiteur de BRAF si mutation

2. Voie PD-1

❑ Nivolumab Cemiplimab = cancer cutanés épidermoides

- Mélanome avancé ou métastatique ou non résécable en association ou non à l'ipilimumab = 1ère ligne+++
- Cancer du poumon non à petite cellule métastatique en progression, après ou sous chimiothérapie
- Cancer du rein métastatique en progression, après ou sous chimiothérapie

❑ Pembrolizumab

Mélanome idem

Un nombre croissant de patients traités…

Cancer du poumon idem mais PDL1+ en 1ère ligne

Maladie de Hodgkin en rechute après autogreffe ou si autogreffe impossible

Cancer ORL en rechute métastatique si PDL1+ et échec chimiothérapie

Tumeurs urothéliales métastatiques si échec ou inéligibilité à une chimiothérapie

3. Anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab et avelumab)

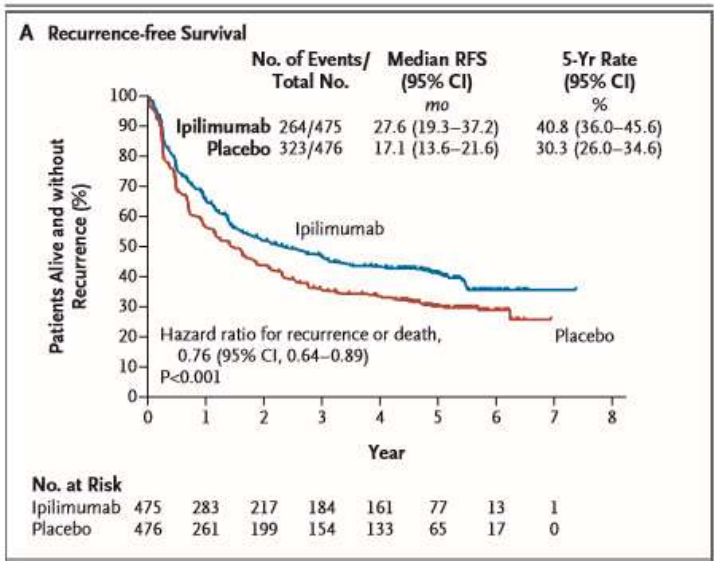
Atezolizumab et durvalumab = tumeurs urothéliales et cancer du poumon, Avelumab = carcinome de Merkel M+

Le futur = l'adjuvant et le néo-adjuvant++

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.-J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok, H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P.A. Ascierto, J.M. Richards, C. Lebbé, V. Ferraresi, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas, S. Tahir, A. Hauschild, J.C. Hassel, F.S. Hodi, C. Taitt, V. de Pril, G. de Schaetzen, S. Suciu, and A. Testori

Eggermont et al. NEJM 2016

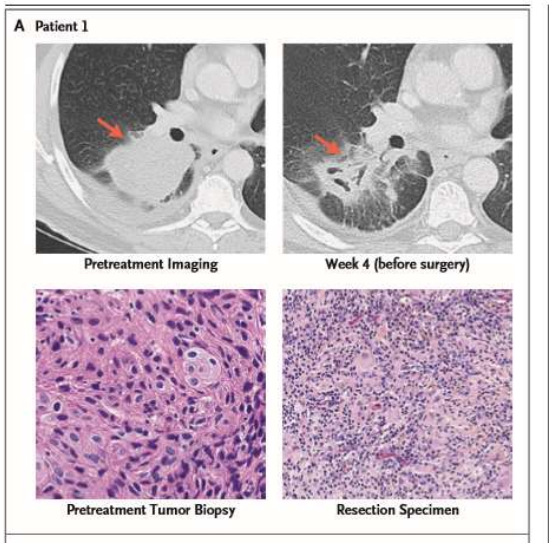


Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J.E. Chaft, K.N. Smith, V. Anagnostou, T.R. Cottrell, M.D. Hellmann, M. Zahurak, S.C. Yang, D.R. Jones, S. Broderick, R.J. Battafarano, M.J. Velez, N. Rekhtman, Z. Olah, J. Naidoo, K.A. Marrone, F. Verde, H. Guo, J. Zhang, J.X. Caushi, H.Y. Chan, J.-W. Sidhom, R.B. Scharpf, J. White, E. Gabrielson, H. Wang, G.L. Rosner, V. Rusch, J.D. Wolchok, T. Merghoub, J.M. Taube, V.E. Velculescu, S.L. Topalian, J.R. Brahmer, and D.M. Pardoll

Forde et al. NEJM 2018

- Etude de faisabilité
- 2 injections de nivolumab
- 5 patients sur 22 font un irA dont 1 grade 3 (pneumonie)



2018

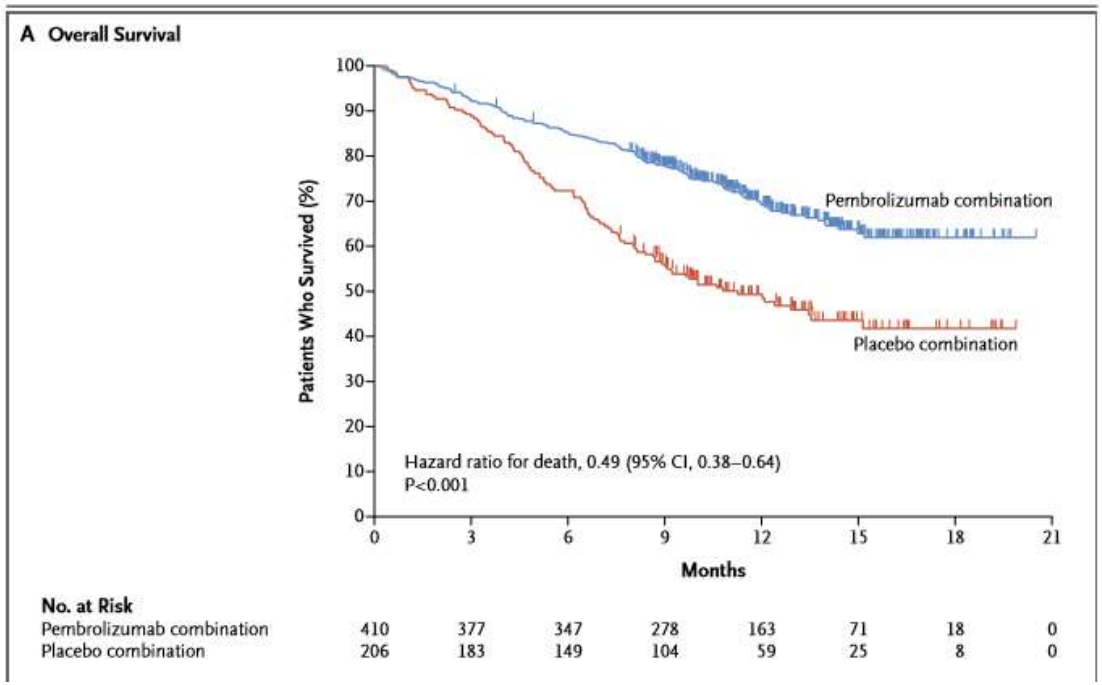
Le futur : combinaisons

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*



Toxicité cumulative

Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Combination (N=405)		Placebo Combination (N=202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	number of patients (percent)			
Any	92 (22.7)	36 (8.9)	24 (11.9)	9 (4.5)

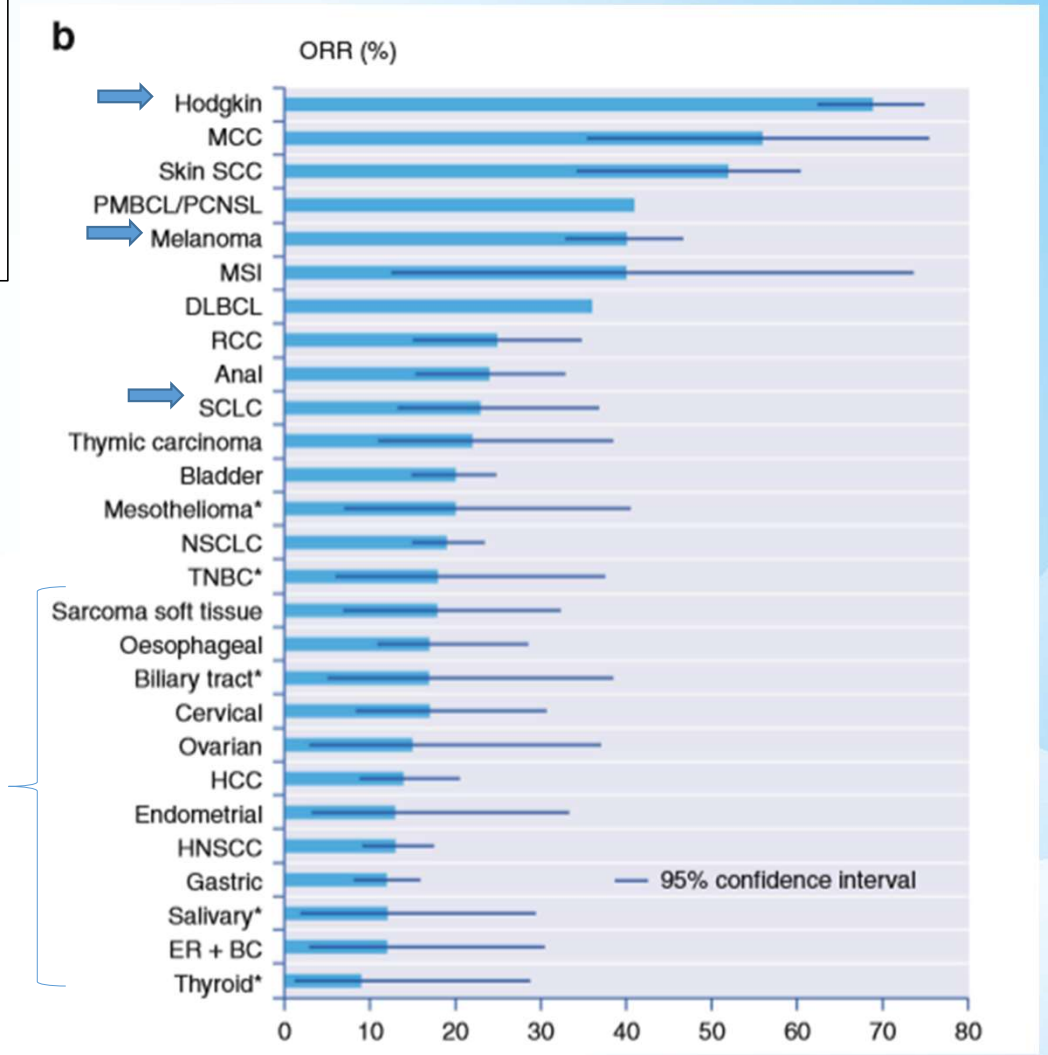
Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont une avancée majeure en cancérologie en réactivant les lymphocytes T anti-tumoraux

Des taux de réponses inégalées pour des maladies métastatiques ou avancées

Des réponses prolongées (y compris RP)

Un champ en plein développement++

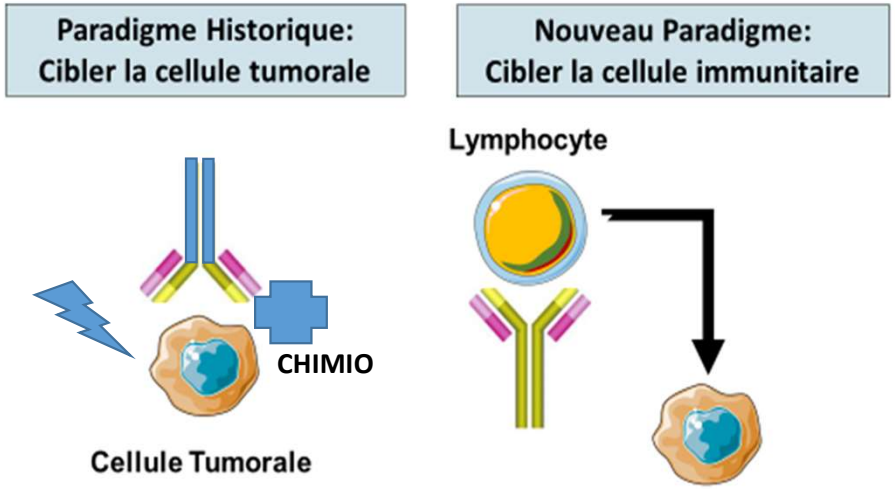
- ***Des taux de réponse différents selon les types de cancer***
- ***Combinaisons d'immunothérapie et d'autres stratégies (chimio, thérapie ciblée, 2 immunothérapies…)***

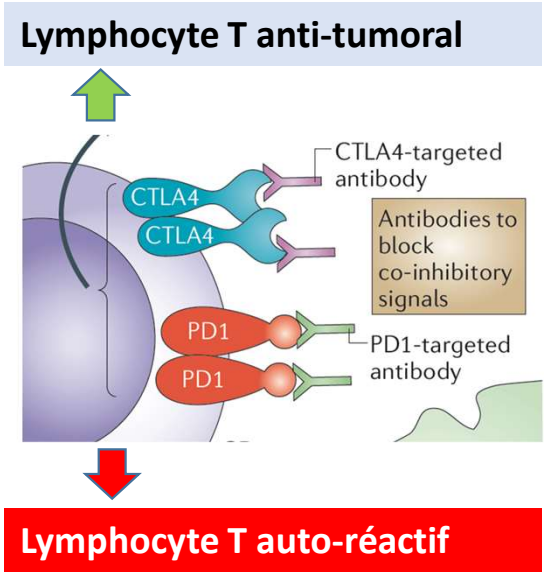


Hirsch et al. BJC 2019

Les ICI sont :
- une avancée majeure en cancérologie
- mais au prix d'un nouveau type de toxicité auto-immune: les évènements indésirables d'origine immunologique (EI-OI) ou immune related adverse events (irAEs)

= blocage non spécifique de leur cible => réactivation de Lymphocytes T auto-réactifs



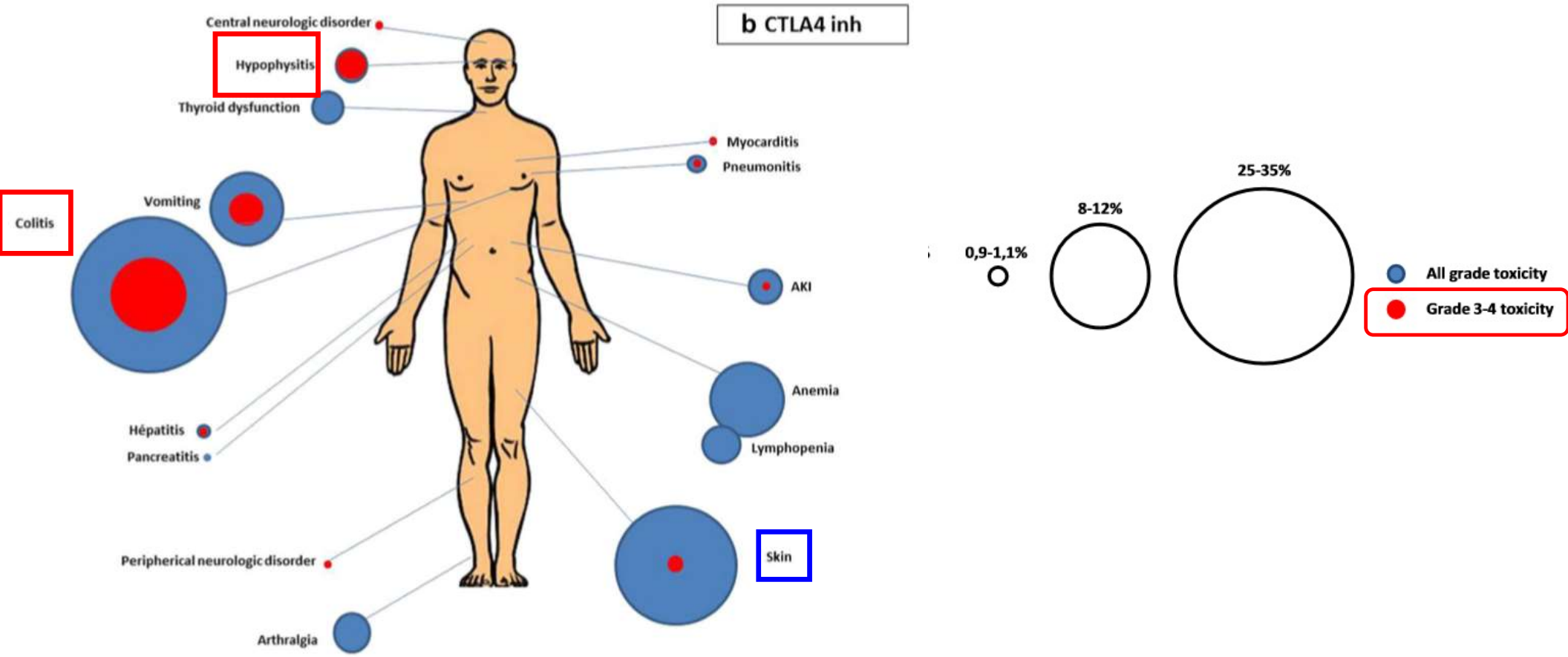


Adapted A Marabelle

Nat Rev Cancer 2011

Anti-CTLA4 Ipilimumab

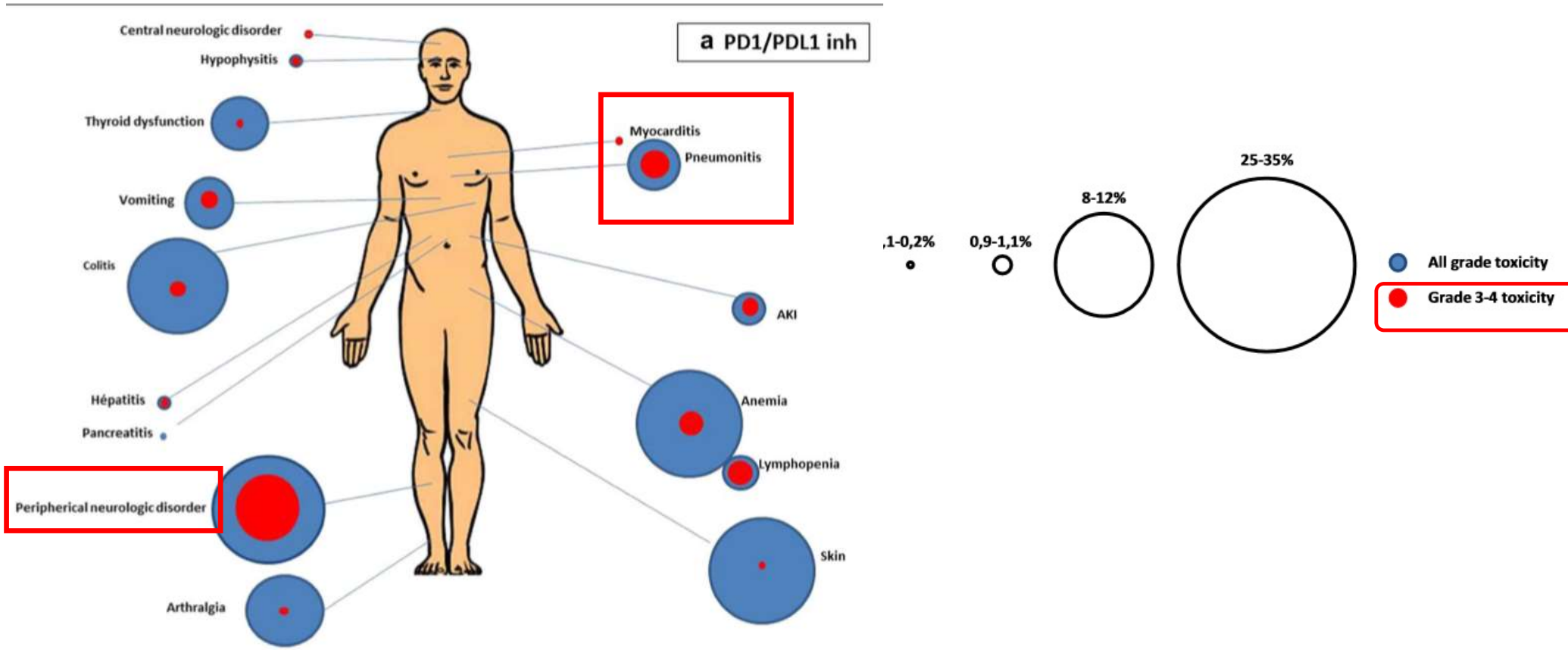
70% des patients vont développer un EI-oi tout grade dont 20% de grade 3-5



Lemiale et al. Ann. Intensive Care (2019)

Anti-PD-1 / PD-L1

80% des patients vont développer un EI-oi tout grade dont 8% de grade 3-5



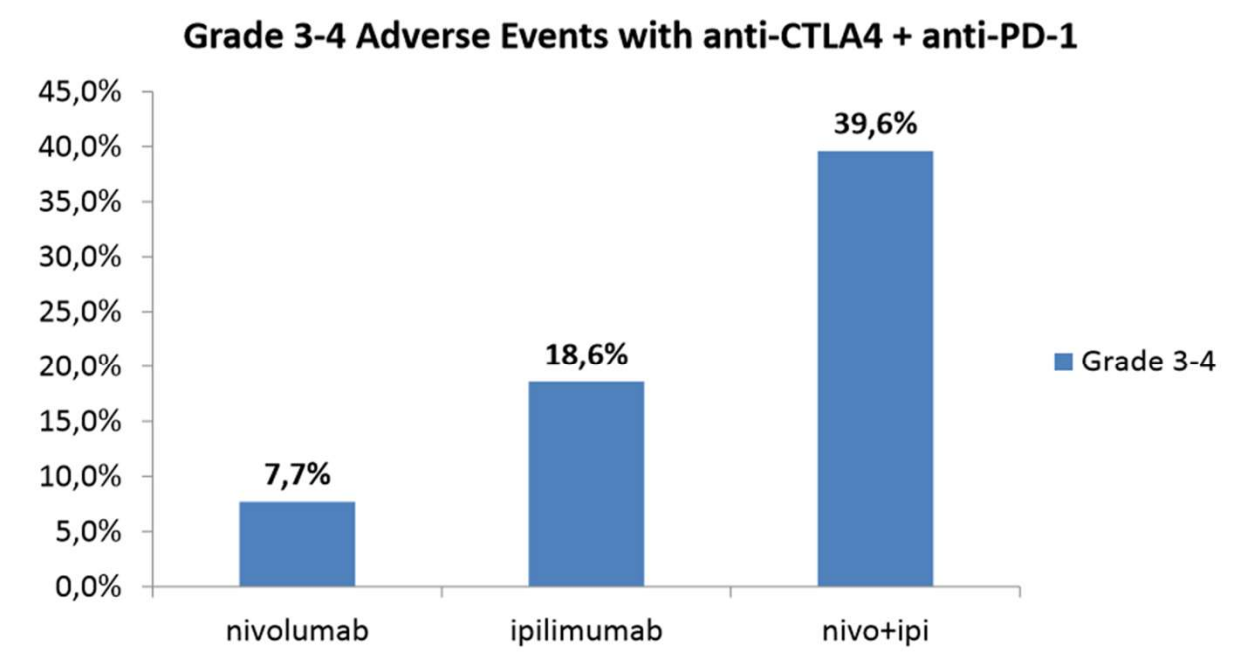
Lemiale et al. Ann. Intensive Care (2019)

IrAEs et combinaisons…

- Majoration des toxicités
  - Nivolumab + ipilimumab (Wolchok et al. NEJM 2013)

53% irAEs grade 3-4

38% traités par steroides



Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015.

Toxicité cutanée

Figure 1 Patient on ipilimumab who experienced itching and rash over more 75% of her body.
Notes: The event was resolved by treatment with steroids followed by a steady taper over one month.
Photo courtesy of Jeffrey Weber MD, PhD.

Anti-PD1 (L1)
20-30%

40-50%

Ipilimumab

[Rash, prurit, œdème] > Sd Lyell, mal bulleuse, vascularite, Sweet, Stevens Johnson
1-4% grades III-IV
Tt corticoïdes locaux +/- Per os

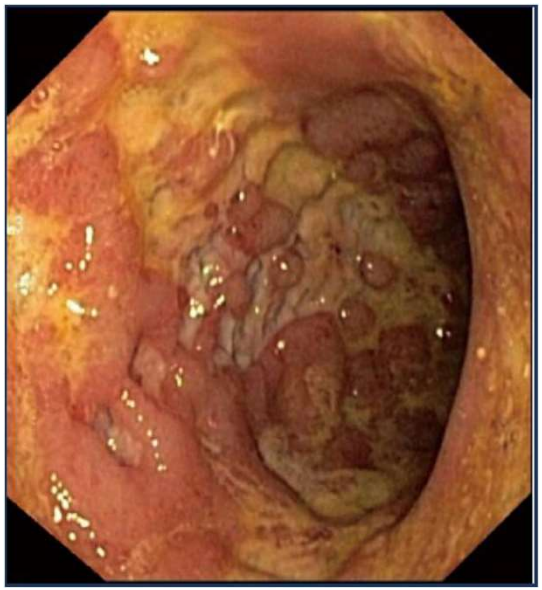
Lacouture, J Am Acad dermatol 2014 Andrews et al. Cancer Manag Res 2012

Toxicité digestive

Diarrhées et douleurs abdominales = colite inflammatoire « Crohn like »
Evolution vers perforation intestinale et péritonite
!! Grades 3-5
Réversibles ss tt

Ipilimumab
30-40%

Pancréatite possible : rarement clinique donc surveillance +++



Slangen et al., *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2013

Anti-PD1 (L1)
13% (2,5 – 27%)
Diarrhées et douleurs abdominales
2 types de colite (aigue ulcérée ou microscopique différente de l'ipilimumab)

Collins et al. Ann Oncol 2017

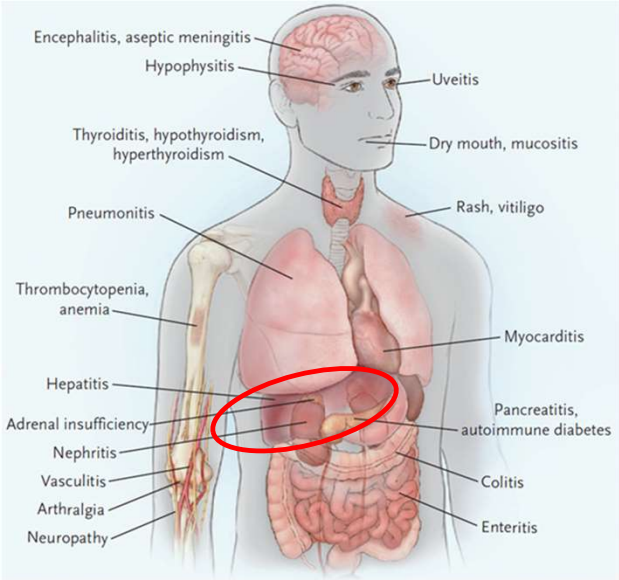
MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique
- **Vérifier absence d'infection (Clostridium difficile…)**
- **Rectoscopie++ (colo) + scanner abdominal dès grade 2**
- **Corticothérapie 1 mg/kg/j dès grade 2, bolus si grade > 2**
- **Ajout anti-TNFα si pas d'amélioration J5**
- **Grade 2 = Augmentation de la fréquence des selles (4 – 6 fois par jour) ou du volume par la stomie**

Toxicité hépatique

5% en moyenne pour anti-CTLA4 et anti-PD-1

Cytolyse > cholestase
Evolution variable mais amélioration possible à distance de l'injection
DANGER = baisse du TP
Bilan pré injection ++



MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique +++ (jusqu'à la PBH)
- **Vérifier absence d'infection (Hépatite virale…) et d'autre cause d'hépatite médicamenteuse**
- **Corticothérapie dès grade 2…**
- **Grade 2 = Asymptomatic (ASAT ou ALAT > 3.0 < 5 fois la normale and/or total bilirubin > 1.5 < 3 N)**

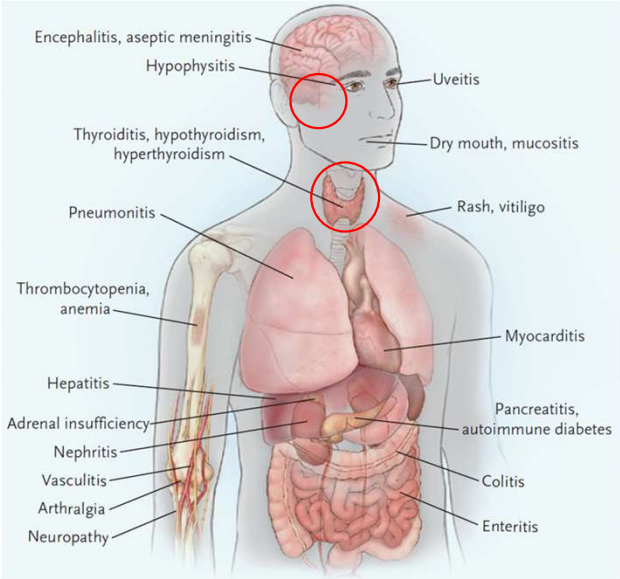
De Martin E et al. J Hepatol 2018

Toxicité endocrinienne

4-10% en moyenne

Ipilimumab
Thyroïdite avec hypo/hyper thyroïdie
Insuff surrénalienne
DID
Hypophysite ++

Anti-PD-1 (L1) : 30%
Thyroïdite avec hypo/hyper thyroïdie
Insuff surrénalienne,
Hypophysite



Postow, M.A., et al. (2018). N. Engl. J. Med. 378, 158–168.

!! Symptômes difficiles

FATIGUE +++
Hypotension
Crise thyrotoxique
Hypothyroidie symptomatique

Tox le plus souvent irréversibles…

MANAGEMENT

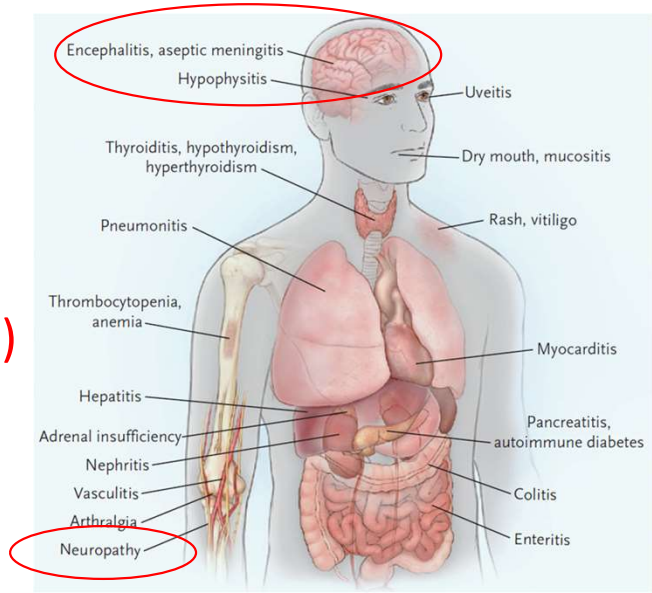
- Y PENSER +++

Exploration TSH et cortisol si doute
IRM cérébrale si doute hypophysite
Tt= opothérapie (corticoides)+++
Apport hormones thyroidiennes (Levothyrox*) si symptomatique ou si TSH > 10
Hypophysite : hydrocortisone +++ (avant levothyrox)
Surveillance normalement de la TSH ++ A récupérer

Toxicité neurologique

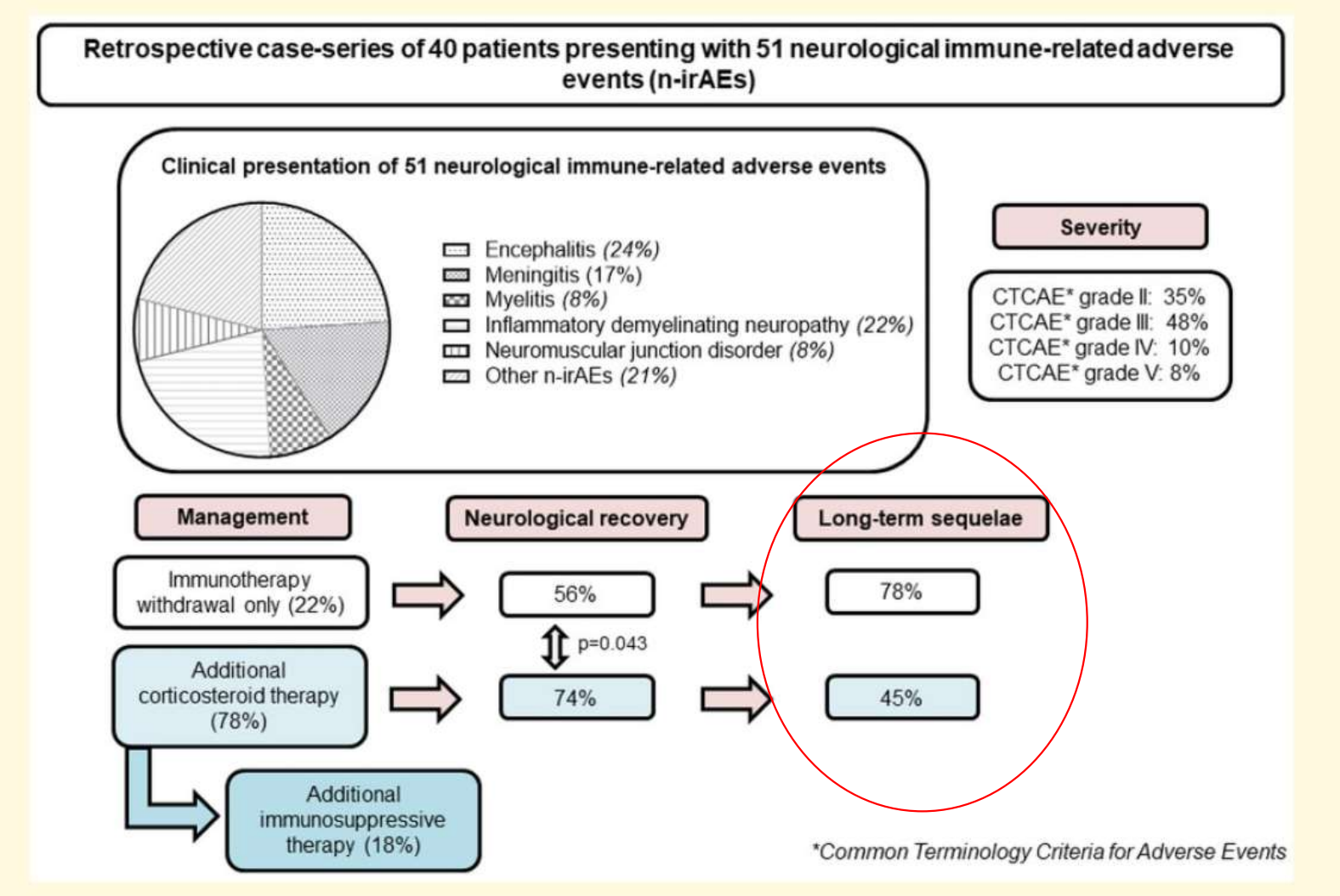
3% à 6%
Fréquence augmentée si combinaison
Neuropathies périphériques
Guillain Barré
Myasthénie
Méningite aseptique
Encéphalite
!! Compression médullaire (IRIS)

Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)



MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique : Eliminer une progression du cancer +++, complications auto-immunes paranéoplasiques, infection,…
- Toxicités d'origine immunologique le plus souvent modérées : céphalées (méningite) et neuropathie périphérique
- Tableaux graves mais rares
- Avis neuro dès grade > 2
- IRM cérébrale et ponction lombaire pour les atteintes centrales
- EMG si neuropathie périphérique
- Traitement par corticoides dès grade 2 et plus (bolus++), ajout anti-infectieux si encéphalite /méningite



Placais et al. 2021

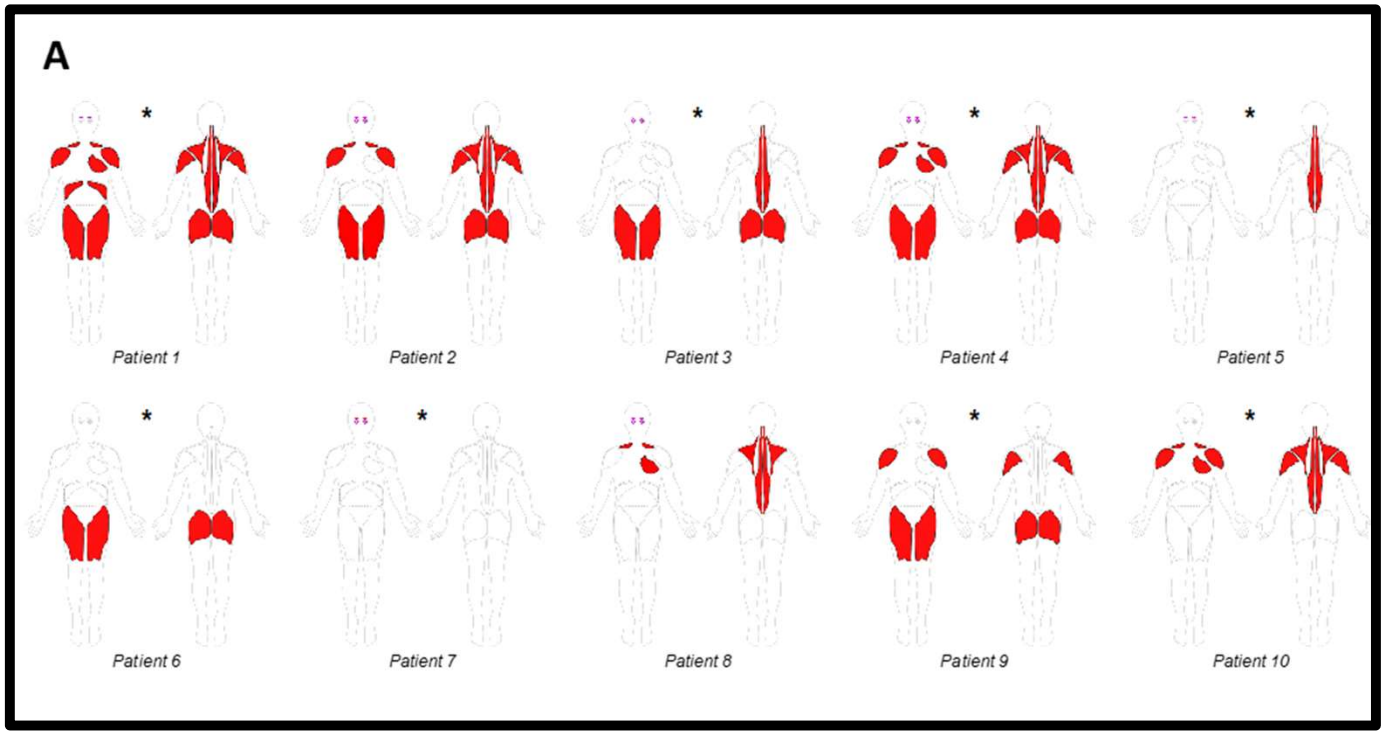
Toxicité neurologique

- Myasthénie
- Guillain Barré

  - Avis neuro dès doute, EMG
  - Attention insuff respiratoire ++
  - IgIV, plasmaphérèses

  + corticoïdes pour GB !
  + Rituximab pour myasthénie

Myasthénie : éliminer une myosite associée (**formes pseudo myasthéniques**) avec CPK, troponine++++
(Touat et al. Neurology 2018)



Toxicité rhumatologiques et musculaires

ARTHRALGIES : 8-11%
MYALGIES : 2-3%
MYOSITE : < 1%
(0 - 16%)
Polyarthrite possible de type PR ou PPR
Rhumatisme psoriasique
Impotence fonctionnelle réelle possible
Rares myosites graves avec CPK élevées
Formes pseudo-myasthéniques !
Le Burel et al. EJC 2017, Ann Rheum Dis 2018, Belkhir et al. Ann Rheum Dis 2017

Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)

★

35%

MYOCARDITE (rares mais risque mortel)
- Myocardite, troubles de conduction, péricardite, insuf cardiaque
- **troponine+++**
- ECG, Echo cœur et IRM cardiaque si doute
- !! Grade 5
- Risque augmenté si combo++

MANAGEMENT
- Importance de l'enquête étiologique +++
- Tt: AINS
- corticothérapie **mais pas en urgence sauf si myosite grave**
- Si doute myocardite : forte dose de stéroides en urgence et REA +++ car aggravation très rapide possible

Free Preview | PRINT | E-MAIL | DOWNLOAD CITATION | PERMISSIONS

ORIGINAL ARTICLE

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

Douglas B. Johnson, M.D., Justin M. Balko, Pharm.D., Ph.D., Margaret L. Compton, M.D., Spyridon Chalkias, M.D., Joshua Gorham, B.A., Yaomin Xu, Ph.D., Mellissa Hicks, Ph.D., Igor Puzanov, M.D., Matthew R. Alexander, M.D., Ph.D., Tyler L. Bloomer, M.D., Jason R. Becker, M.D., David A. Slosky, M.D., Elizabeth J. Phillips, M.D., Mark A. Pilkinton, M.D., Ph.D., Laura Craig-Owens, M.D., Nina Kola, M.D., Gregory Plautz, M.D., Daniel S. Reshef, M.D., M.P.H., Ph.D., Jonathan S. Deutsch, M.D., Raquel P. Deering, Ph.D., Benjamin A. Olenchock, M.D., Ph.D., Andrew H. Lichtman, M.D., Dan M. Roden, M.D., Christine E. Seidman, M.D., Igor J. Koralnik, M.D., Jonathan G. Seidman, Ph.D., Robert D. Hoffman, M.D., Ph.D., Janis M. Taube, M.D., Luis A. Diaz, Jr., M.D., Robert A. Anders, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., and Javid J. Moslehi, M.D.

N Engl J Med 2016; 375:1749-1755 | November 3, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1609214

Reconnaissance des toxicités

Toxicités cardiaques : Autres toxicités

Geisler BP, J Immu Cancer

Takotsubo

Dysfonction ventriculaire gauche

Roth ME et al Am J Ther

BAV

Voskens PloS One

FIbrose myocardique

Péricardite

Yun S, Case Report Onco Med 2015

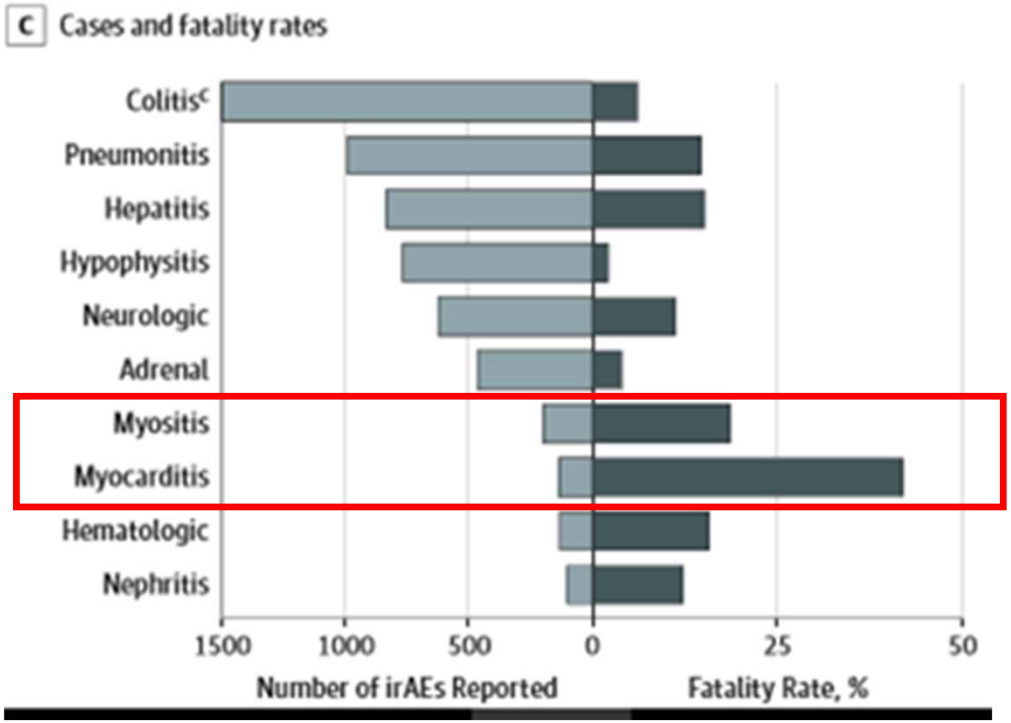
Herbst, Lancet 2016

Ischémie myocardique

AC/FA

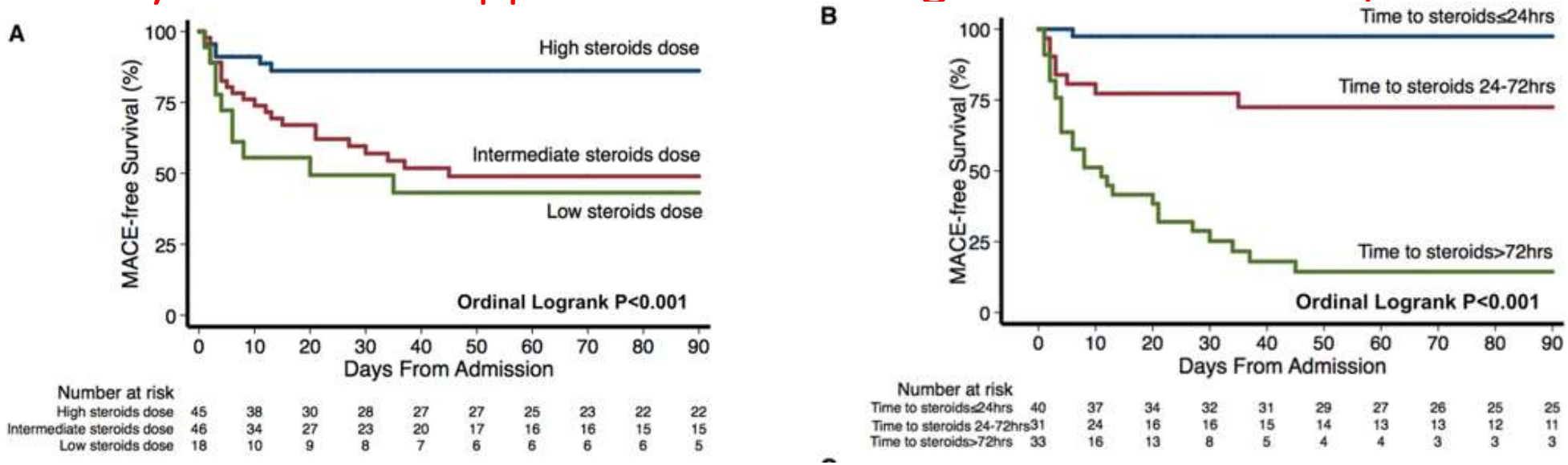
Yun S, Case Rep Oncol 2015

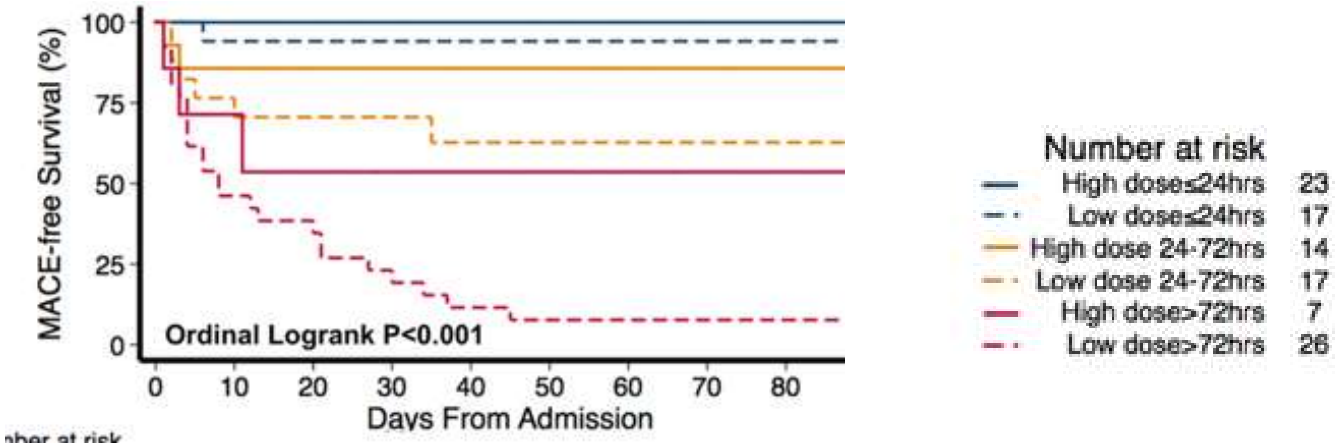
Analyse de la base mondiale OMS de safety



Wang et al. Jama Oncol. 2018

Myocardite = frapper vite et fort = 1g x3 de MP en USIC/rea

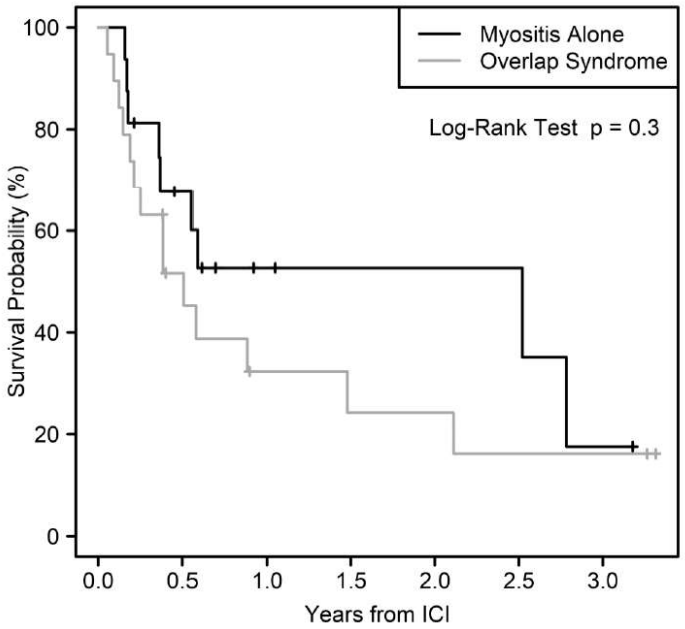




Zhang et al
Circulation
2021

Les myosites graves

- Expérience du MD Anderson, USA (Aldrich J et al. Arthritis Rheum. 2020)
- 9088 patients traités par ICI : 36 avec myosite (0,4%)
- 17 myosites isolées / 19 overlap avec manifestations de myasthénie et/ou de myocardite
- 25/36 => ajout 2e ligne à la corticothérapie
  - Plasmaphérèse 17 (47%)
  - IgIV 12 (33%)
  - Rituximab (19%)
  - Infliximab (17%)
  - Tocilizumab (8%)
  - Tacrolimus (17%)
  - MMF (14%)
- 8 décès : tous avec overlap (42%) dont 5/9 ayant myosite + myocardite + myasthénie



Gestion des irAEs rhumatologiques Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)

- L'objectif est de maintenir l'immunothérapie
- Pas d'urgence donc faire l'enquête étiologique
- Si irAE grade > 1 => stop ou différer l'ICI

- Mild: AINS, stéroïde intra articulaire, faible dose corticoides (10 à 20 mg/j)

- Modéré: Prednisone 20 mg/j ou plus, methotrexate
(Hydroxychloroquine ++, sulfasalazine …)

- Sévère: Prednisone 1 mg/kg, discuter immunothérapies

- Cortico-dépendance: **ajouter methotrexate**, si insuffisant ou mauvaise tolérance, ajouter Tocilizumab ou Anti-TNF
  - ATTENTION pour anti-IL-17 (flare du cancer, case report)

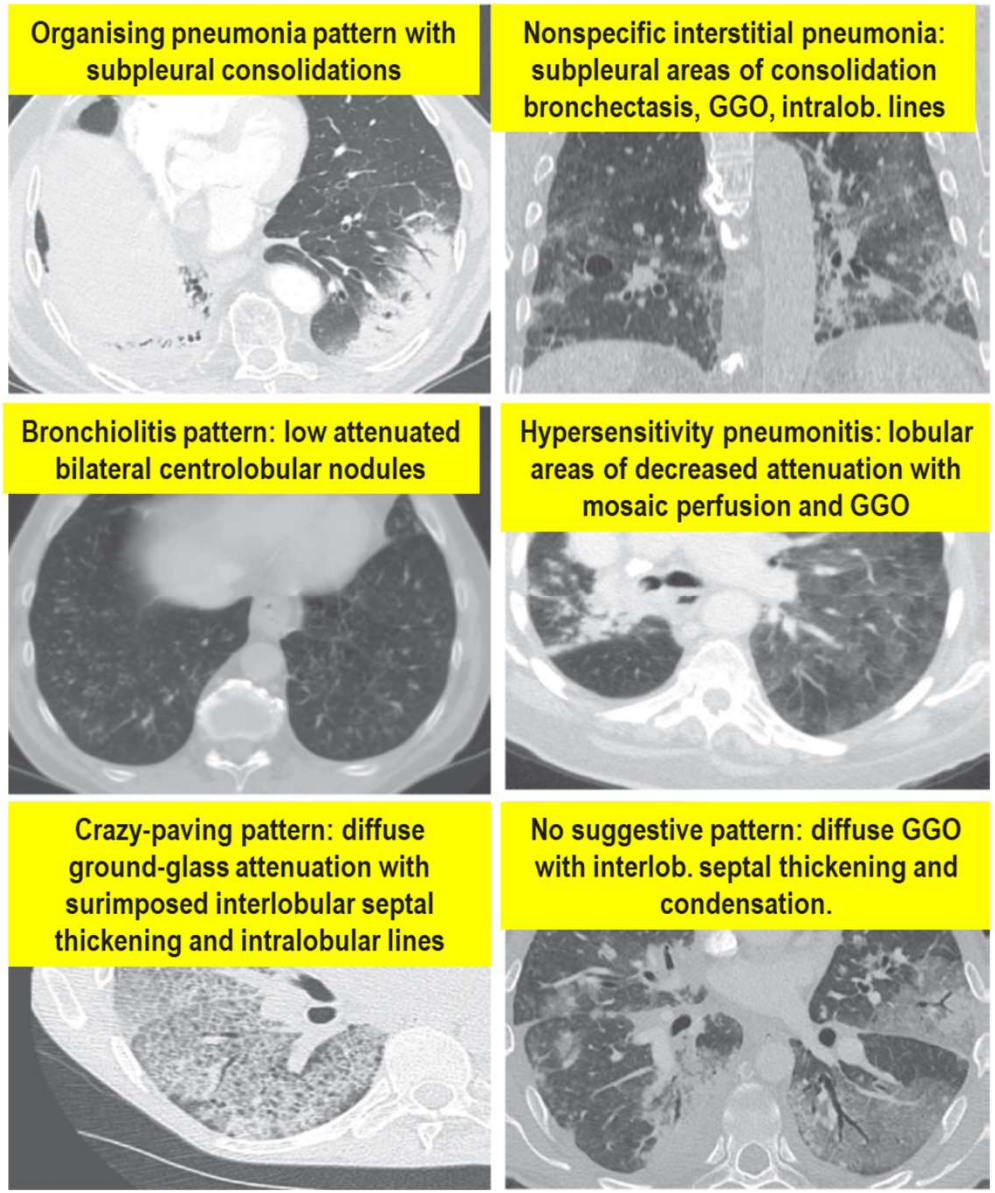
Toxicité pulmonaire

Toux, dyspnée +/- fébrile
Pneumonies interstitielles ++
tout type
Grades 3-5 mais réversibles ss tt

Ipilimumab : 0
Anti-PD1 (L1) : 5% (0 – 8%)

MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique +++
- **Vérifier absence d'infection (grippe, pneumocystose…)**
- **Scanner thoracique dès suspicion puis EFR**
- **Fibroscopie bronchique si grade 2 ou +**
- **Corticothérapie 1 mg/kg/j + antibiothérapie communautaire dès grade 2**
- **Grade 2 = Symptomatique, plus d'1 lobe touché ou 25%-50% du parenchyme, activités vie quotidienne limitées**



Delaunay et al. ERJ

Toxicité Hématologique

< 5% (ipilimumab, anti-PD1)

- **Anémie Hémolytique auto-immune**
- **Purpura Thrombopénique Immunologique**
- **Aplasie médullaire / SAM**
- **Neutropénie**

Eosinophilie, Lymphopénie

Formes cortico-résistantes

Intérêt du rituximab ++ (AHAI), IgIV (PTI)
Dutertre et al. EJC 2019

Intérêt du tocilizumab (SAM) +/- VP16
Dupre et al. Br J Haematol. 2020

MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique : Eliminer une progression du cancer +++ donc myélogramme systématique sauf si AHAI (hyper réticulocytose, hémolyse, Coombs +)

- Avoir l'historique des NFS
- Avis hémato / med interne dès grade > 2 (Hb < 10g/dL, plaq < 75 G/L …)
- Corticoides dès confirmation et IgIV si PTI grave (Delanoy et al. Lancet Haematol 2019)

Fréquence des formes cortico-résistantes en réanimation

- Etude de 112 patients admis en réanimation traités par immunothérapie anti-checkpoint
- 29 avec irAEs => 18 traités par corticoïdes
- 3/18 = 17% => ajout 2e ligne de traitement

=> Formes très graves mais rares

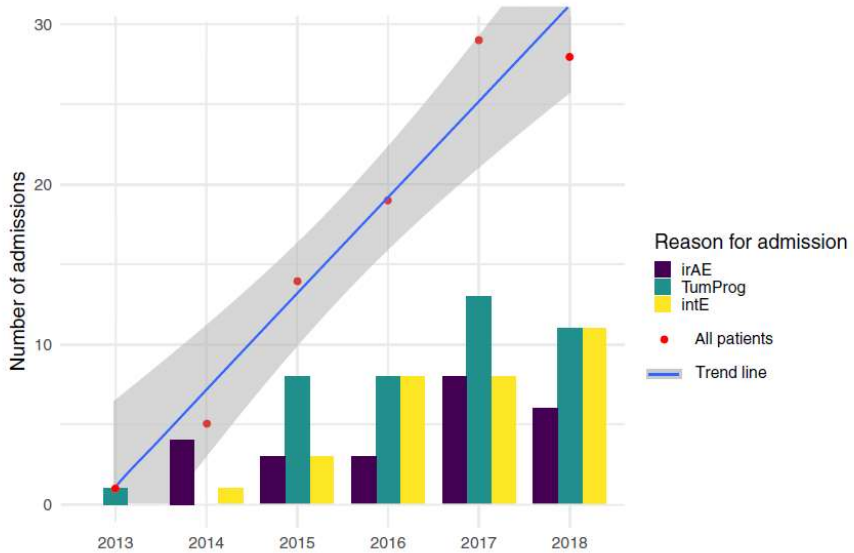


Fig. 1 Bar plots of the number and reasons for admission over the study period ($p < 0.001$). *irAE* immune-related adverse event, *TumProg* complication related to tumor progression, *intE* intercurrent event

Joseph *et al. Ann. Intensive Care (2020)*

Expérience des formes graves : registre Français Reisamic

European Journal of Cancer xxx (xxxx) xxx

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

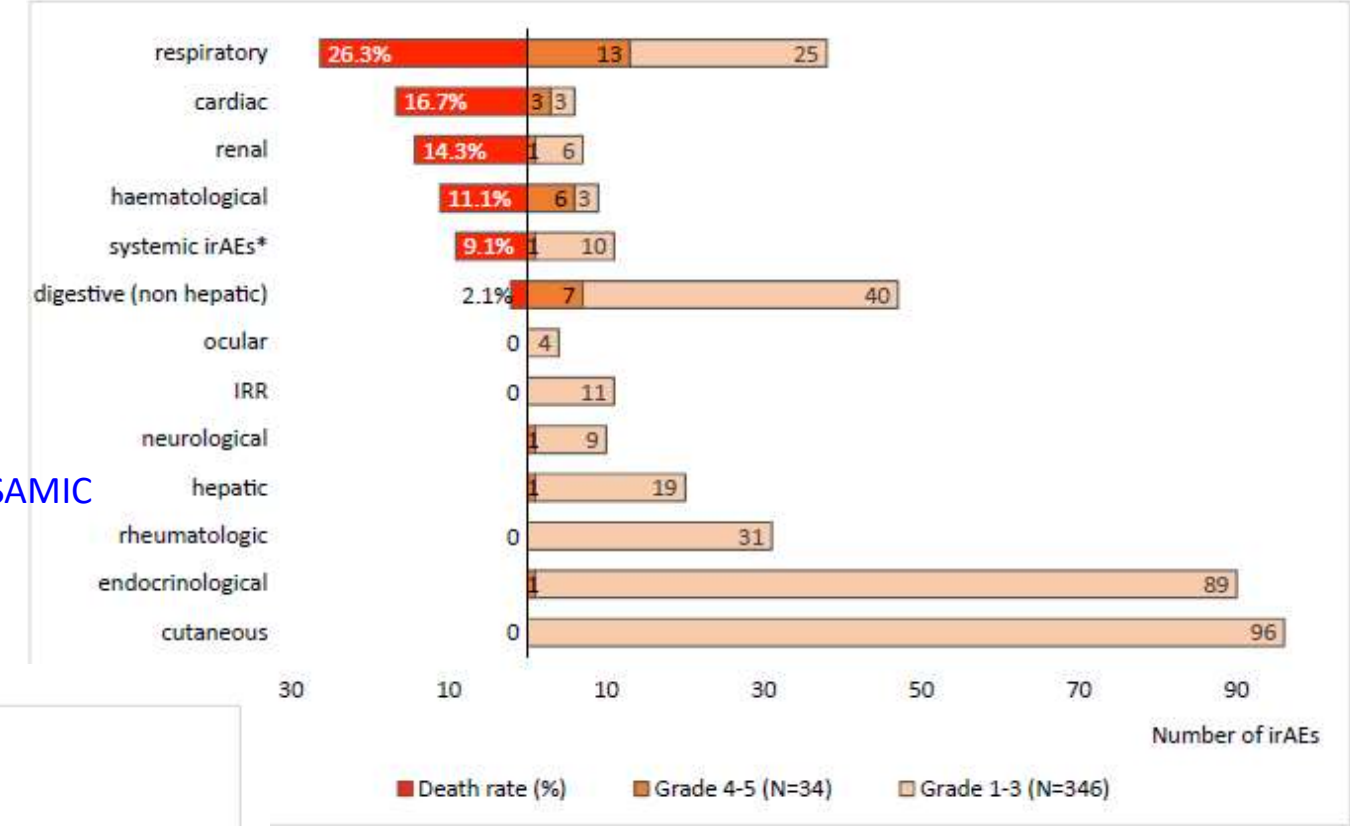
ELSEVIER

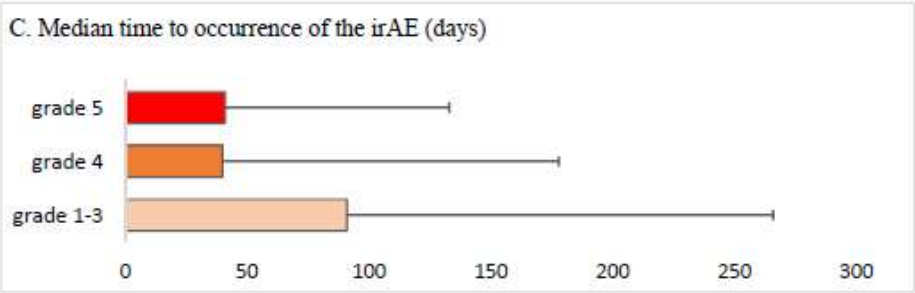
Original Research

The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry

Valentine Ruste [a,*], Vincent Goldschmidt [a], Ariane Laparra [a], Sabine Messayke [b], Francois-Xavier Danlos [a], Patricia Romano-Martin [a], Stéphane Champiat [a], Anne-Laure Voisin [b], Capucine Baldini [a], Christophe Massard [a], Salim Laghouati [b], Aurélien Marabelle [a], Olivier Lambotte [c,d], Jean-Marie Michot [a]

1187 patients prospectively followed in REISAMIC between Dec 2014 and Jan 2020,
380 (32.0%) had at least one irAE
34 (2.86%) had grades 4-5





death (grade V) = 3.95%

ENDOCRINOPATHIES
Thyroïdite avec hypo/hyper thyroïdie
Insuff surrénalienne,
Hypophysite, diabète de type 1

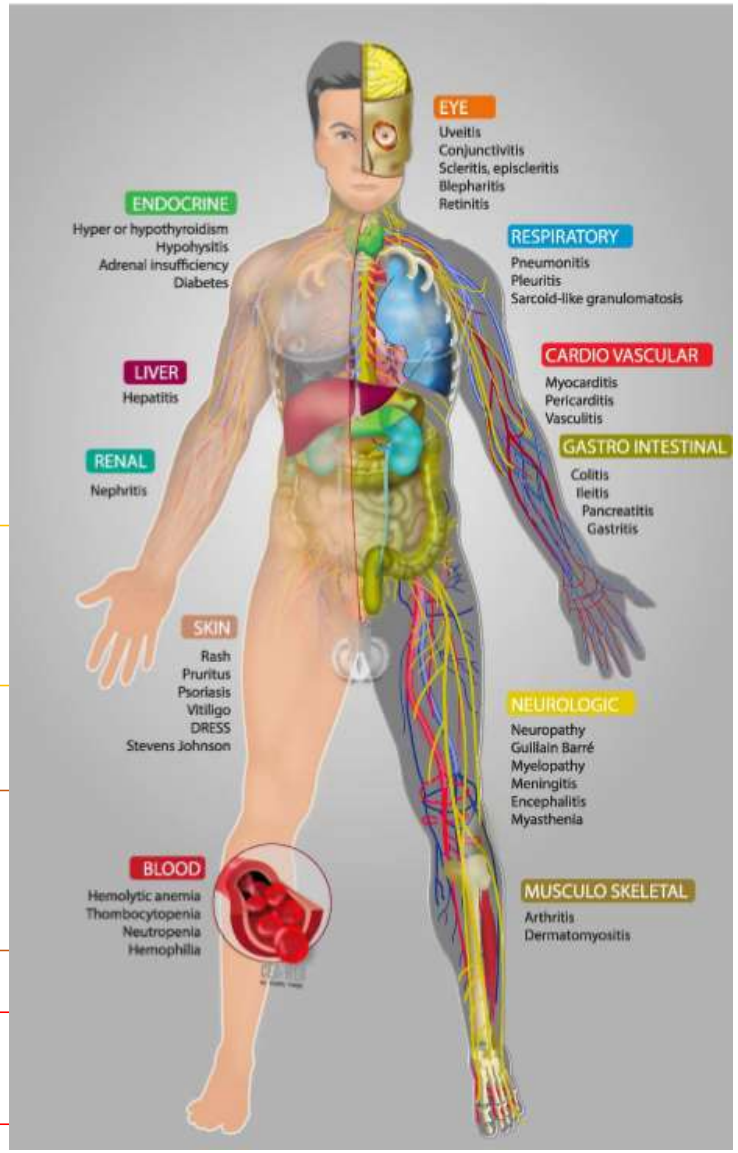
OCULAIRE
Uvéite, sclérite, sd sec

REINS
Néphrite

PEAU
Vitiligo, rash, psoriasis

ARTHRALGIES et MYALGIES
G Sjogren, rhumatisme pso, myosites, PPR…

SANG
AHAI, PTI, neutropénie



SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE : **6%**
Neuropathies périphériques
Guillain Barré
Myasthénie
Méningite aseptique

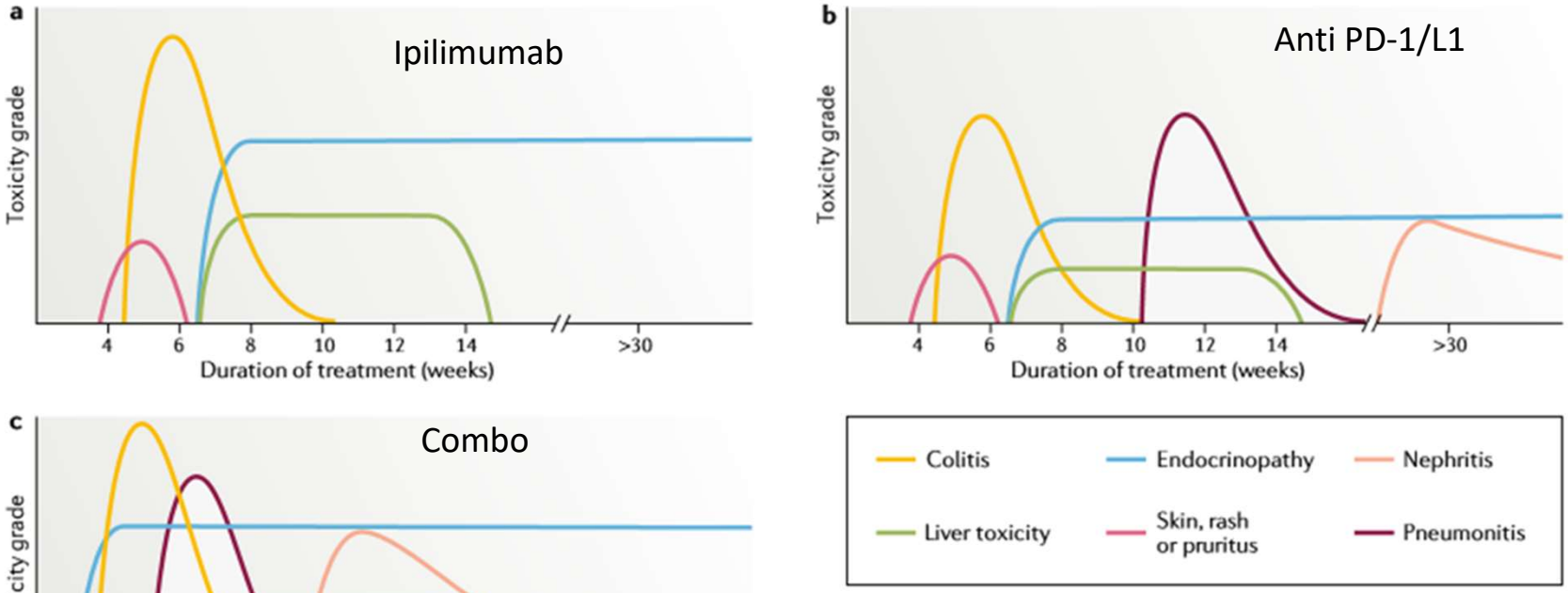
POUMONS
Pneumonie interstitielle, sarcoidose

CARDIO-VASCULAIRE
Péricardite, myocardite

Le panorama se complète de jour en jour …. !

Champiat et al. Ann Oncol 2016, Le Burel et al. ARD 2017 et EJC 2017
Cuzzubbo et al. EJC 2017

Ipilimumab et anti PD-1 / PD-L1: évolution des EI-oi

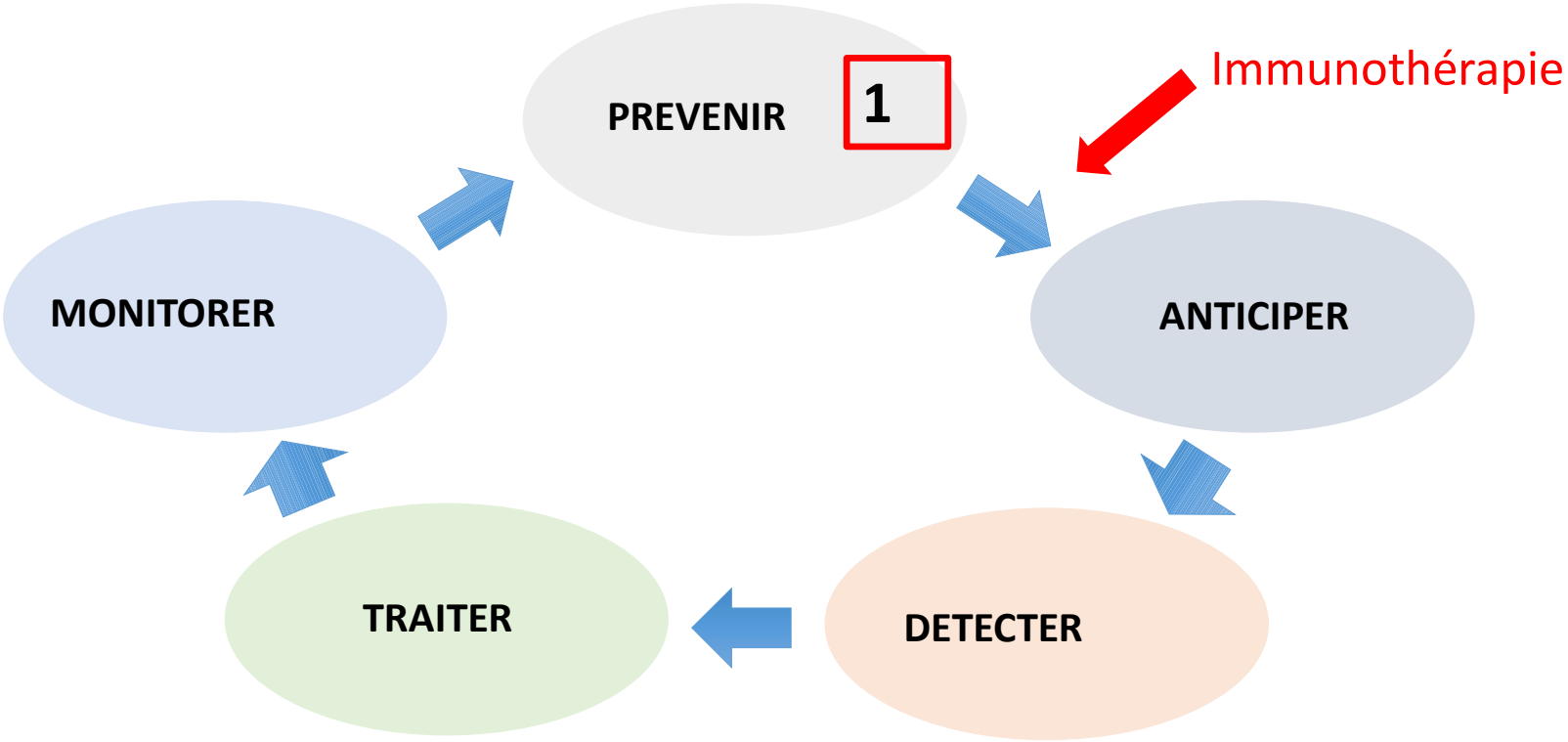


Martins et al. Nat Rev Clin Oncol 2019

- Survenue principalement dans les 4 premiers mois : médiane 6 semaines pour ipilimumab et 2,5 mois pour anti-PD1 [15 jours à 1 an…]
- Début précoce (dès C1) mais survenue tardive possible
- 70% des EI se résolvent avec l'arrêt de l'ICB
- Médiane de résolution d'un EI-oi après arrêt de l'ICB = entre 4 et 8 semaines

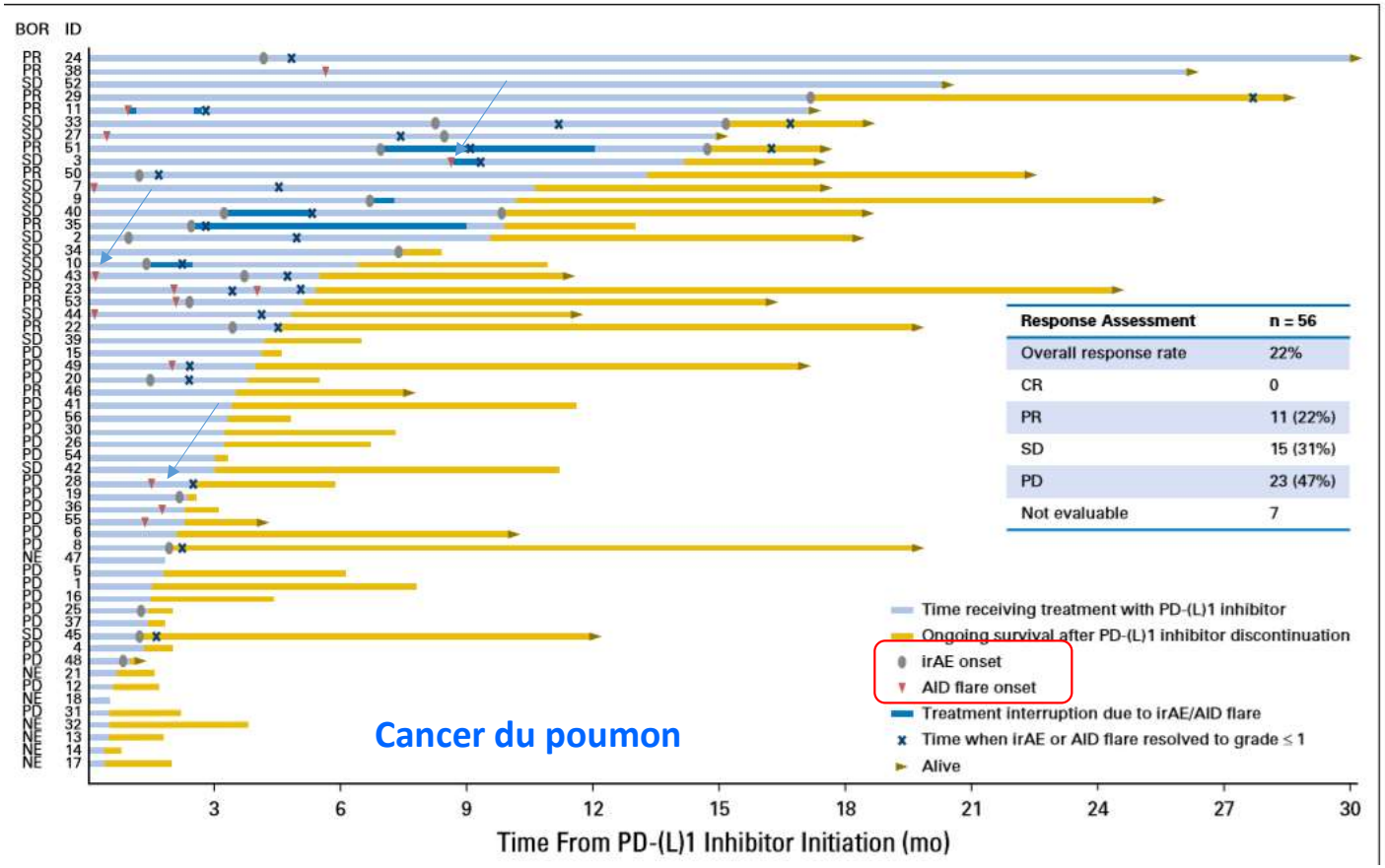
Comment gérer l'immunothérapie en oncologie

Chaque étape est importante pour la gestion des ICB et leurs complications



Selon Champiat et al. Annals Oncol. 2016

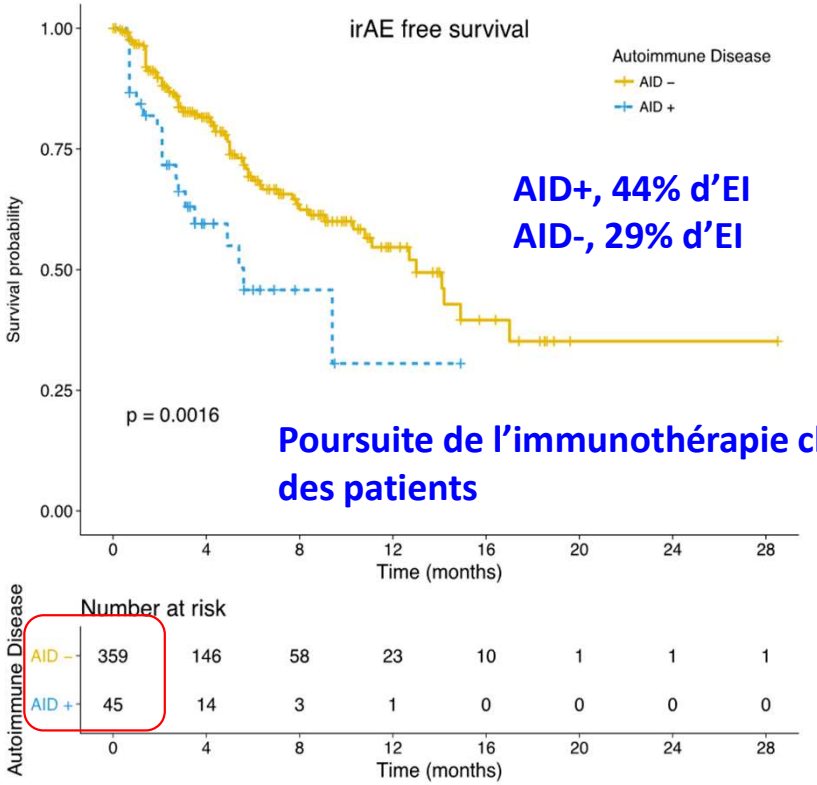
- **Auto-immunité et anti-PD-1**
- 55% des 56 patients feront une poussée et/ou un ir-AE
- Délai de survenue variable (0-6mois) (Leonardi et al. JCO 2018)



Response Assessment	n = 56
Overall response rate	22%
CR	0
PR	11 (22%)
SD	15 (31%)
PD	23 (47%)
Not evaluable	7

Une maladie auto-immune n'est pas *de facto* une contre-indication à l'immunothérapie

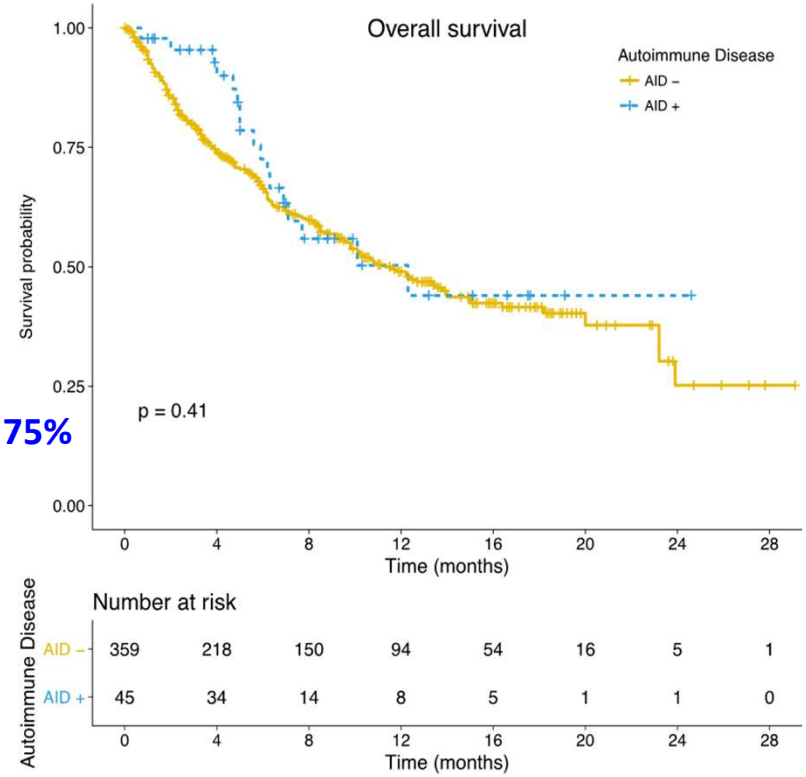
Apparition plus rapide et fréquence accrue d'EI-oi



AID+, 44% d'EI
AID-, 29% d'EI

Poursuite de l'immunothérapie chez 75% des patients

Pas de surmortalité si MAI



Danlos *et al.* ACR 2017, SNFMI 2017, EJC 2018

Les données Néerlandaises de mélanome : rassurantes !!

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibition in Patients With Melanoma and Preexisting Autoimmune Disease

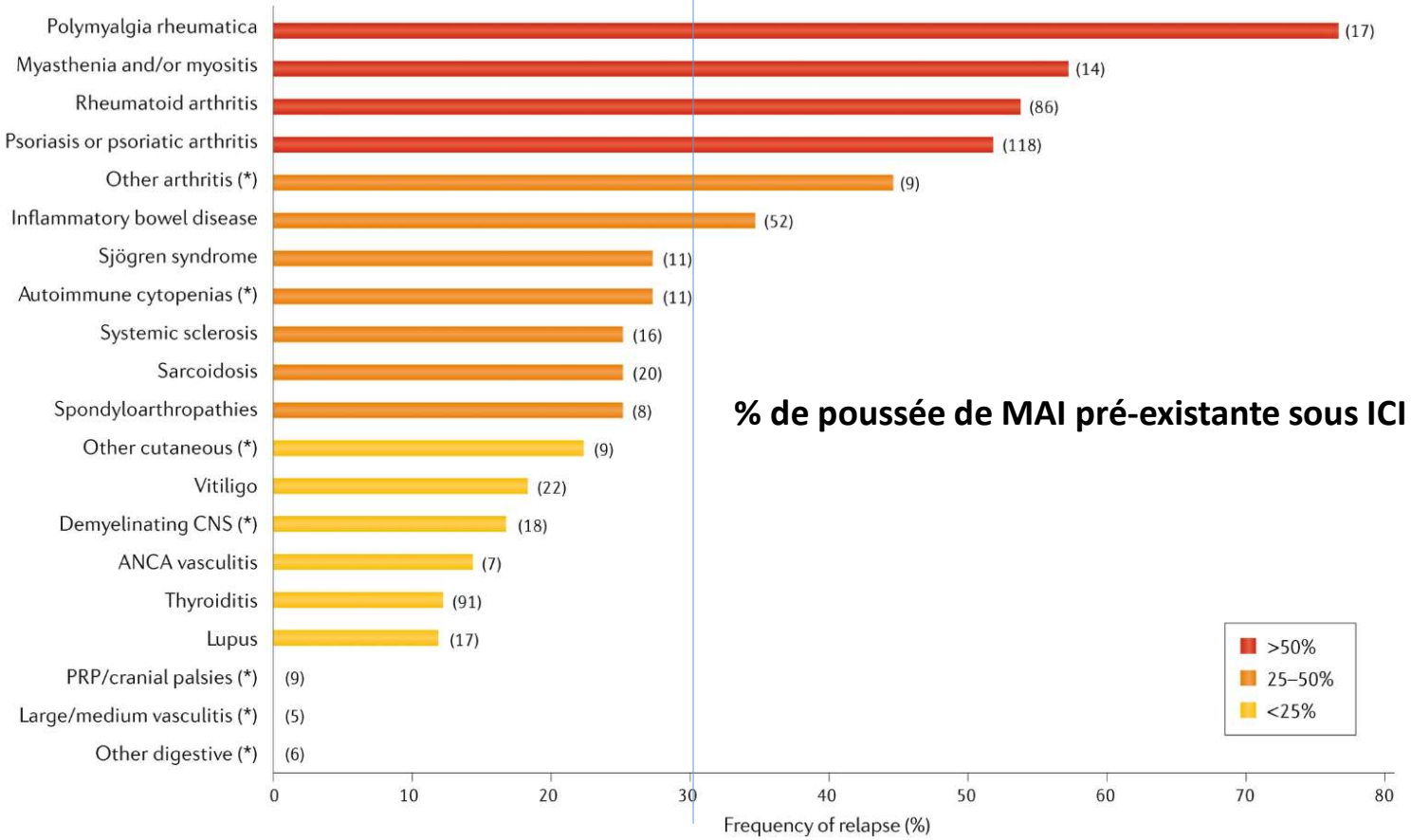
2021

A Cohort Study

Monique K. van der Kooij, MD; Karijn P.M. Suijkerbuijk, MD, PhD; Maureen J.B. Aarts, MD, PhD; Franchette W.P.J. van den Berkmortel, MD, PhD; Christian U. Blank, MD, PhD; Marye J. Boers-Sonderen, MD, PhD;

- 4367 patients dont 415 avec une MAI (9,5%)
- 228 MAI+ (55%) versus 2546 (58%) MAI- traités par ICI
- Incidence d'irAE de grade ≥ 3 non différente entre patients avec MAI ou sans (30%)
- Patients avec MICI plus à risque de colite
- Arrêt de l'ICI plus fréquent si MAI+ (17% vs 9%)
- ORR et survie non différentes entre patients avec MAI ou sans => pas de contre indication à traiter un patient avec MAI par ICI
- *Traduit aussi une meilleure prise en charge des patients sous ICI depuis les années 2015*

Le risque n'est pas le même selon la maladie auto-immune préexistante



% de poussée de MAI pré-existante sous ICI

Ramos-Casals, M., Brahmer, J.R., Callahan, M.K. et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. Nat Rev Dis Primers 6, 38 (2020). https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6

nature reviews disease primers

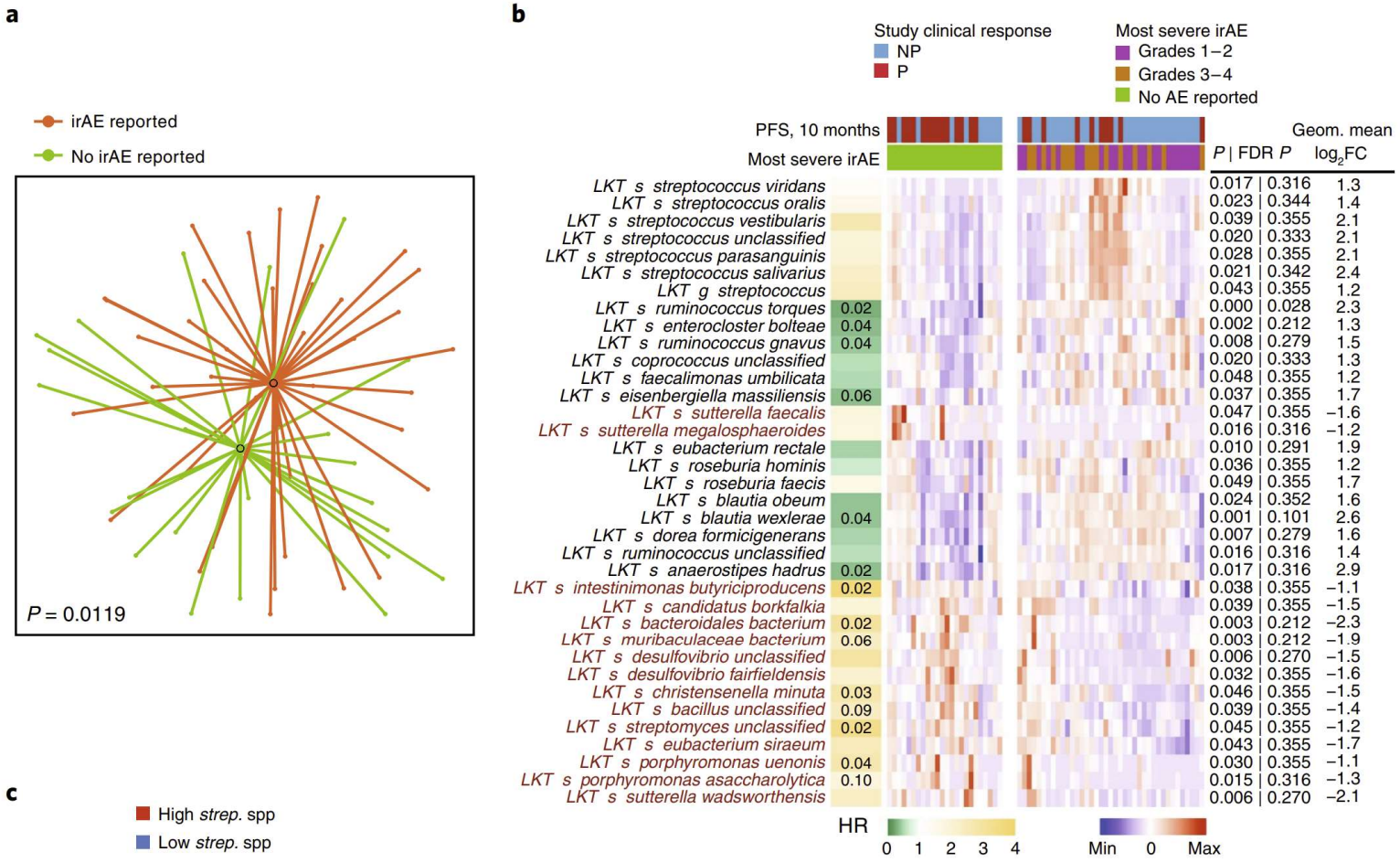
Prévenir : qui est à risque d'irAE ?

- Terrain familial et/ou personnel de maladie auto-immune
- Microbiote
- Réponse anti-tumorale
  - Association entre l'efficacité anti-tumorale de l'anti-checkpoint et le développement d'EI-oi ? (ex: vitiligo et Mélanome, CBNPC)

(Downey et al, Clin Cancer Res 2007, Hua et al. JAMA Dermatol. 2015, Weber et al. JCO 2017, Haratani et al. JAMA oncol. 2017)

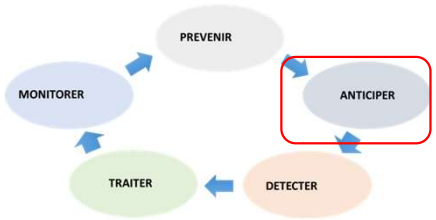
Education du patient +++ sur ses antécédents et ses symptomes
Ecoute du patient par l'oncologue !

Fecal microbial signatures are differentially associated with immune-related adverse events and progression-free survival in PD-1-treated patients with melanoma (1)



McCulloch J et al. Nat Med 2022

Anticiper

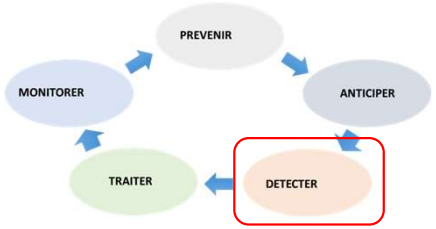


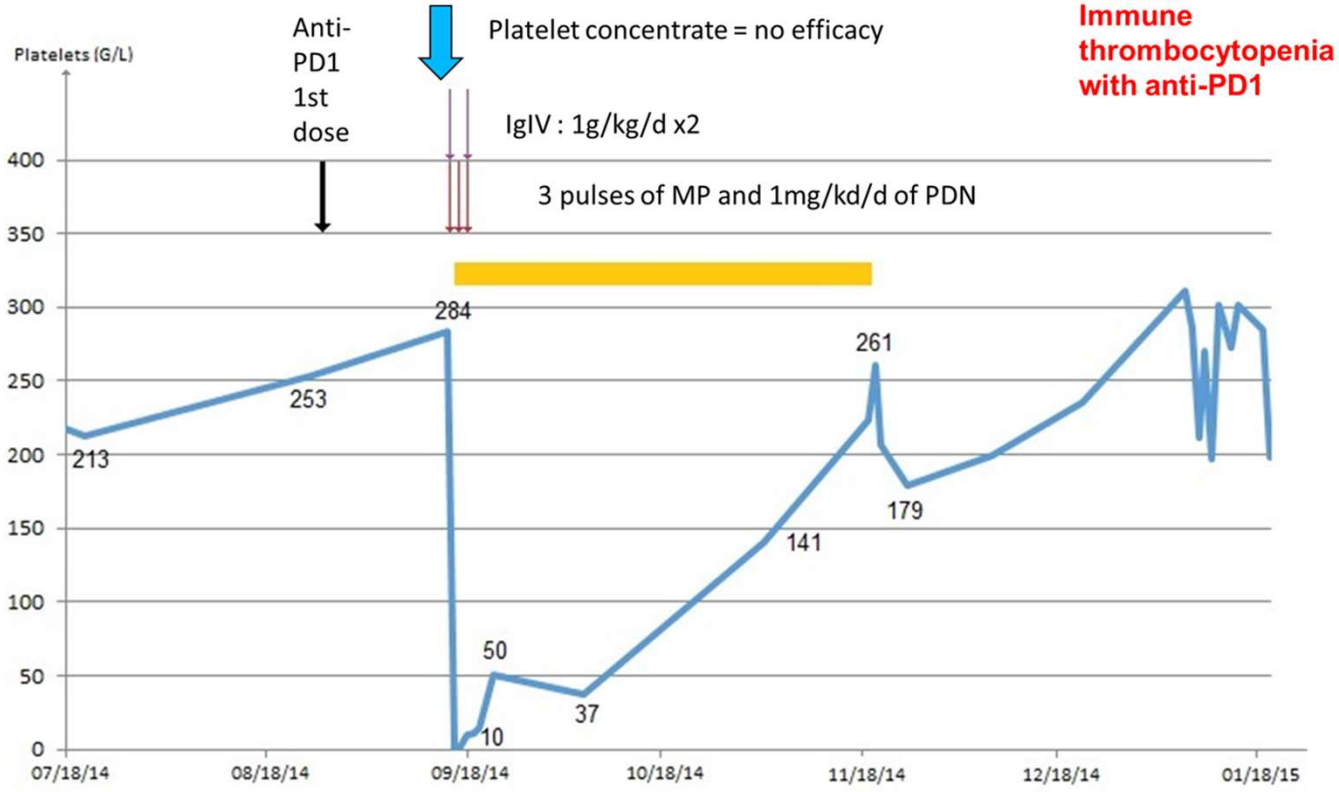
- Quel bilan doit-on faire avant de démarrer une immunothérapie?

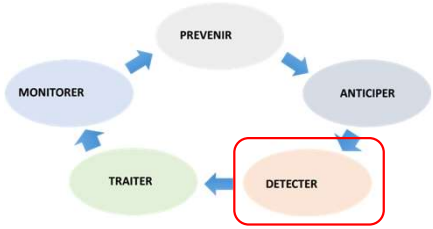
- Fonction des organes potentiellements ciblés par les toxicités
  - Axes endocriniens
  - Cœur
  - Poumon
  - Foie
  - Reins
  - Muscles
  - Hémato
- Sérologies VIH VHB VHC
- Question des auto-anticorps ?
- Question de l'adjuvant et néo-adjuvant

Détecter

- Savoir penser différemment...
- Ecouter le patient

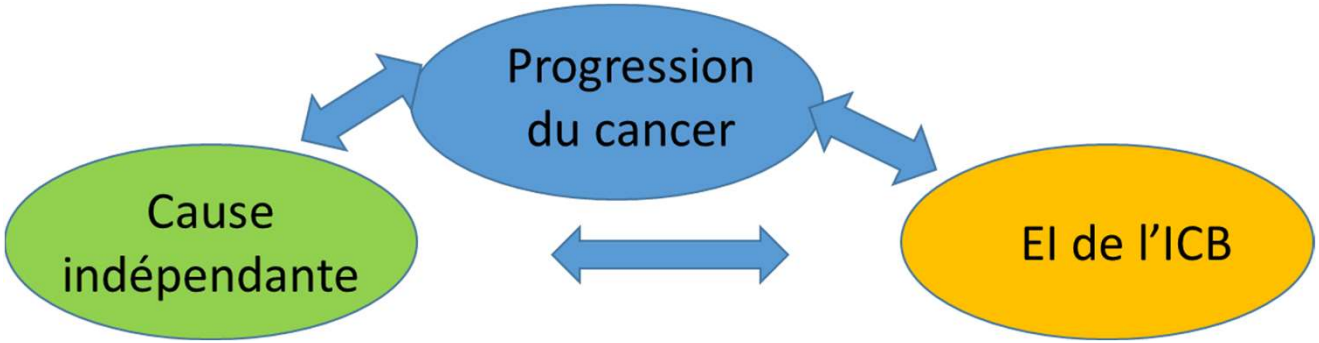






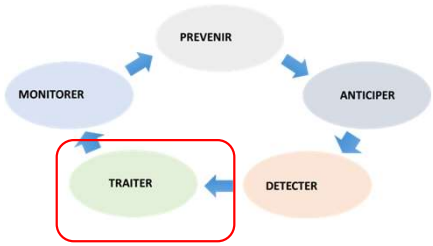
Détecter

- Savoir penser différemment... Y PENSER ++++
- Un symptôme nouveau chez un patient cancéreux sous ICB et sous corticoïdes peut être un EI d'origine immunologique corticoR ou cortico Dep mais pas seulement….



- Besoin de formation des oncologues, des urgentistes, des réanimateurs, des médecins généralistes, des radiologues…

Traiter



Quelques généralités

- Poursuite de l'immunothérapie si grade 1, suspension dès grade 2
- Les effets indésirables d'origine immunologique *seraient* avant tout « T dépendants » donc il faut cibler les lymphocytes T auto-réactifs
- Corticothérapie habituellement proposée dès le grade 2
- Durée de la baisse de la corticothérapie : 4 à 6 semaines
- Questions de la réintroduction possible

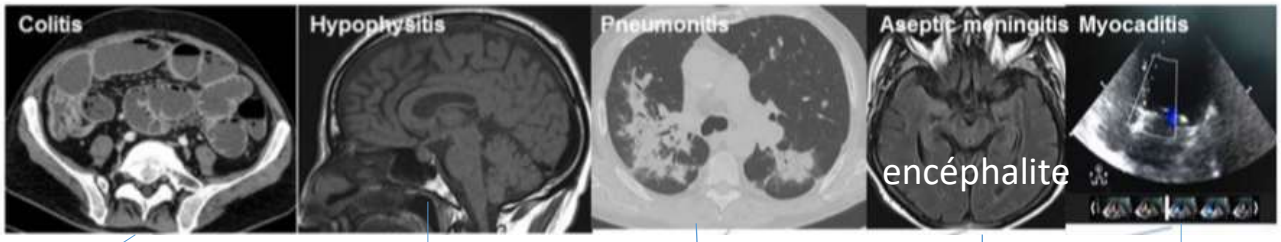
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ASCO SPECIAL ARTICLE

2018

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomasso, Carole Seigel, Alexander Spira, Maria E. Suarez Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

EN REANIMATION



Myosite

Corticoides: 1mg/kg/J et si grade 3-4: bolus MP

Hydrocortisone en 1er

Corticoides: 1mg/kg/J

Corticoides: 1mg/kg/J et bolus MP

Si pas d'amélioration à J5

Infliximab
Vedolizumab
CI anti IL6-R

Avis pluridisciplinaire

Si pas d'amélioration

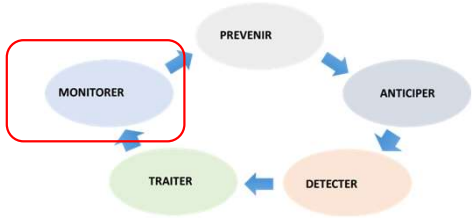
Bolus CYC
MMF
IgIV

Si encéphalite :
Echanges plasmatiques
IgIV
Rituximab ++
Natalizumab

Si myosite:
IgIV ou échanges plasmatiques, rituximab, tocilizumab, MTX

Si myocardite
Echanges plasmatiques
MMF
Tacrolimus
Abatacept
SAL
CI IL6-R CI anti TNF ?

Monitorer



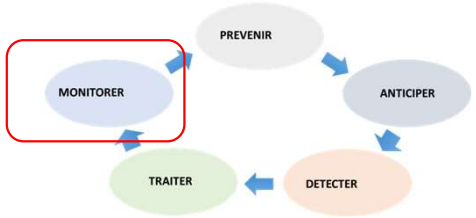
- Monitoring avant / pendant / après l'immunothérapie
- Travail collaboratif ++
- Quels risques ?
  - Du traitement des effets indésirables immunologiques

Les risques d'immunosuppression

Infections (colite CMV, aspergillose, infections bactériennes…) (Kyi et al. J Immunother Cancer 2014, Del Castillo et al. CID 2016 …)

Rechercher une infection opportuniste si le patient s'aggrave ou se ré-aggrave après le début d'un traitement immunosuppresseur

Monitorer



- Monitoring avant / pendant / après l'immunothérapie
- Travail collaboratif ++
- Quels risques ?
  - Du traitement des effets indésirables immunologiques

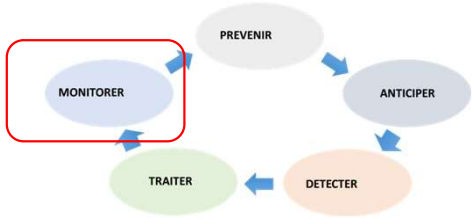
Quels sont les risques d'inefficacité du traitement anti-cancéreux du fait d'une corticothérapie?

Pas d'effet dans le cas du mélanome mais poumon ? (Weber et al. JCO 2016, Horvat et al. JCO 2015,)

Rôle probable du contexte de prescription de la corticothérapie = > rassurant pour la gestion des irAEs (Ricciutti et al. JCO 2020)

Question ouverte actuellement : effet délétère d'un traitement immunosuppresseur pré-existant ? (Tison et al. Arthritis Rheum 2019)

Monitorer



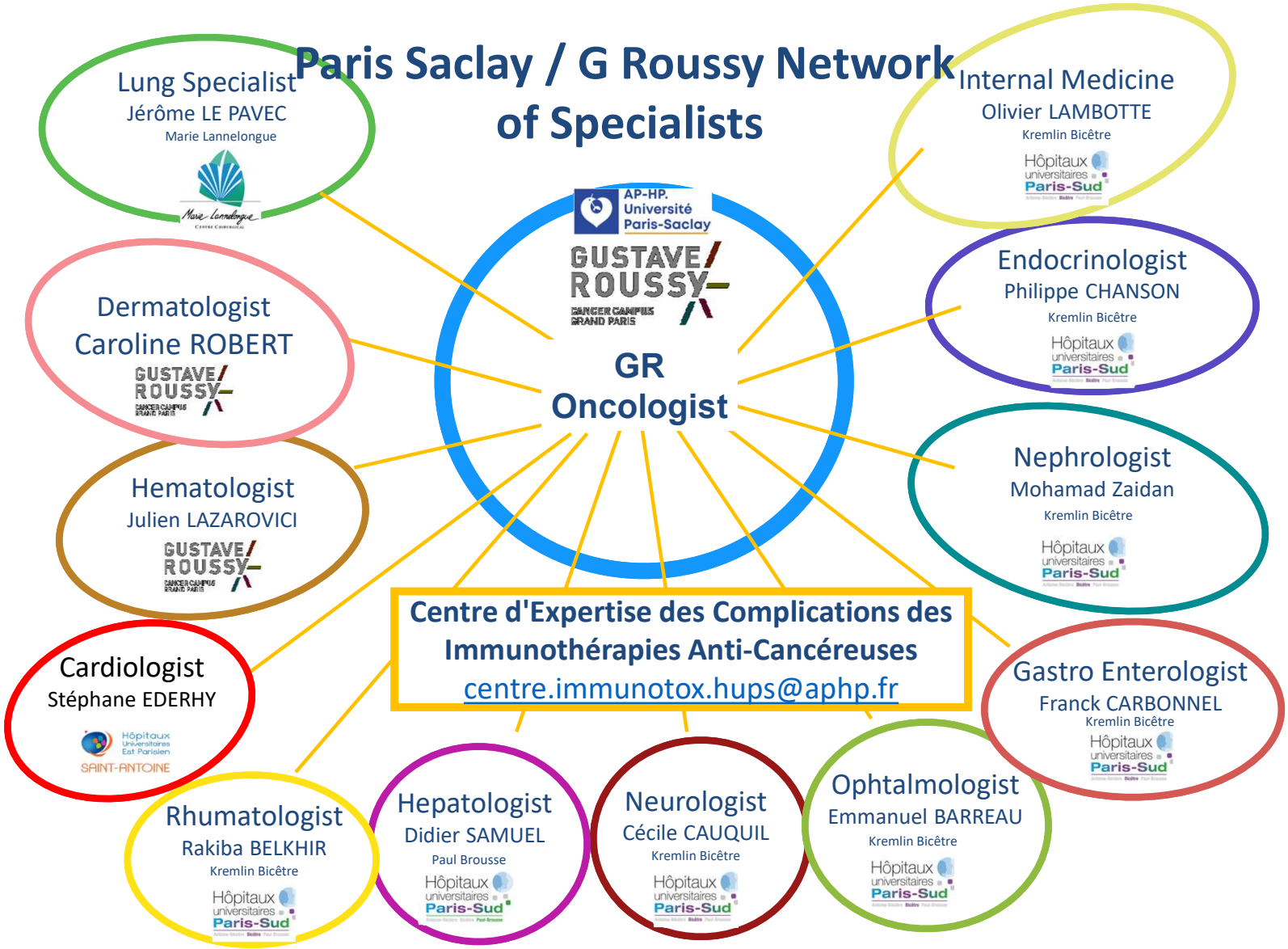
- Monitoring avant / pendant / après l'immunothérapie
- **Travail collaboratif ++**

Actions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Saclay et de G Roussy pour la gestion des complications des Immunothérapies

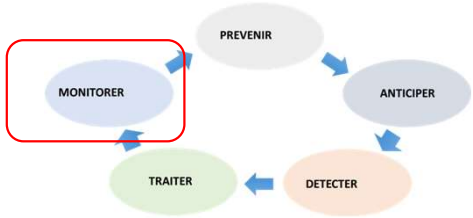
1/ Mise en place d'un réseau de correspondants de spécialité depuis 2015

Un référent par service, joignable sur mobile perso. / DECT / mail

Paris Saclay / G Roussy Network of Specialists



Monitorer



- Monitoring avant / pendant / après l'immunothérapie
- **Travail collaboratif ++**

Actions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Saclay et de G Roussy pour la gestion des complications des Immunothérapies

1/ Mise en place d'un réseau de correspondants de spécialité depuis 2015

Un référent par service, joignable sur mobile perso. / DECT / mail

2/ Mise en place d'une RCP de recours ImmunoTox

Implication des cliniciens du réseau pour discuter les dossiers

Mise en place Juin 2016 à Gustave Roussy, hebdomadaire

Discussion de dossiers avec toxicité ou à risque de toxicité, de GR et en multicentrique national (conf call et feuille de RCP standardisée)

Contact = RCP.iTOX@gustaveroussy.fr

3/ Création d'un Centre d'expertise APHP des Complications des Immunothérapies sur les Hôpitaux Universitaires Paris Sud (Janv 2017)

Un secrétariat dédié (centre.immunotox.hups@aphp.fr)

La question du « rechallenge »

- Réintroduction de l'immunothérapie après toxicité
- 80 patients sous CTLA-4+anti-PD-1 arrêtés pour irAE: colite 41%, hepatite 36%, pneumonie 4%
- 96% tt par steroids et 21% par immunosuppresseurs
- Tous « rechallengés » par anti-PD-1 seul
- 18% (n=14) feront le même irAE (14j, mediane)

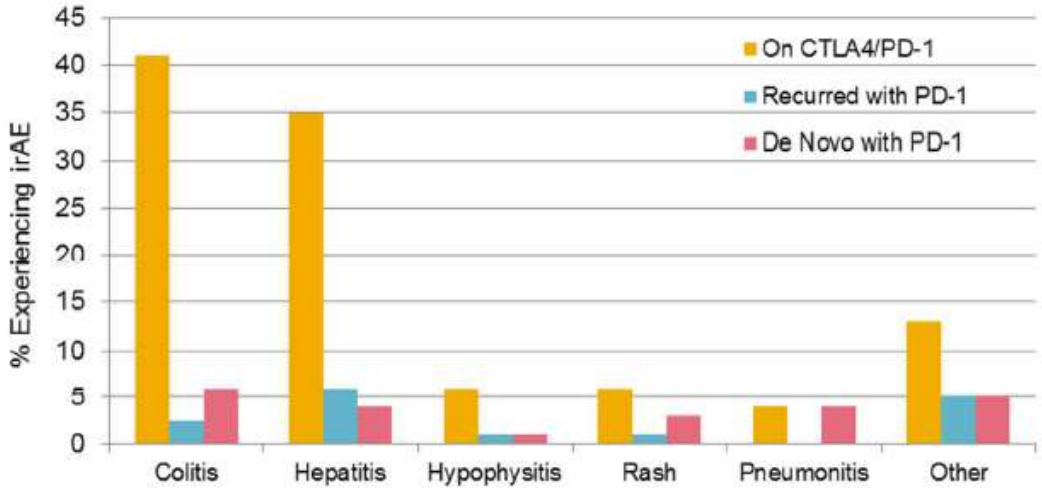
7 grade 3-4, 1 dcd

- 21% (n=17) feront un nouvel irAE

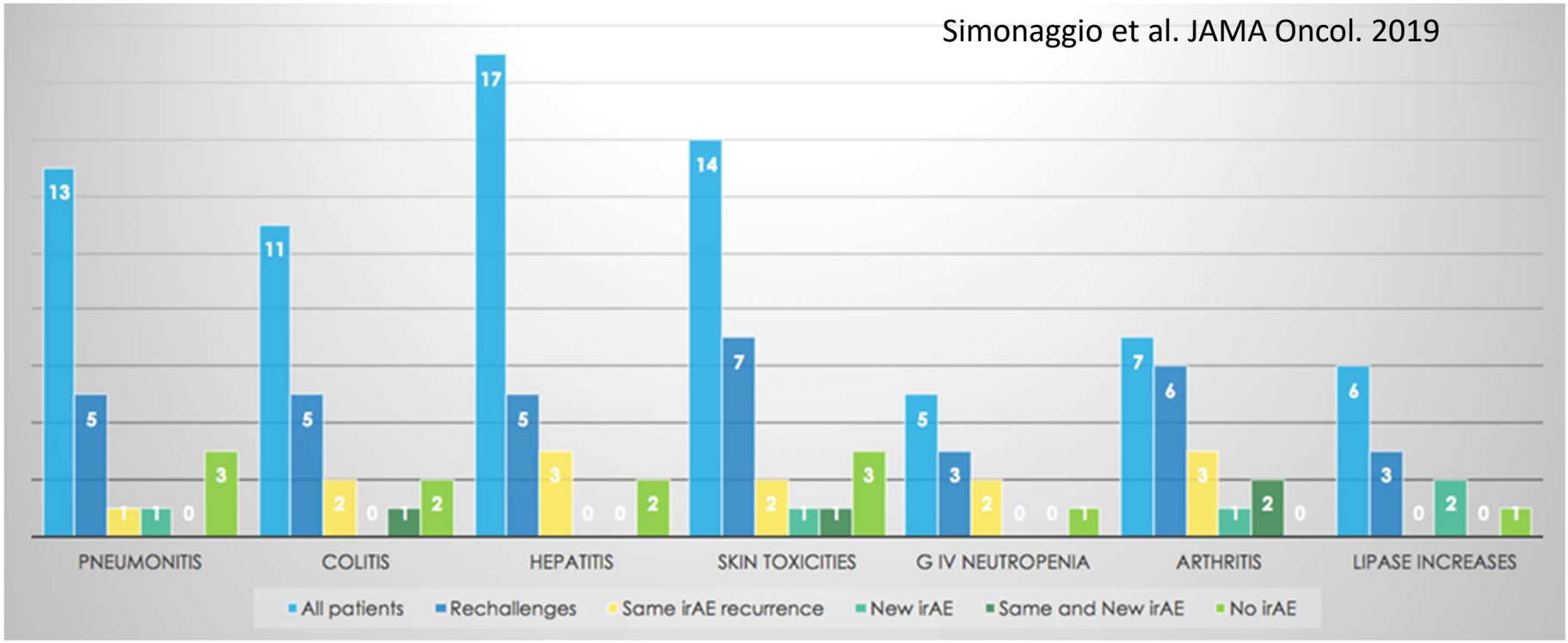
6 grades 3-4

réintroduction possible++

Pollack et al. Annals Oncol. 2018



La question du « rechallenge » après toxicité d'une monothérapie par anti-PD-1 / L1 : c'est possible



93 patients discutés pour rechallenge en RCP iTOX après toxicité grade > 1 et arrêt de l'anti PD-1 / L1
40 (43%) rechallengés avec le même ICI
22 patients (55%) font le même et/ou un autre irAE
Pas de différence entre les deux groupes rechallengés ou non (âge, cancer, sévérité des irAE, corticothérapie…)
Pas de toxicité plus sévère, 0 dc

En conclusion

- Survenue possible à tout moment (y compris après l'arrêt de l'immunothérapie et sur le long terme)
- Majoration des toxicités si combinaison
- Attention aux diagnostics différentiels +++ (infections …)
- Penser
  - Fatigue : insuff surrénale, dysthyroidie, anémie
  - Atteintes potentiellement fatales et difficiles à diagnostiquer : POUMON interstitiel, MYOCARDITE (tropo ECG++), Insuff surrénale, hypophysite, troubles neurologiques centraux
  - Céphalées : méningite, hypophysite…
  - Myalgies = myosite = vérifier si pas de myocardite
  - Si > 7 selles par jour : !! Colite grave
- Corticothérapie habituellement proposée dès le grade 2
- Toxicités corticorésistantes RARES
- Travailler en réseau +++ / Formation

Comment améliorer la prise en charge des patients sous immunothérapie ?

<u>Formation des patients et des soignants</u>

- Création de supports
- Création du **Diplôme Universitaire d'Immuno-Oncologie**
- Symposium

iTOX

(2017, 2018, 2019, 2021, 2022)

iTOX 2023 :

25-26 Mai

Et c’est fini…

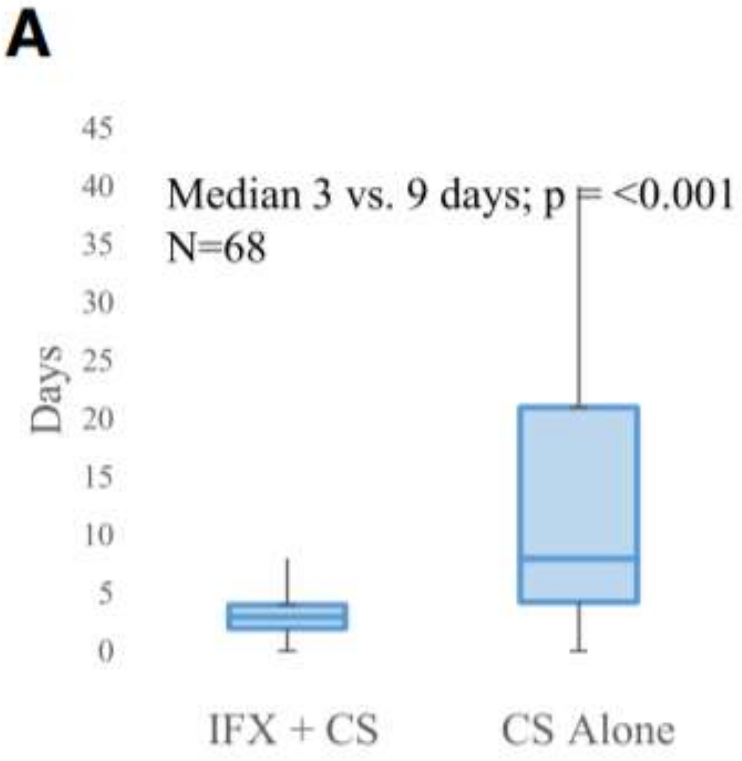
Johnson *et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2018) 6:103
https://doi.org/10.1186/s40425-018-0412-0

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

RESEARCH ARTICLE **Open Access**

Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis

Daniel H Johnson[1], Chrystia M Zobniw[2], Van A Trinh[2], Junsheng Ma[3], Roland L Bassett Jr[3], Noha Abdel-Wahab[1,2], Jaime Anderson[2], Jennifer E Davis[4], Jocelyn Joseph[2], Marc Uemura[1], Ali Noman[5], Hamzah Abu-Sbeih[5], Cassian Yee[1], Rodabe Amaria[1], Sapna Patel[1], Hussein Tawbi[1], Isabella C Glitza[1], Michael A Davies[1], Michael K Wong[1], Scott Woodman[1], Wen-Jen Hwu[1], Patrick Hwu[1], Yinghong Wang[5†] and Adi Diab[1*†]



Toxicité digestive cortico-résistante

Intérêt des JAK i ?

CORRESPONDENCE

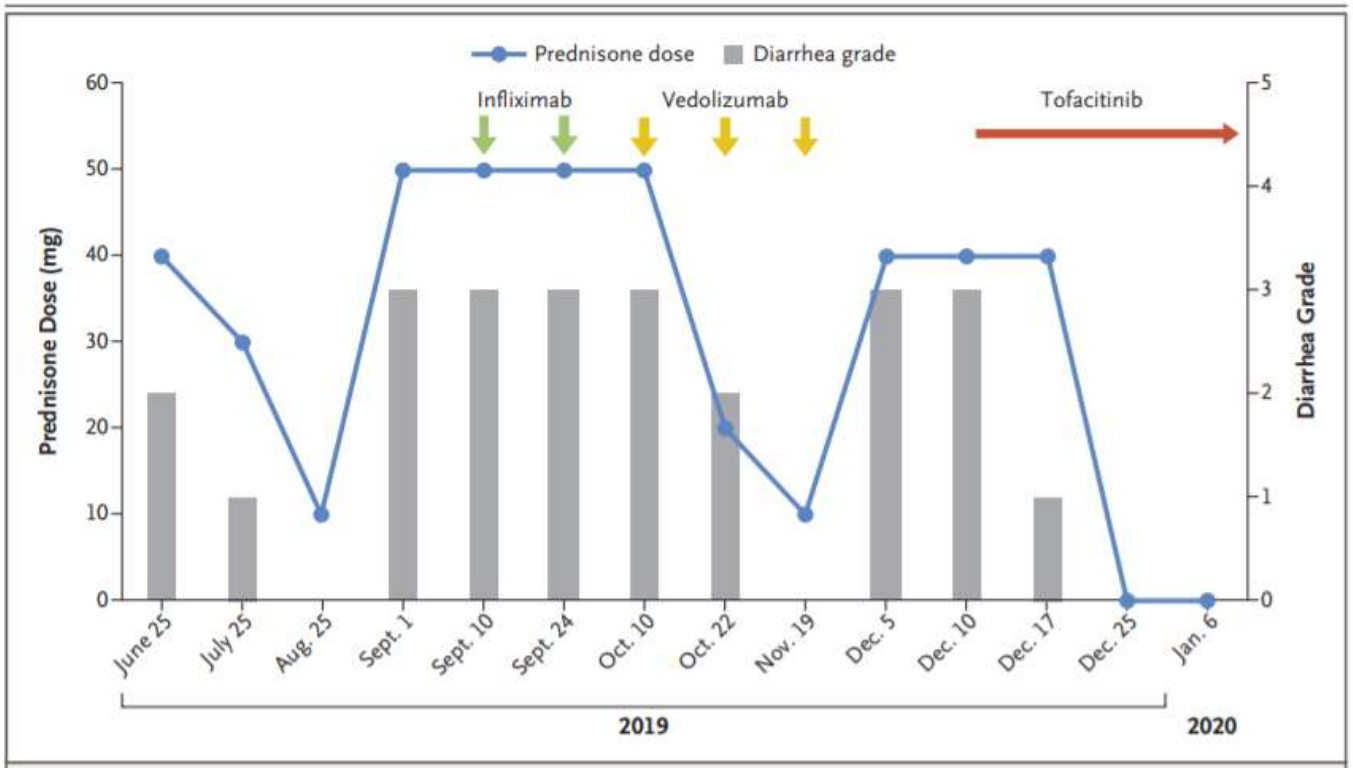
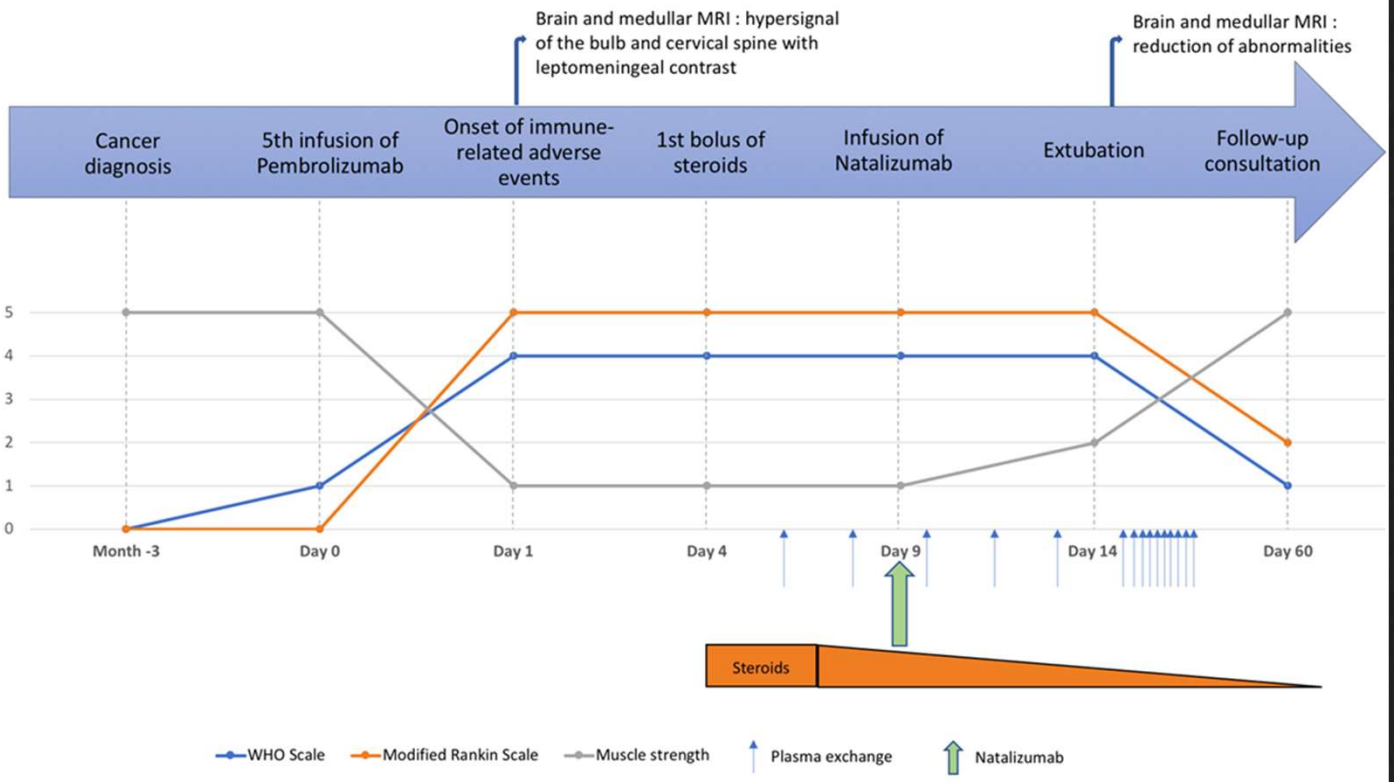
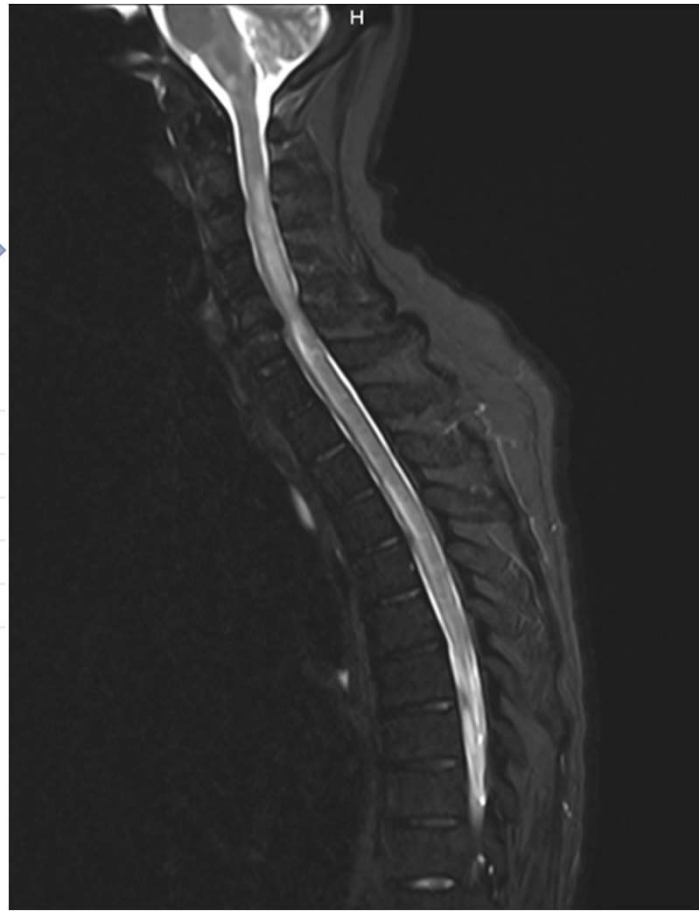


Figure 1. Course of Treatment in a Patient with Immune-Related Colitis.

Intérêt du natalizumab





Basin et al; EJC 2021

Impact du traitement corticoide

cancers MDPI

Review

Association of Steroids Use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis 2020

Fausto Petrelli [1,*,†], Diego Signorelli [2,†], Michele Ghidini [3], Antonio Ghidini [4], Elio Gregory Pizzutilo [5], Lorenzo Ruggieri [5], Mary Cabiddu [1], Karen Borgonovo [1], Giuseppina Dognini [6], Matteo Brighenti [7], Alessandro De Toma [2], Erika Rijavec [3], Marina Chiara Garassino [2], Francesco Grossi [3] and Gianluca Tomasello [5]

- Méta-analyse basée sur les bases de données EMBASE, PubMed, SCOPUS, Web of Science, and Cochrane Library
- 16 études, 4045 patients
- Risque accru de décès et de progression si corticoïdes (HR = 1.54, 95% CI: 1.24–1.91; p = 0.01 et HR = 1.34, 95% CI: 1.02–1.76; p = 0.03)
- Impact principal sur la survie si l'indication est pour le cancer
- Pas d'impact sur la survie si c'est pour la gestion d'irAEs

Use of steroids and irAEs: the indication is determinant

cancers

MDPI

Article

Impact of Intercurrent Introduction of Steroids on Clinical Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients under Immune-Checkpoint Inhibitors (ICI)

Andrea De Giglio [1,2], Laura Mezquita [1,3,4], Edouard Auclin [5], Félix Blanc-Durand [1], Mariona Riudavets [1], Caroline Caramella [6], Gala Martinez [1], Jose Carlos Benitez [1], Patricia Martín-Romano [7], Lamiae El-Amarti [1], Lizza Hendriks [1,8], Roberto Ferrara [1,9], Charles Naltet [1], Pernelle Lavaud [1], Anas Gazzah [7], Julien Adam [10], David Planchard [1], Nathalie Chaput [11,12] and Benjamin Besse [1,13,*]

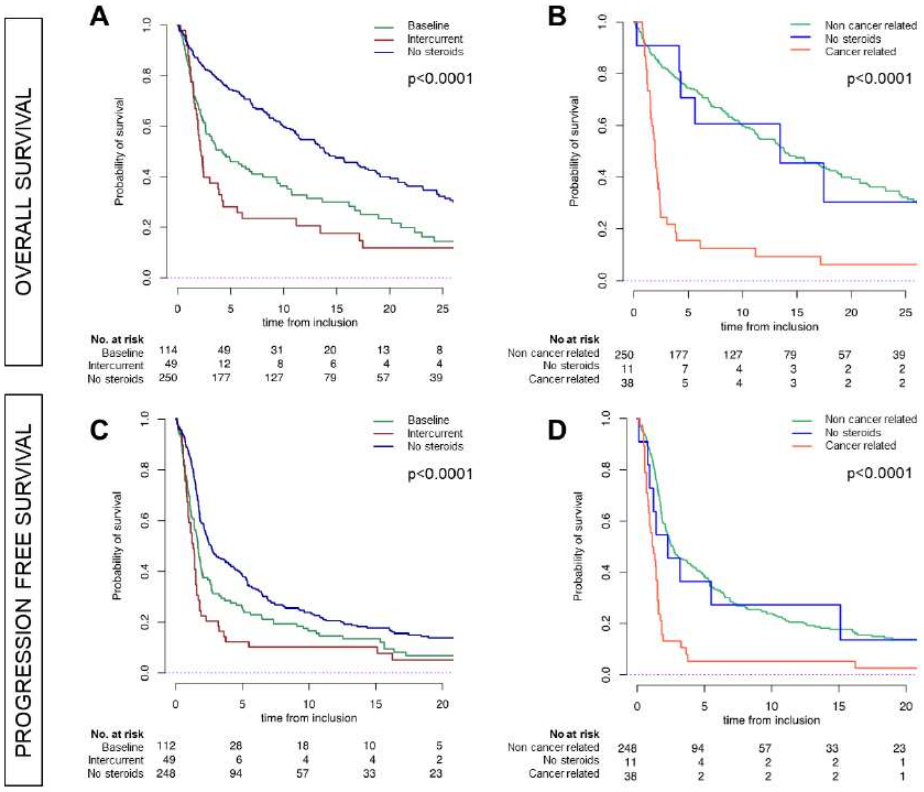
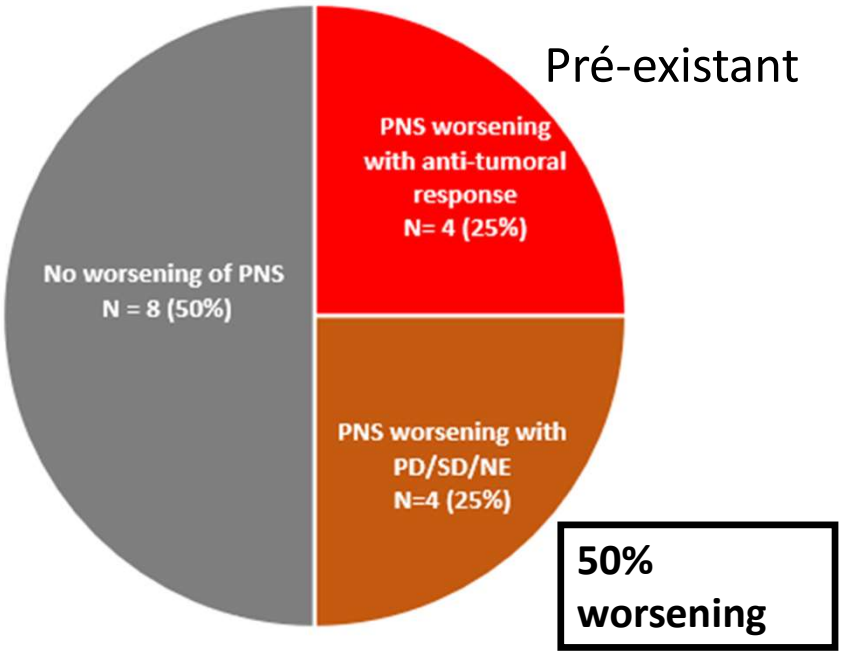


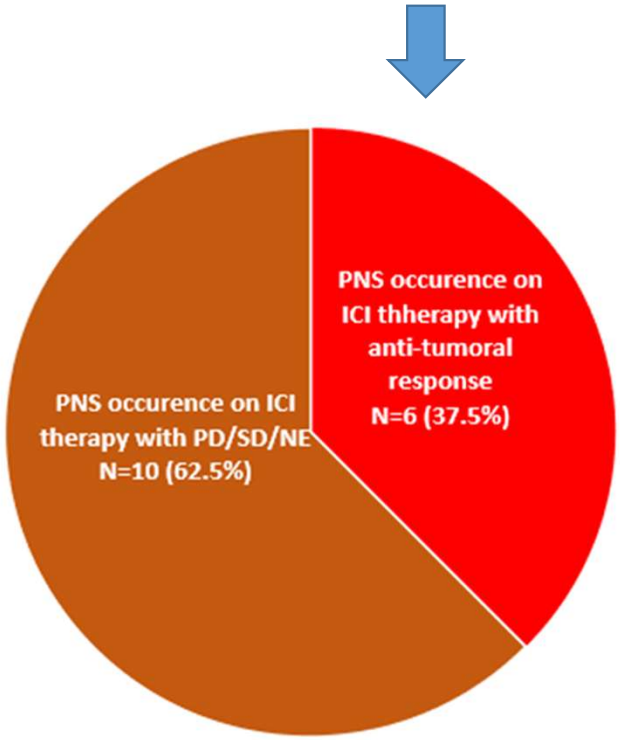
Figure 1. Outcomes to ICI treatment in the group of patients treated with intercurrent steroids for

PARAP-1 study - rationnel

PARAneoplastic and anti-PD (L) 1 therapies

- **32 observations : 16 de sd PN pré-existants à l'immunothérapie et 16 démasqués par l'immunothérapie**
- **Possible sd PN malgré réponse à l'immunothérapie**

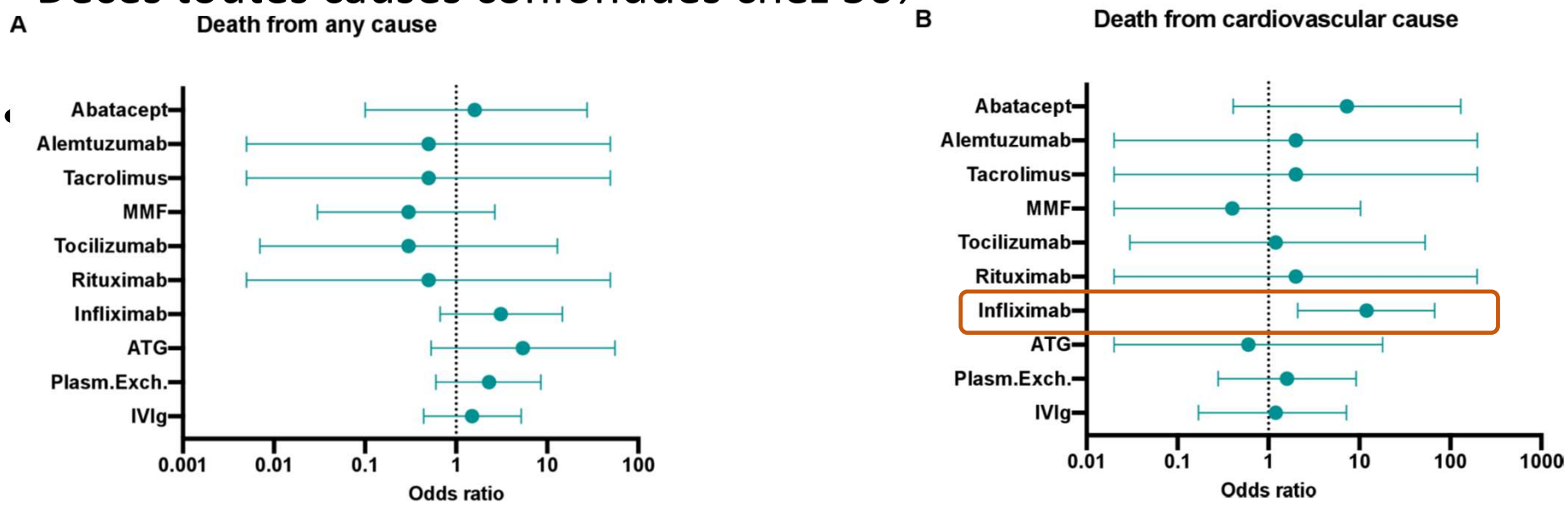




Manson et al. JITC 2019

Myocardites

- Intensification thérapeutique plus fréquente si
  - survenue précoce
  - Combinaison
  - Association myasthénie ou myosite
- 33 décès (38%) dont 8 cas (13%) DCD pour causes cardiaques
- Décès toutes causes confondues chez 50% des patients avec



B/ Delayed Immune-related events (DIRE)

Occurrence or identification of a new irAE more than 3 months after ICI STOP

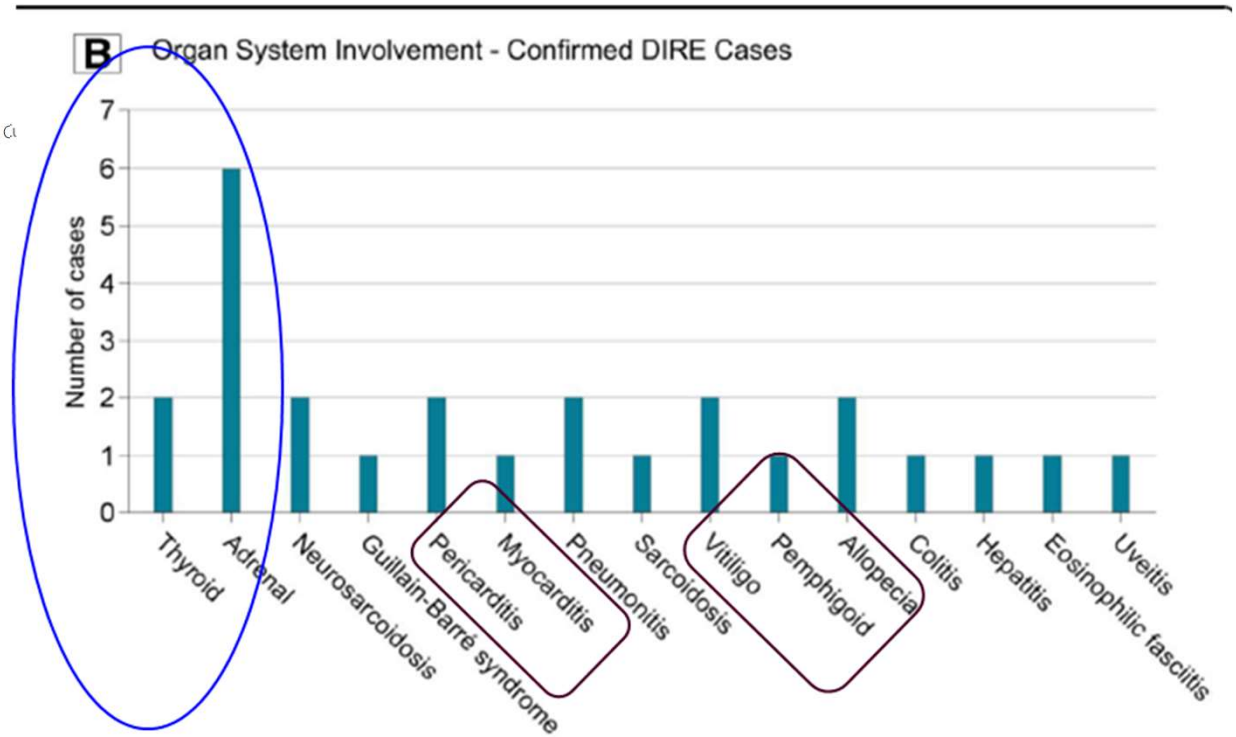
Couey *et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2019) 7:165
https://doi.org/10.1186/s40425-019-0645-6

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

RESEARCH ARTICLE Open Access

Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance

Marcus A. Couey[1], R. Bryan Bell[1], Ashish A. Patel[1], Meghan C. Romba[2], Marka R. Crittenden[3], Brendan D. Cu
Walter J. Urba[1] and Rom S. Leidner[1*]



Endocrinopathies should be looked for ++ <u>but not only</u>…
(literature review: 2008-2018 : 26 cases)
Median time to occur: 6 months [3-28]