

Manifestations auto-immune des immunothérapies en oncologie

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Saclay

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Saclay

olivier.lambotte@aphp.fr

Liens d'intérêt

- BMS
 - MSD
 - Astra Zeneca
 - Incyte
-
- Janssen
 - Gilead

Les points de contrôle du Système Immunitaire

- 1. Le rationnel immunologique**
2. Une efficacité prometteuse en cancérologie
3. Le revers de la médaille
4. Les questions

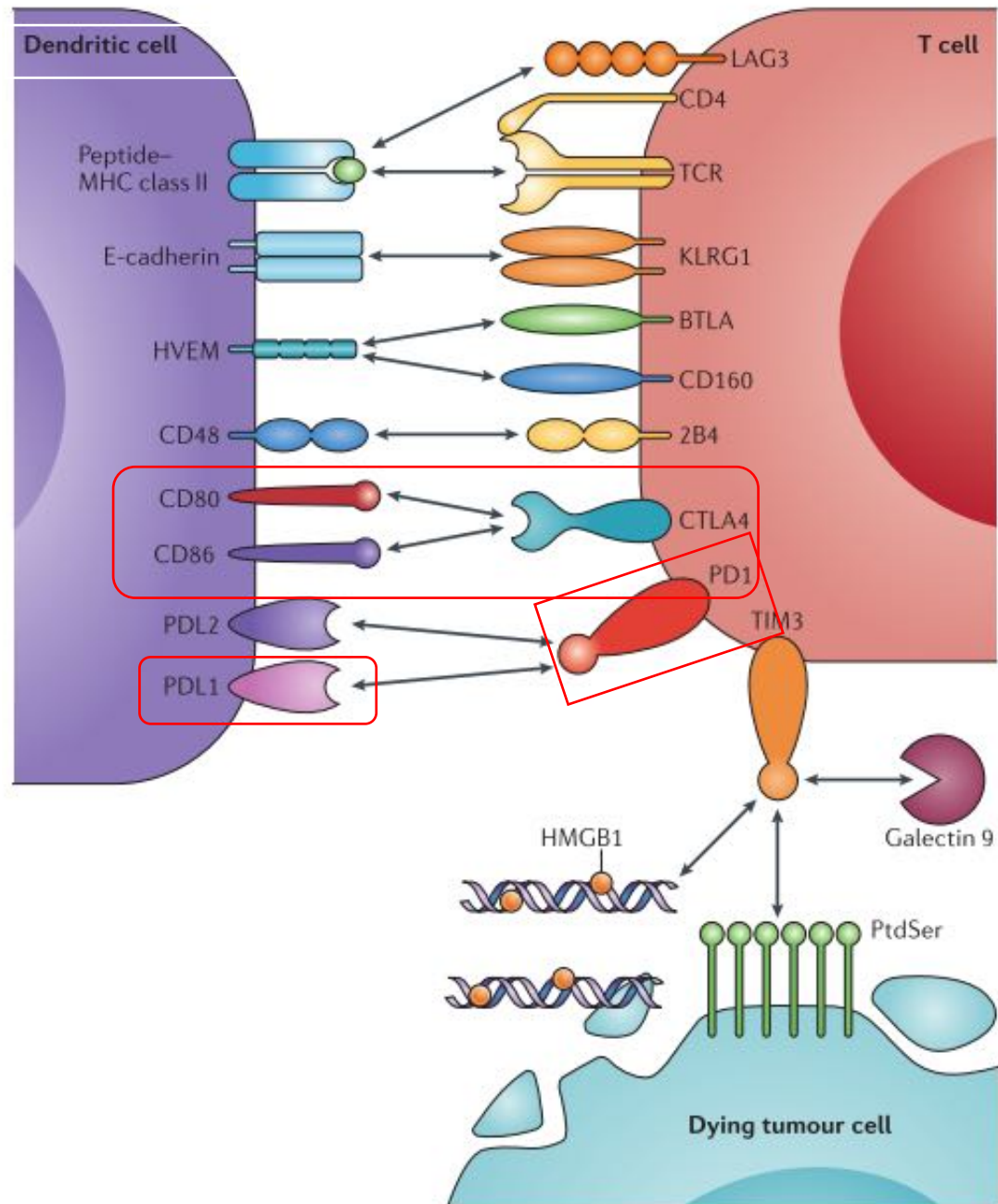
Les points de contrôle du Système Immunitaire

- **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

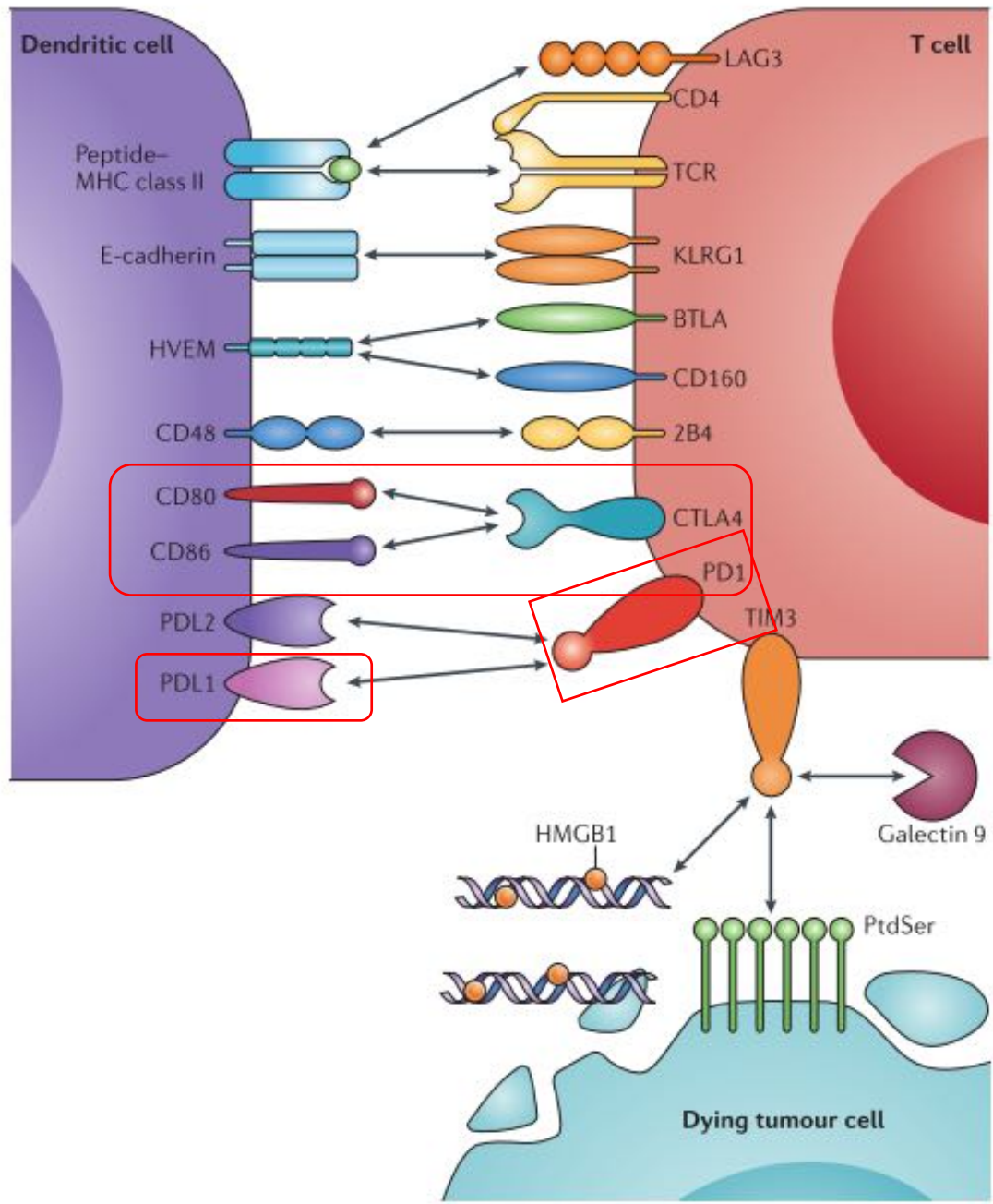
Rôle clé dans la communication entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques

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



Le monde des récepteurs inhibiteurs qui bloquent l'activation des lymphocytes T

- Expression sur les lymphocytes T
- Induits après l'activation T
- Décrits pour la plupart chez l'homme sur des LT spécifiques de tumeurs (*et sur LT anti viraux*)
- Ligands exprimés sur les cellules du système immunitaire mais aussi les cellules de différents organes
- Voies PD1 et CTLA4 essentielles



Le monde des récepteurs inhibiteurs qui bloquent l'activation des lymphocytes T

- Régulation fine+++ : si inactivation = pathologies auto-immunes
- Inactivation de CTLA4 = Sd lymphoproliferatif et auto-immunité chez l'homme (Schubert et al Nat Med 2014)
- Inactivation de PD1 = modèle murin de lupus (Nishimura et al. Immunity 1999)

Détournement des immune checkpoints par la cellules tumorale et les cellules de son microenvironnement = survie tumorale car inactivation des lymphocytes T anti-tumoraux

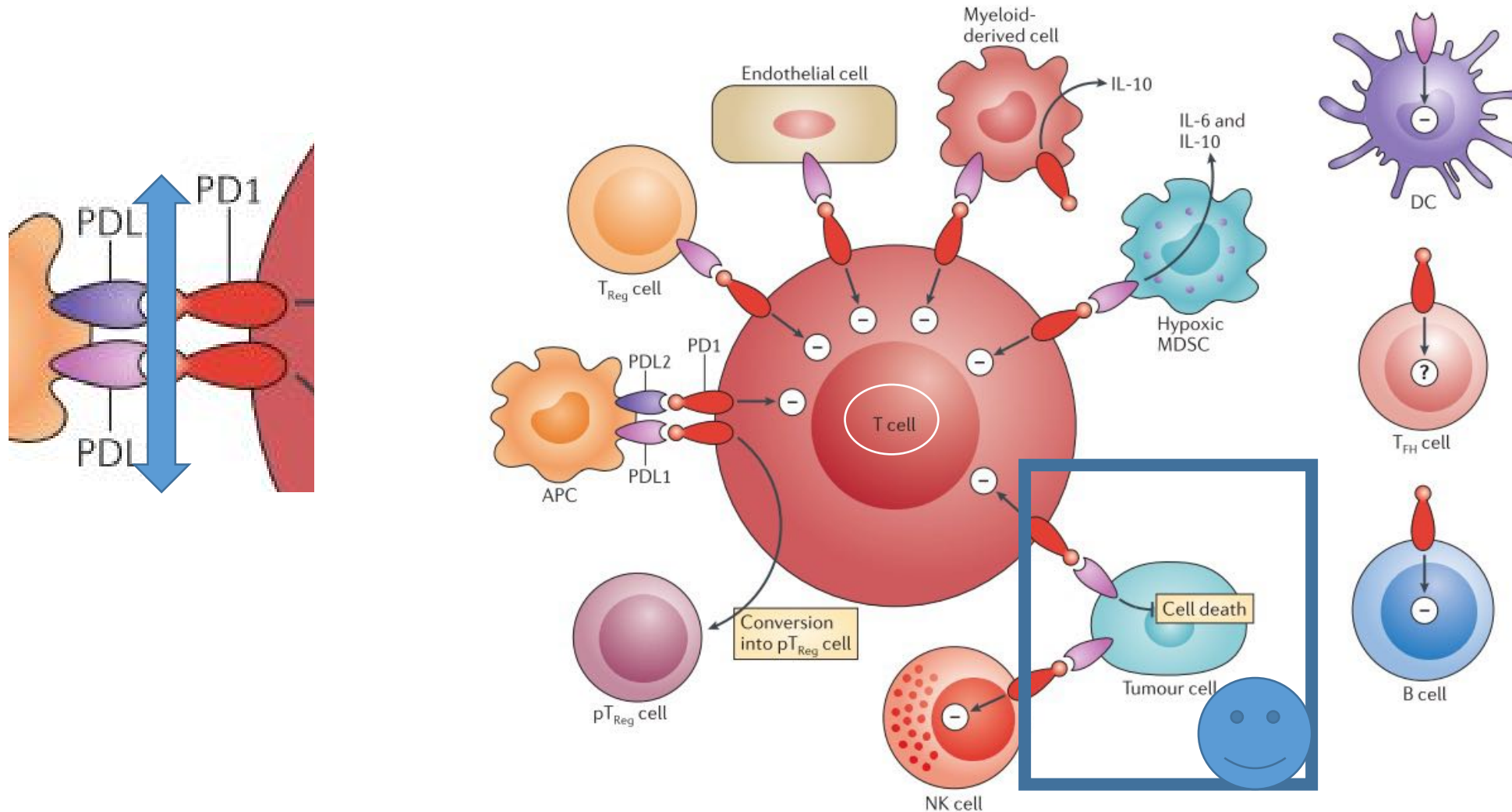
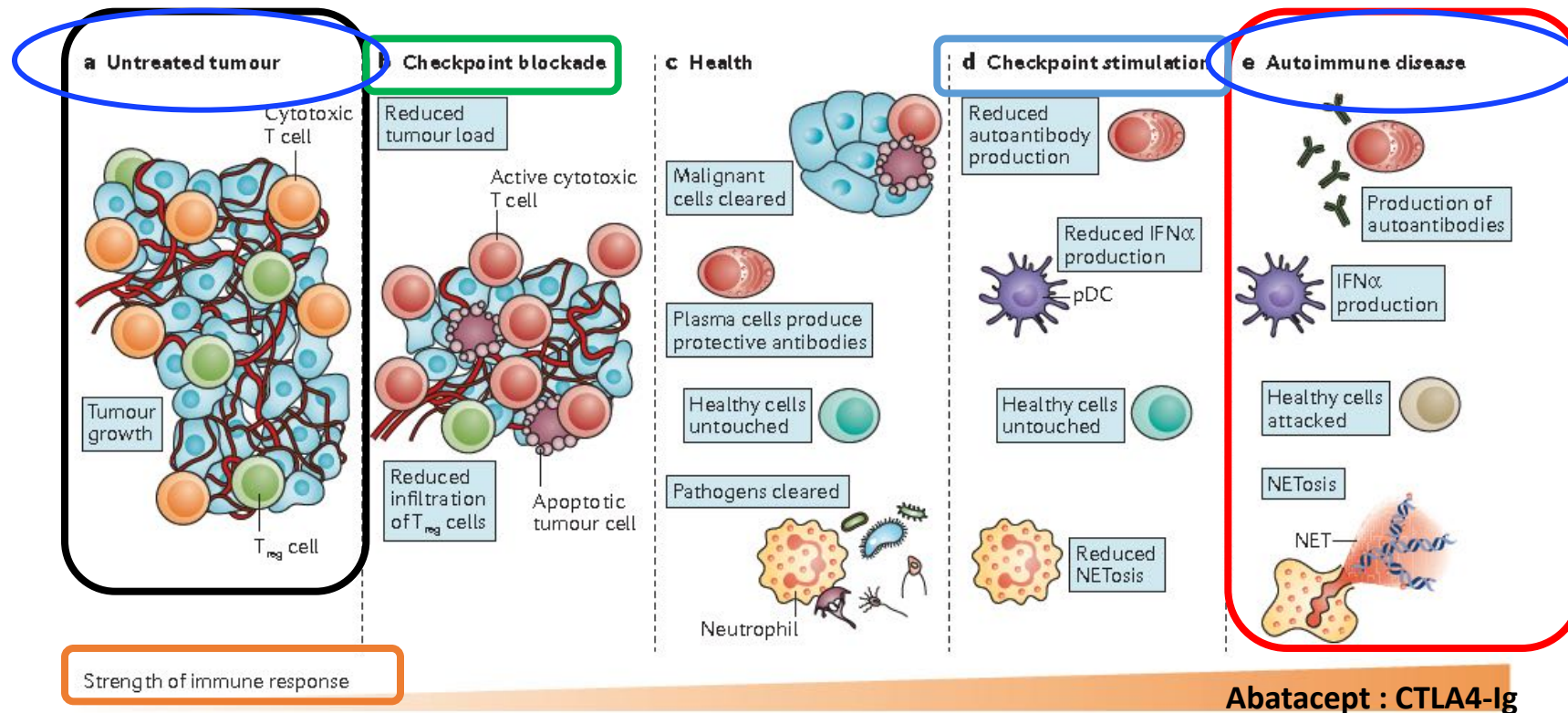


Figure 2 | **Mechanisms of action of PD1, PDL1 and PDL2.** The potential roles of programmed cell death protein 1 (PD1),

Le système immunitaire est à l'équilibre grâce à une régulation fine de dizaines d'immune check-points



Van der Vlist et al. NRI 2016

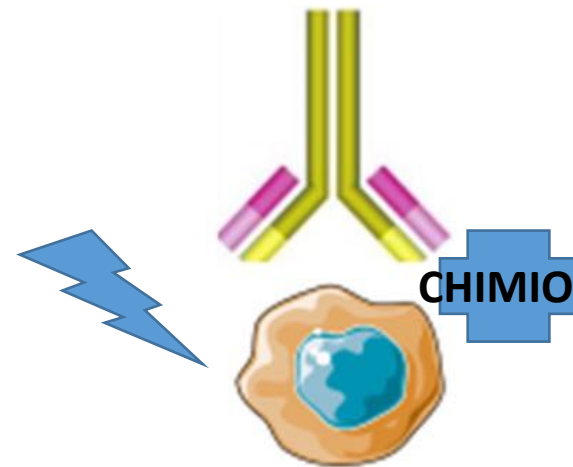
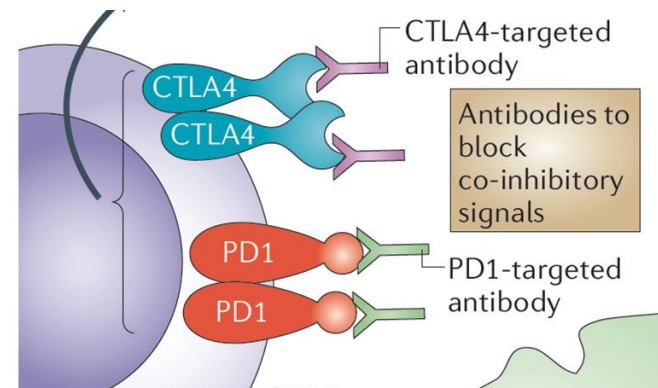
Ipilimumab : anti-CTLA4

Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont :

- une avancée majeure en cancérologie

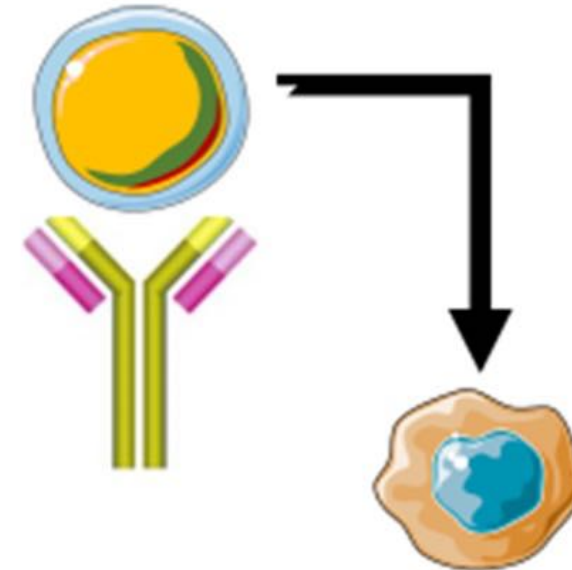
**Paradigme Historique:
Cibler la cellule tumorale**

**Nouveau Paradigme:
Cibler la cellule immunitaire**



Cellule Tumorale

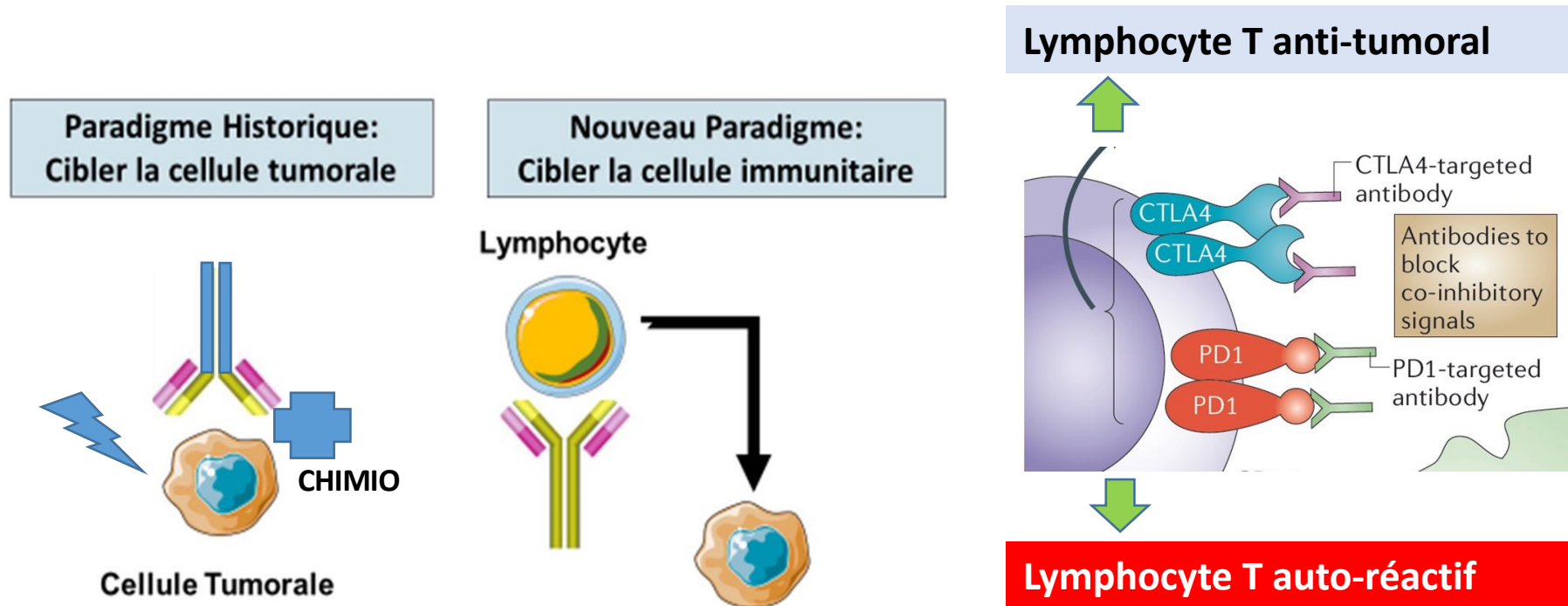
Lymphocyte



Les ICI sont :

- une avancée majeure en cancérologie
- mais au prix d'un nouveau type de toxicité auto-immune (immune-related adverse events – irAEs)

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



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

1. Voie CTLA4: Anti-CTLA4 = ipilimumab

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

2. Voie PD1

Nivolumab

Cemiplimab : **carcinomes cutanés**

- **Mélanome** avancé ou métastatique ou non résecable en association ou non à l'ipilimumab = 1^{ère} 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

Indications en explosion !!!

Cancer du poumon idem mais PDL1+ en 1^{ère} 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+

Les points de contrôle du Système Immunitaire

1. Le rationnel immunologique
- 2. Une efficacité prometteuse en cancérologie**
3. Le revers de la médaille
4. Les questions

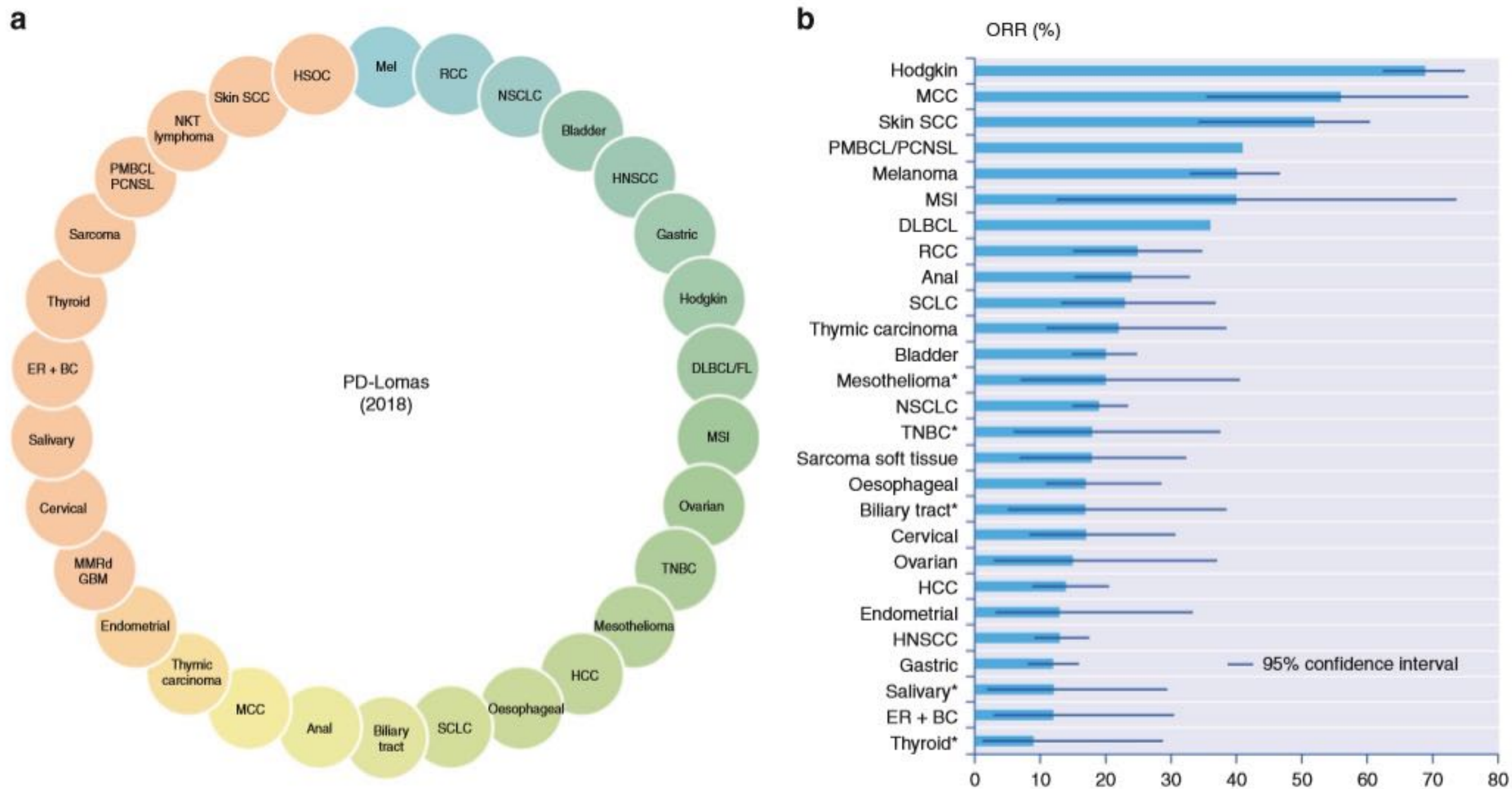
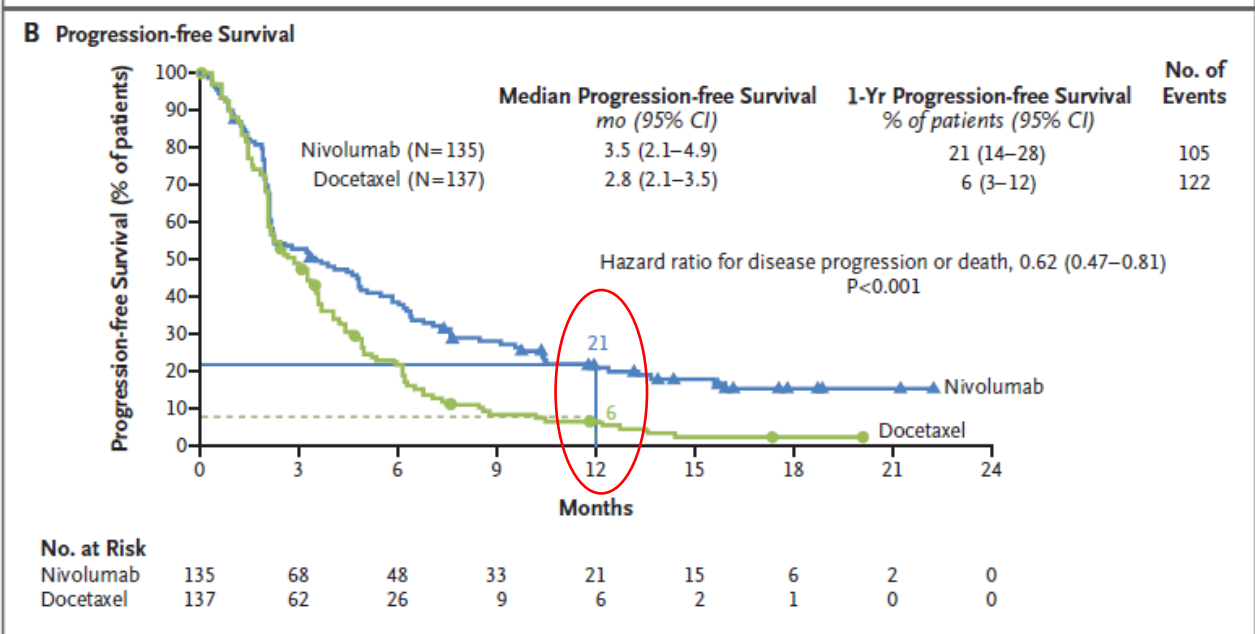
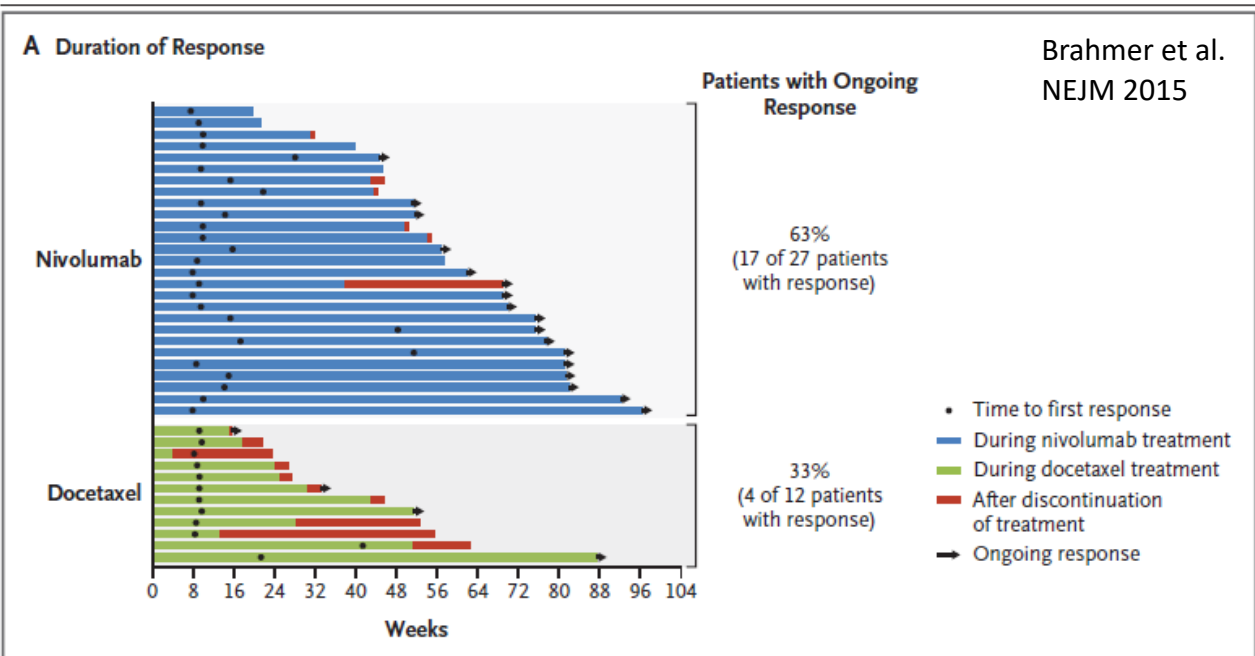


Fig. 1 PD-Lomas: cancers with known sensitivity for anti-PD-(L)1 monotherapies. **a** Tumour types where some clinical activity of anti-PD-(L)1

Nivolumab et cancer du poumon (épidermoïde)



- Phase III, 272 patients
- Nivolumab versus docetaxel
- La survie globale est > à la survie sans progression (42% vs 21%) = nouveau concept
- AE ≥ grade 3
 - 7% Nivo vs 55% docetaxel

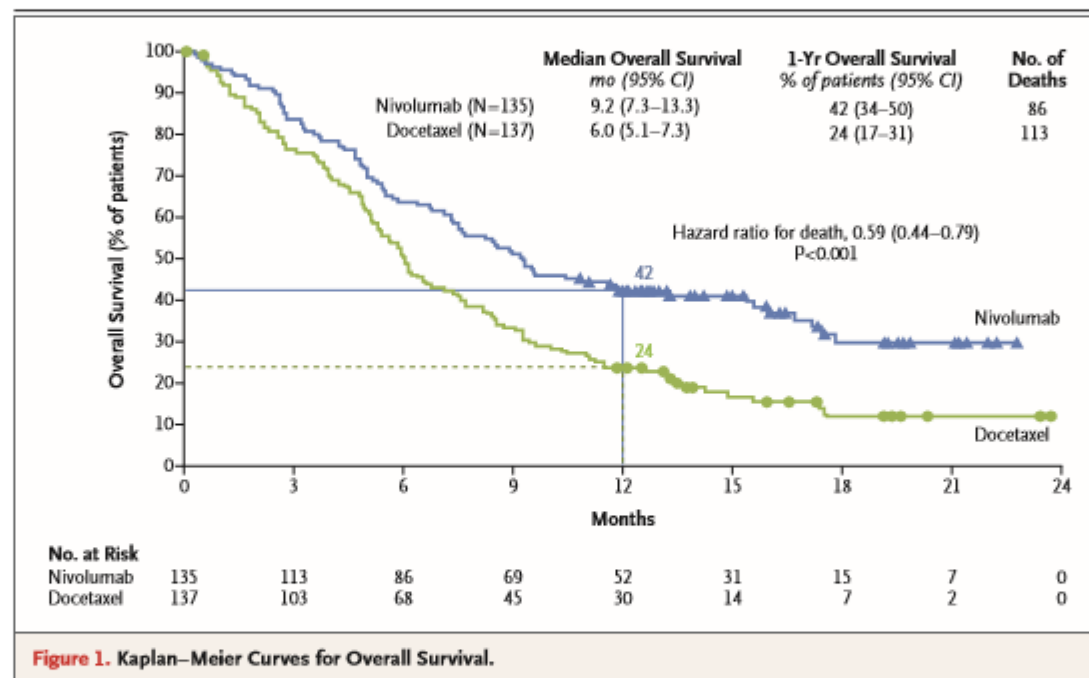


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

Brahmer et al NEJM 2015

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

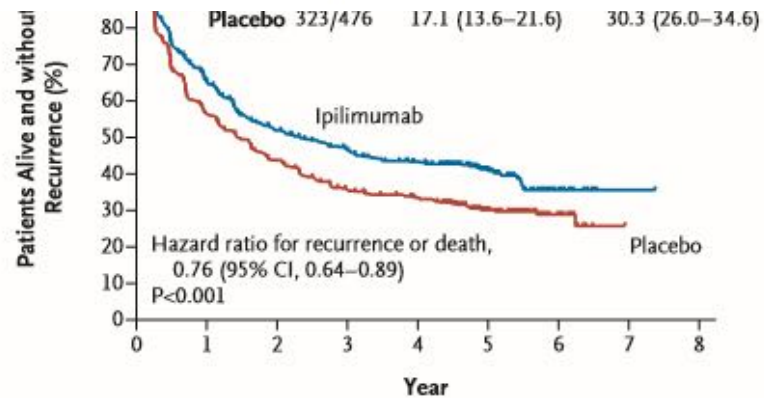
Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J. Spicer, S. Lu, M. Provencio, T. Mitsudomi, M.M. Awad, E. Felip, S.R. Broderick, J.R. Brahmer, S.J. Swanson, K. Kerr, C. Wang, T.-E. Ciuleanu, G.B. Saylor, F. Tanaka, H. Ito, K.-N. Chen, M. Liberman, E.E. Vokes, J.M. Taube, C. Dorange, J. Cai, J. Fiore, A. Jarkowski, D. Balli, M. Sausen, D. Pandya, C.Y. Calvet, and N. Girard, for the CheckMate 816 Investigators*

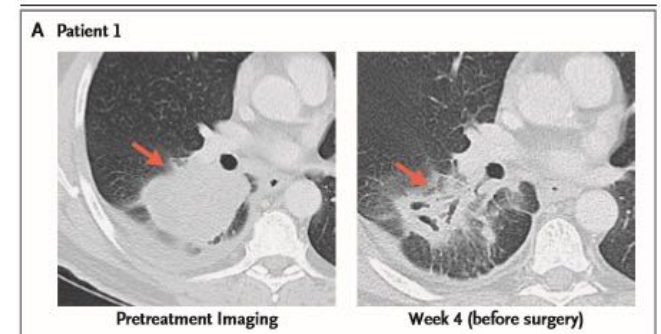


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Ipilimumab	475	283	217	184	161	77	13	1	
Placebo	476	261	199	154	133	65	17	0	

Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer NEJM 2018

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

- Etude de faisabilité
- 2 injections de nivolumab



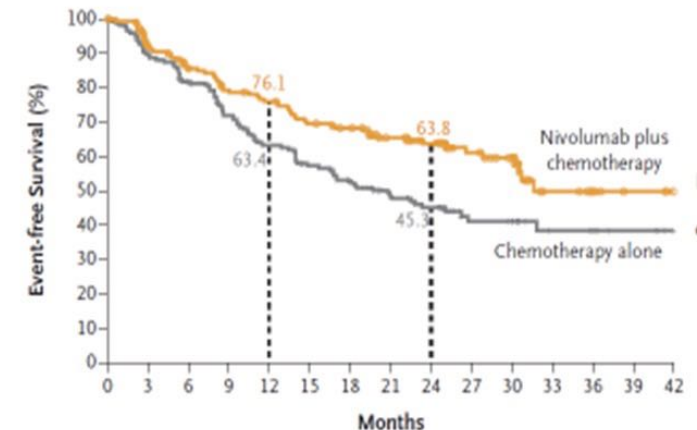
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J. Spicer, S. Lu, M. Provencio, T. Mitsudomi, M.M. Awad, E. Felip, S.R. Broderick, J.R. Brahmer, S.J. Swanson, K. Kerr, C. Wang, T.-E. Ciuleanu, G.B. Saylor, F. Tanaka, H. Ito, K.-N. Chen, M. Liberman, E.E. Vokes, J.M. Taube, C. Dorange, J. Cai, J. Fiore, A. Jarkowski, D. Balli, M. Sausen, D. Pandya, C.Y. Calvet, and N. Girard, for the CheckMate 816 Investigators*

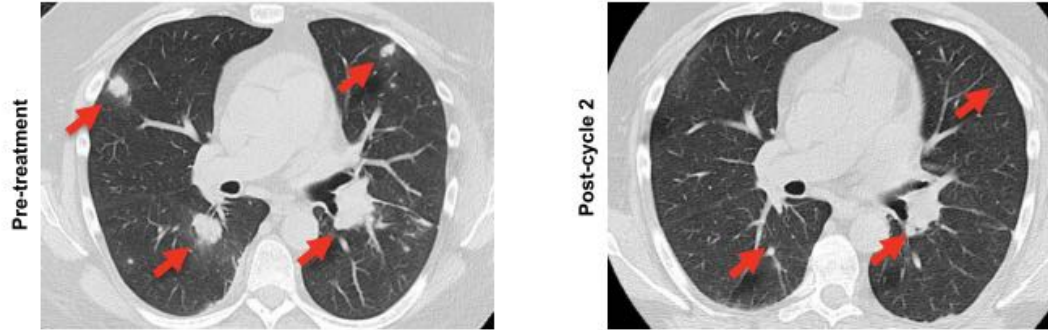
2022



Comment ça marche ?

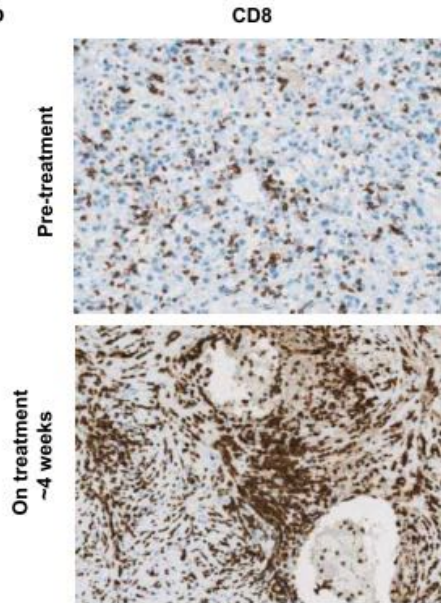
Sous traitement efficace, induction d'une réponse cytotoxique, absente si pas d'efficacité

a

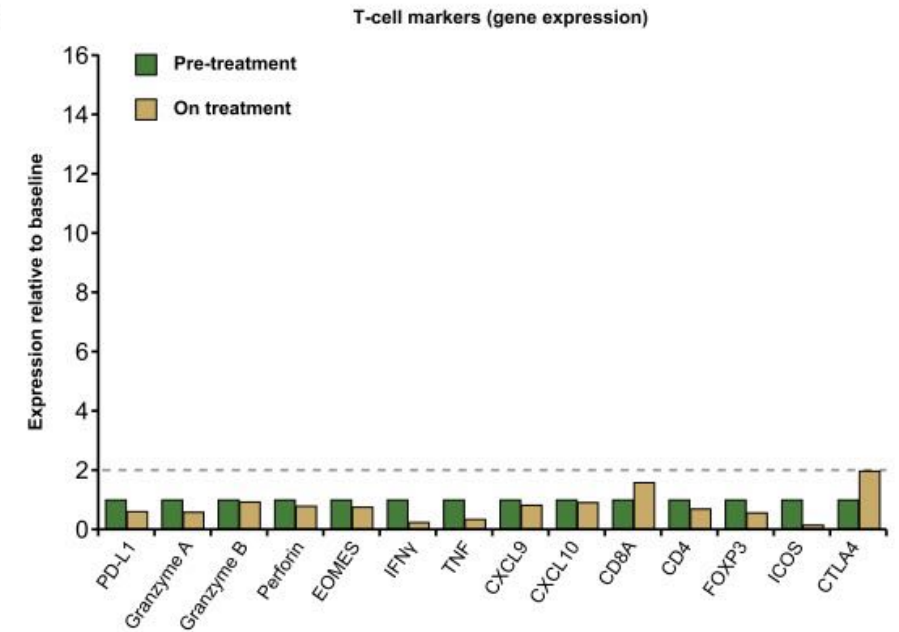
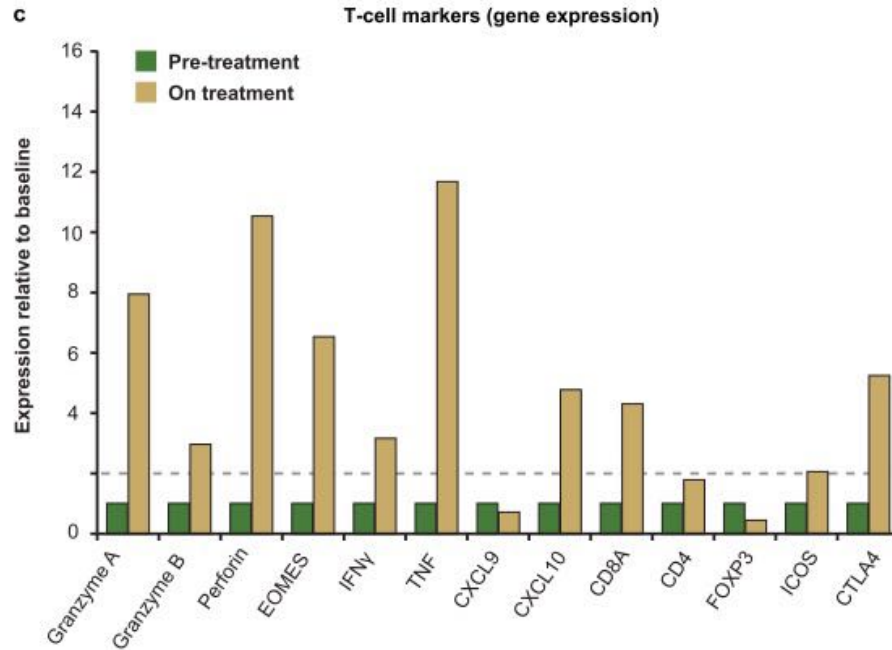


Herbst et al.
Nature 2014

b



c



Extended Data Figure 7 | Biomarker analyses for a responding patient receiving MPDL3280A. A patient with PD-L1-positive (IHC (IC) 3) renal cell

staining from a tumour biopsy of a shrinking lesion during week 4 of treatment with MPDL3280A that demonstrates an increase in CD8⁺ T-cell infiltration

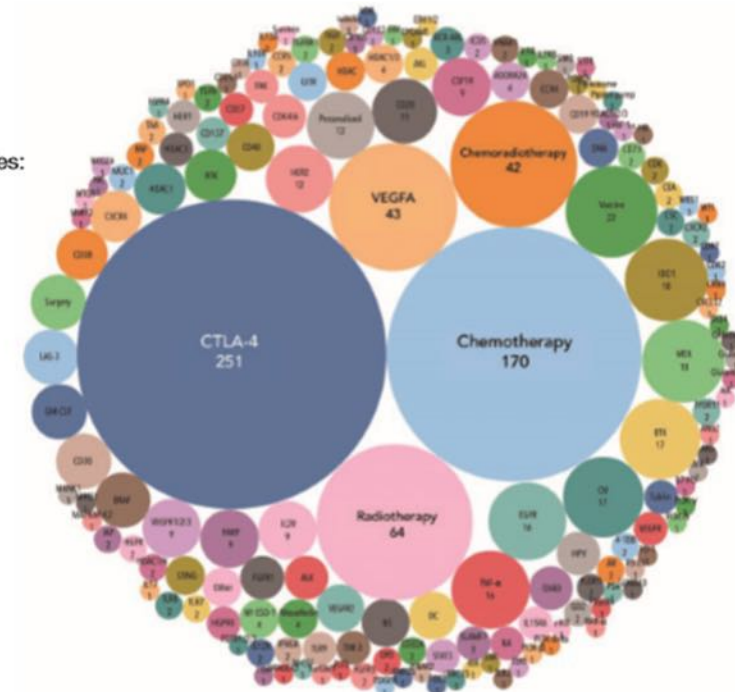
Les anticorps ciblant les « immune-check points » du système immunitaire constituent une nouvelle stratégie thérapeutique majeure

- Des taux de réponses inégalées par d'autres moyens thérapeutiques (40% dans les mélanomes M+, > 60% dans les lymphomes...)
- Des réponses prolongées
- Des maladies stabilisées = suivi prolongé et « maladie chronique » ...
- un champ en plein développement (ORL, urologie, hématologie...)
- *65% des Essais du DITEP en 2017 contre 22% en 2014*
- *Combinaisons*



Numbers of trials using common combo strategies:

1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42



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*

A Overall Survival

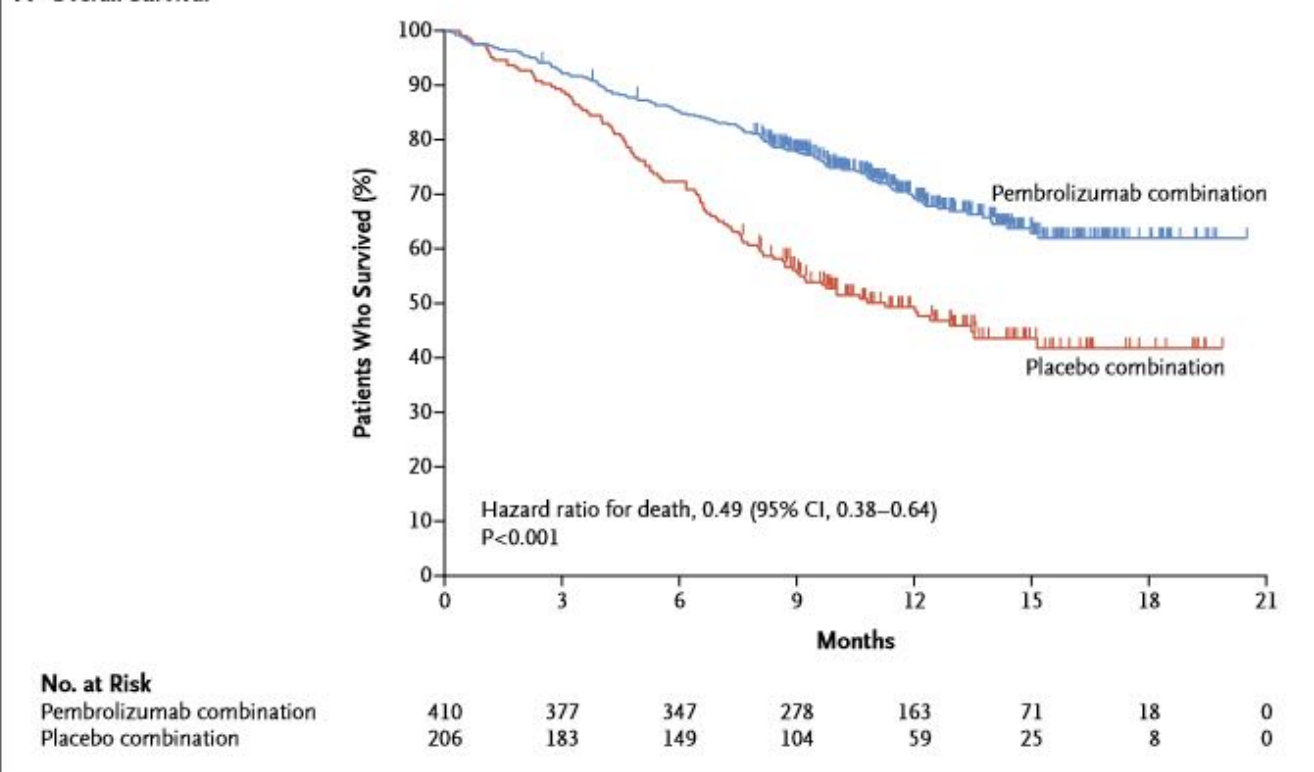


Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.*

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

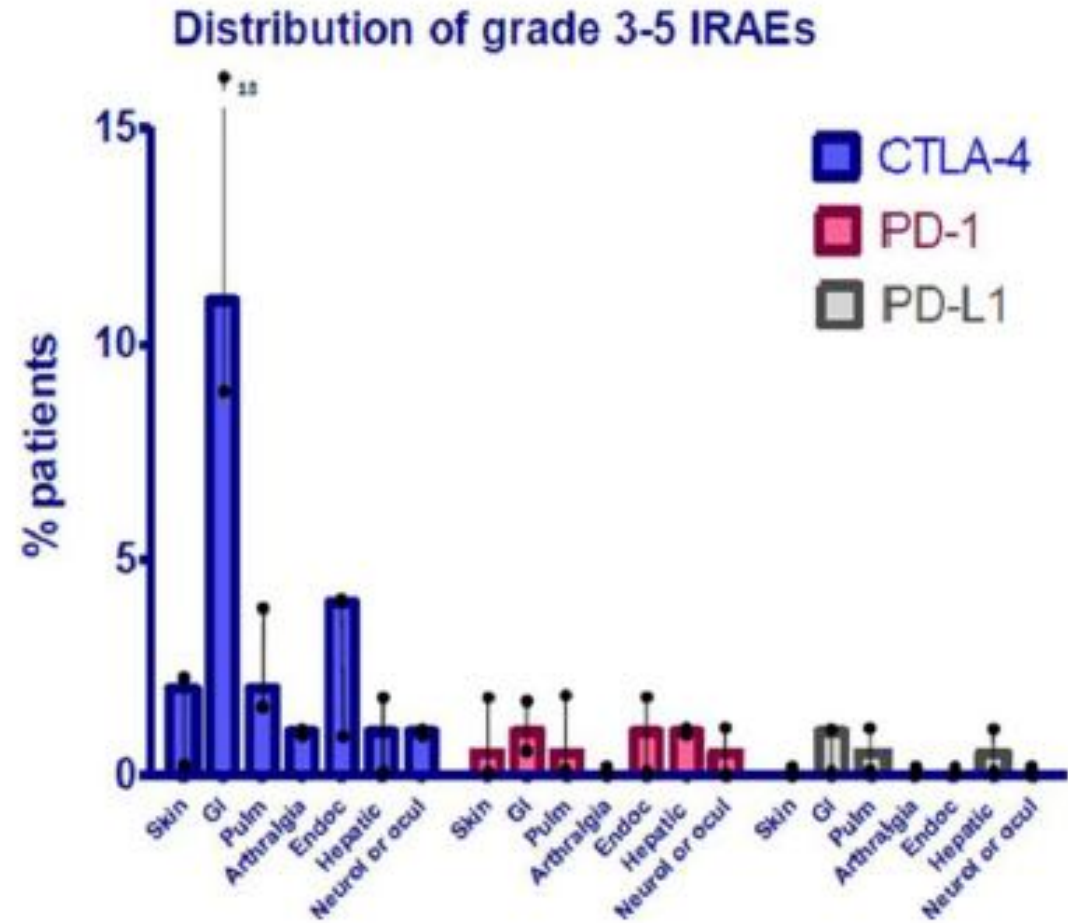
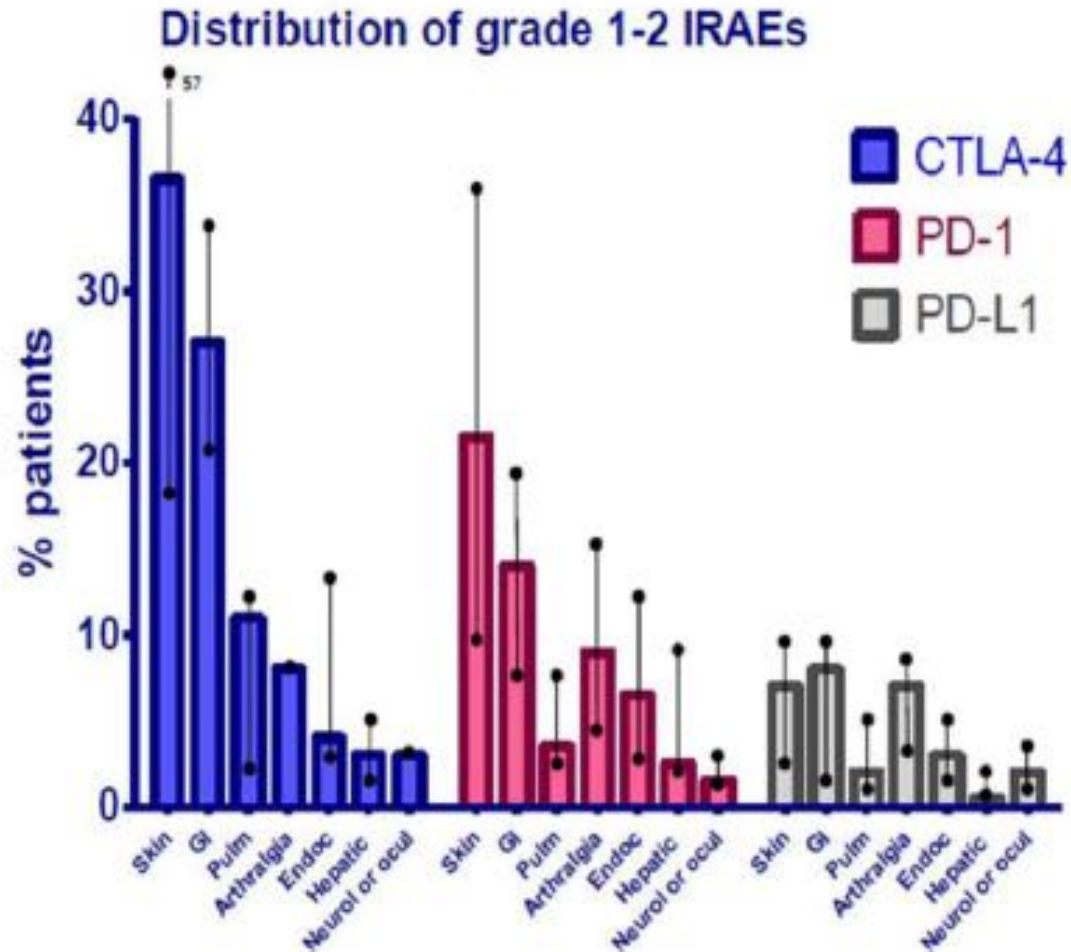
number of patients (percent)

Toxicité
cumulative

Les points de contrôle du Système Immunitaire

- Le rationnel immunologique
- Une efficacité prometteuse
- **Le revers de la médaille: induction d'auto-immunité**
= les effets indésirables d'origine immunologique (EI-oi)
- Les questions

Effets indésirables d'origine immunologique des anti-checkpoints : des EI fréquents mais rarement graves

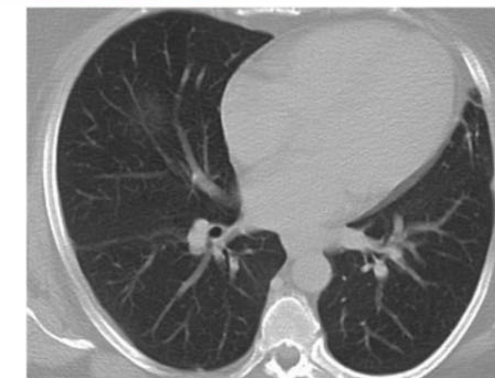


Anti-CTLA4 Ipilimumab

Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma

Giao Q. Phan[†], James C. Yang[†], Richard M. Sherry[†], Patrick Hwu[†], Suzanne L. Topalian[†], Douglas J. Schwartzentruber[†], Nicholas P. Restifo[†], Leah R. Haworth[†], Claudia A. Seipp[†], Linda J. Freezer[†], Kathleen E. Morton[†], Sharon A. Mavroukakis[†], Paul H. Duray[‡], Seth M. Steinberg[§], James P. Allison[¶], Thomas A. Davis^{||}, and Steven A. Rosenberg^{†,††}
PNAS 2003

[†]Surgery Branch, [‡]Laboratory of Pathology, and [§]Biostatistics and Data Management Section, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892; [¶]Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720; and ^{||}Medarex, Inc., Princeton, NJ 08540



70% des patients vont développer un EI-oi tout grade dont 25% de grade 3-5

Patient	Age/sex	Disease sites	Prior therapy	No. of cycles received*	Response (mos.)	Toxicity (grade III/IV)
1	52/M	Lung	I, S	2	PR (15+)	Enterocolitis; dermatitis
2	40/F	Supraclavicular lymph node	C, I, S	1	NR	Dermatitis; vitiligo [†]
3	39/M	Lung, mediastinum, subcutaneous	S	6	NR (mixed)	
4	55/F	Skin, subcutaneous	I, S	1	NR	Pulmonary infiltrates [†]
5	67/M	Liver, retroperitoneum, subcutaneous	C, I, R, S	4	NR	ANA+ [†]
6	59/M	Lung, subcutaneous	I, S	4	NR	Vitiligo [†]
7	48/M	Lung, brain, adrenal, subcutaneous	I, S	2	NR	
8	48/M	Lung, liver, adrenal, mesentery, subcutaneous	C, I, S	2	NR	
9	53/M	Mediastinum, mesentery, skin	I, R, S	2	NR	Colitis
10	62/M	Lung, hilum	C, I, S	2	NR (mixed)	
11	54/M	Lung, brain, subcutaneous	C, S	5	CR (12+)	Hypophysitis
12	43/M	Subdiaphragm, muscle, subcutaneous	I, S	3	NR	Hepatitis; ANA+ [†]
13	49/F	Lung, subcutaneous	C, I, S	4	CR (11+)	Dermatitis
14	63/M	Lung, pelvic lymph node	S	4	NR	

Robert et al, NEJM 2015; Haanen et al. Ann Oncol 2017

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

Follow color code to appropriate management guide section.

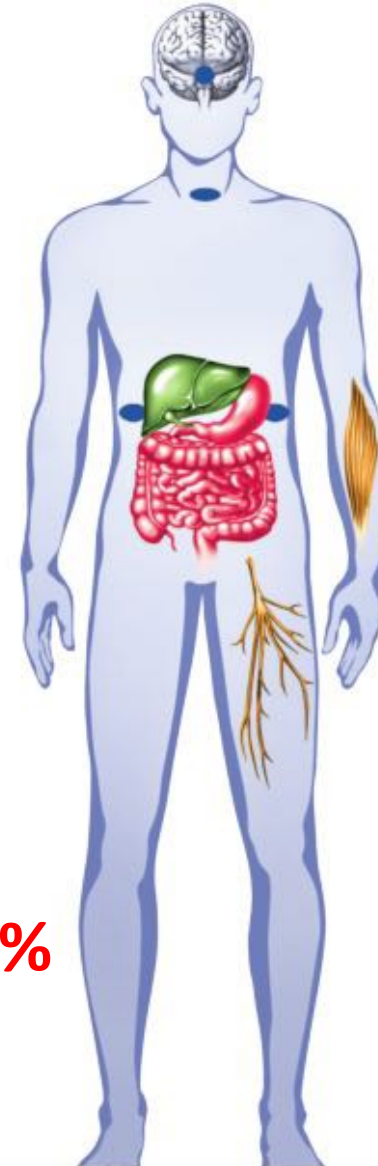
Yervoy™, package insert, BMS 2011



Figure 1 Patient on ipilimumab who experienced itching and rash over more than 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.



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

GO TO PAGE 10

Symptoms such as

- Pruritus
- Rash

40-50%

Please see each organ system section

PD-1 Rashes



Sometimes requires systemic steroids

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

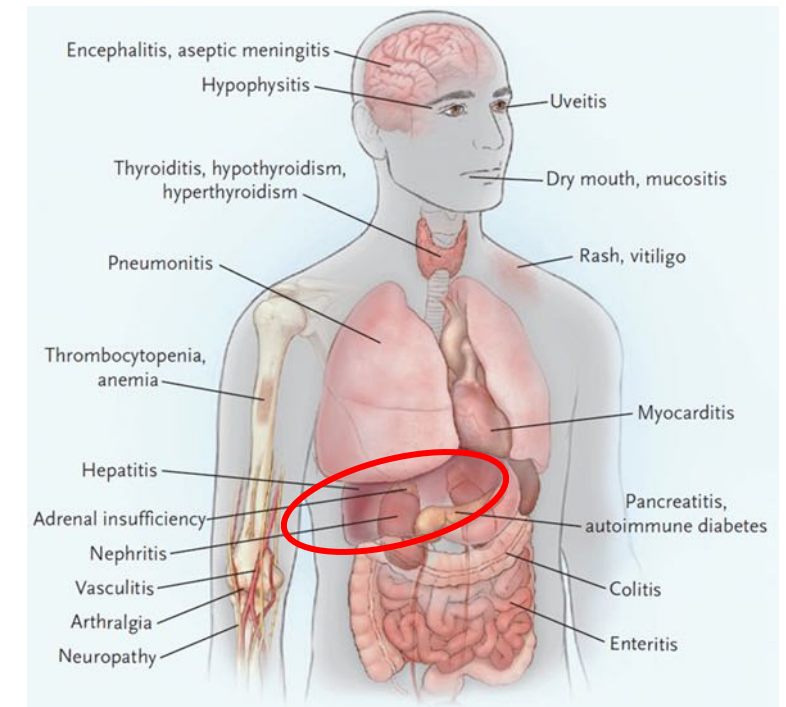
MANAGEMENT

- **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-TNF α 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)**

Toxicité endocrinienne

4-10% en moyenne

Ipilimumab

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne

DID

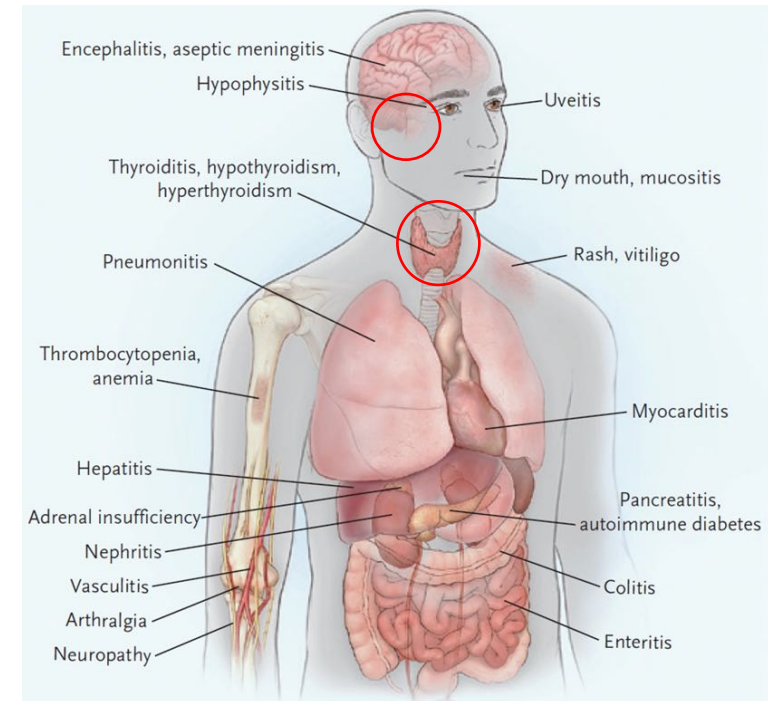
Hypophysite ++

Anti-PD-1 (L1)

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne,

Hypophysite



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

!! Symptômes difficiles

FATIGUE +++

Hypotension

Crise thyrotoxique

Hypothyroïdie symptomatique

Tox le plus souvent irréversibles...

MANAGEMENT

- Y PENSER +++

Exploration TSH et cortisol si doute

IRM cérébrale si doute hypophysite

Tt= oothérapie (corticoïdes)+++

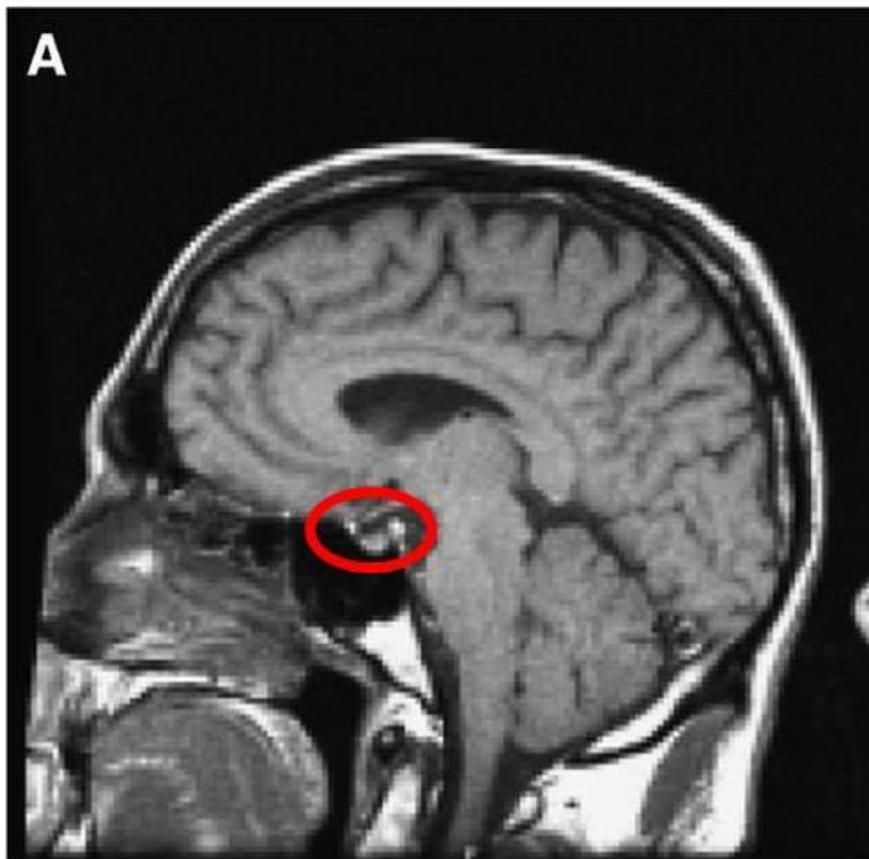
Apport hormones thyroïdiennes (Levothyrox*) si symptomatique ou si TSH > 10

Hypophysite : hydrocortisone +++ (avant levothyrox)

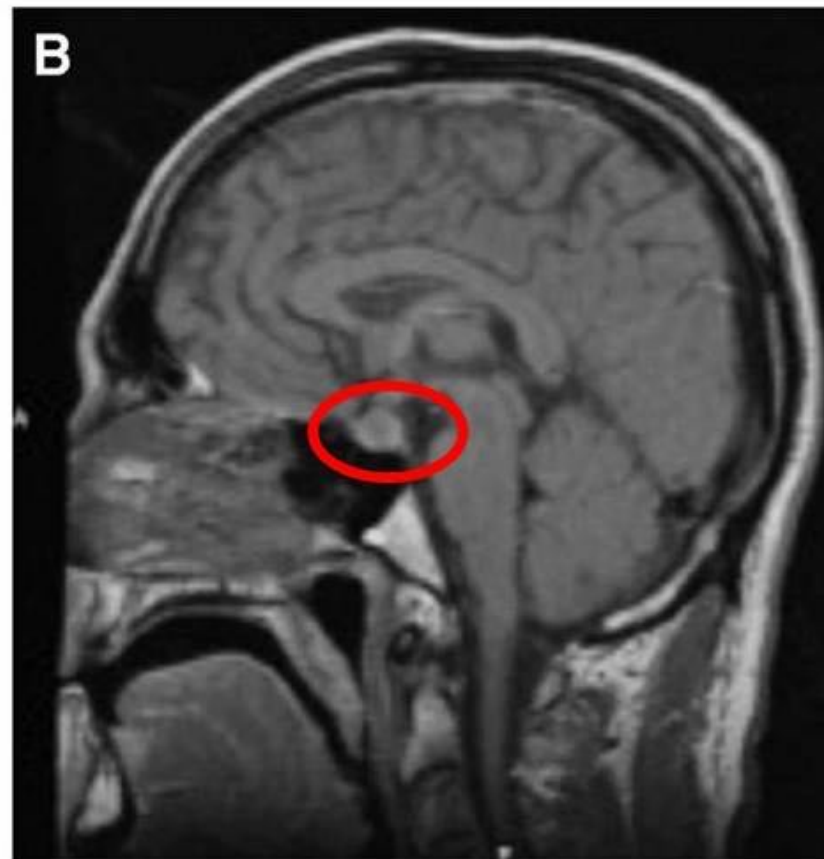
Surveillance normalement de la TSH ++ A récupérer

Insuline si diabète décompensé (type 1 ou 2)

Hypophysitis Endocrinopathy



6/30/04 - Baseline (4.5 mm)



12/3/04 - Headache/fatigue (10.8 mm)

Weber et al. *JCO* 2012, reprinted from Blansfield *J Immunother* 2005

Toxicité neurologique

3% à 6%

Fréquence augmentée si combinaison

Neuropathies périphériques

Guillain Barré

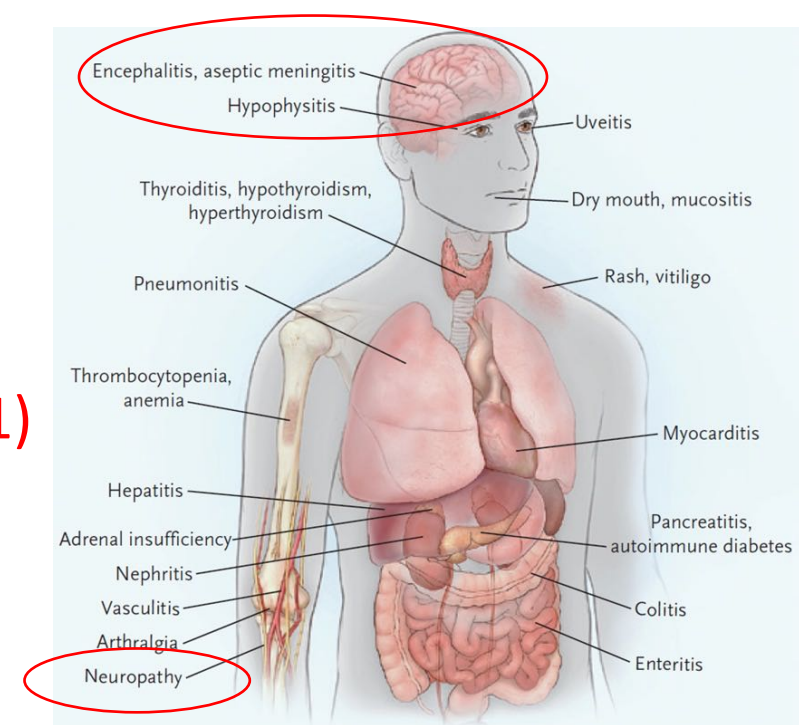
Myasthénie

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 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 corticoïdes dès grade 2 et plus (bolus++), ajout anti-infectieux si encéphalite /méningite**

Effets indésirables immunologiques des anti-PD1 et anti-PDL1

Fréquences moyennes (range) sur 13+4 études (grade 1 à 5) (Brahmer et al. JCO 2010-2013, Topalian et al. Nejm 2012, JCO 2014, Weber et al. JCO 2013, Robert et al, NEJM 2014, Lancet 2014, Ansell et al. NEJM 2014, Hamid et al. NEJM 2013, Westin et al. Lancet Oncol 2014, Motzer et al. NEJM 2015, Garon et al. NEJM 2015, Herbst et al. Nature 2014) (Brahmer et al. NEJM 2012, Powles et al. Nature 2014, Brahmer et al. NEJM 2015)

POUMONS

3% (0 – 8%)

Pneumonie interstitielle

7 décès (2000 malades traités), seul EI grade V (cancer du poumon > mélanome)

traitement par arrêt Ac + corticoïdes

TUBE DIGESTIF

13% (2,5 – 27%)

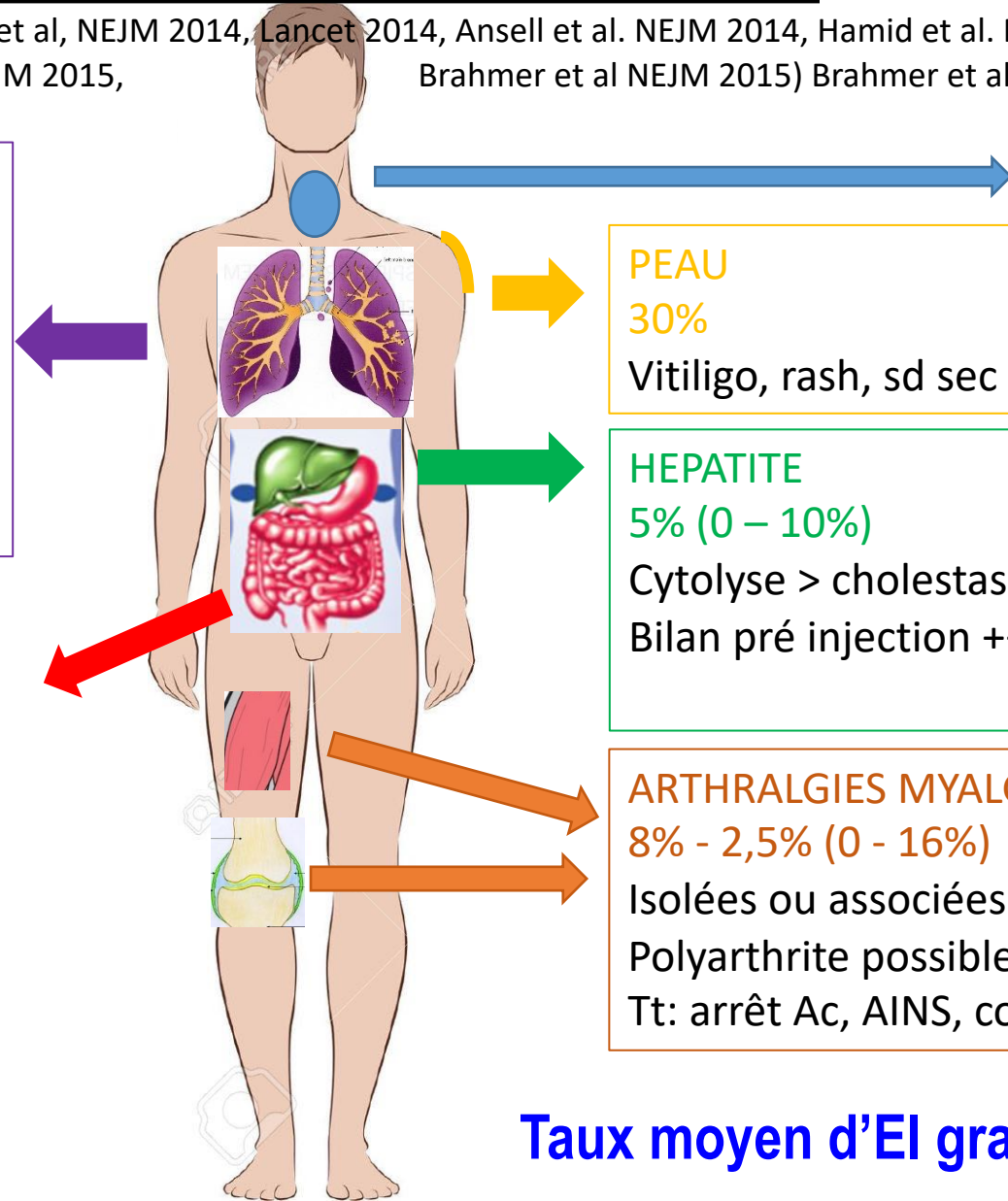
Diarrhées et douleurs abdominales
2 types de colite (aigue ulcérée ou microscopique différente de l'ipilimumab)

Collins et al. Ann Oncol 2017

Evolution favorable avec arrêt de l'Ac +/- traitement par corticoïdes

Pancréatite

Rare: Guillain Barré, diabète, myasthénie



ENDOCRINOPATHIES

6% (0 - 12%)

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne, Hypophysite
Tt= ophotérapie (corticoïdes)

Suivi TSH T3T4 ++

PEAU

30%

Vitiligo, rash, sd sec

HEPATITE

5% (0 – 10%)

Cytolyse > cholestase

Bilan pré injection ++

ARTHRALGIES MYALGIES

8% - 2,5% (0 - 16%)

Isolées ou associées

Polyarthrite possible

Tt: arrêt Ac, AINS, corticothérapie

Taux moyen d'EI grade 3-4 ≈ 10%

Toxicité pulmonaire

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

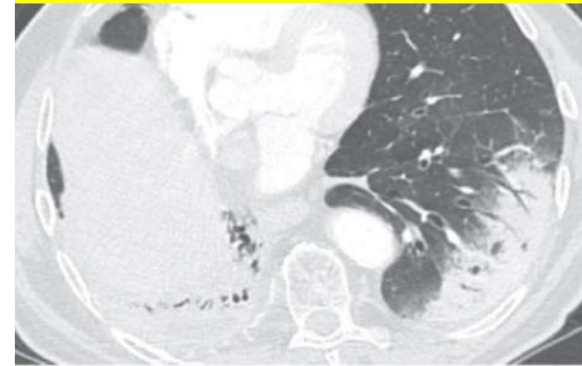
Ipilimumab : 0

Anti-PD1 (L1) : 3% (0 – 8%)

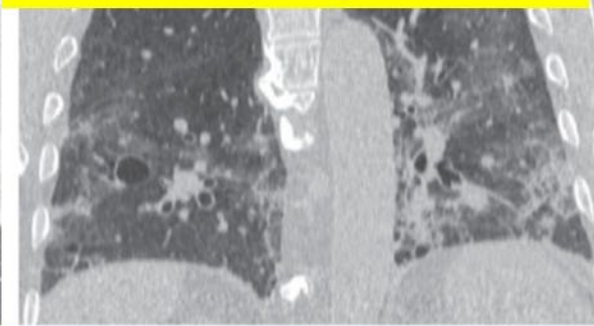
MANAGEMENT

- 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

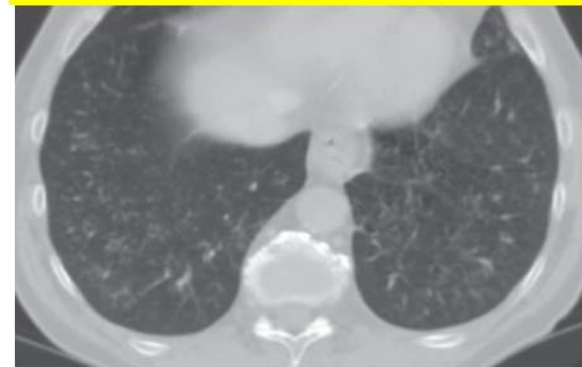
Organising pneumonia pattern with subpleural consolidations



Nonspecific interstitial pneumonia: subpleural areas of consolidation bronchiectasis, GGO, intralob. lines



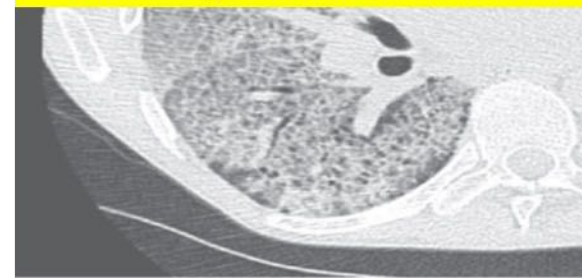
Bronchiolitis pattern: low attenuated bilateral centrolobular nodules



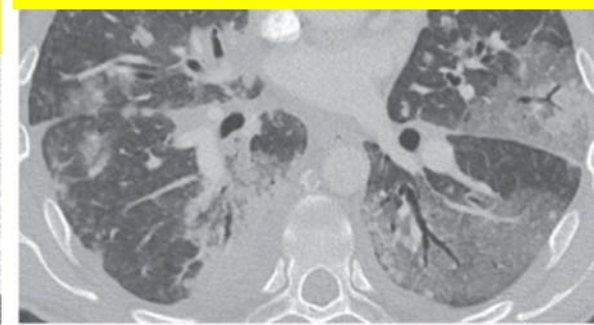
Hypersensitivity pneumonitis: lobular areas of decreased attenuation with mosaic perfusion and GGO



Crazy-paving pattern: diffuse ground-glass attenuation with surimposed interlobular septal thickening and intralobular lines



No suggestive pattern: diffuse GGO with interlob. septal thickening and condensation.



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 !

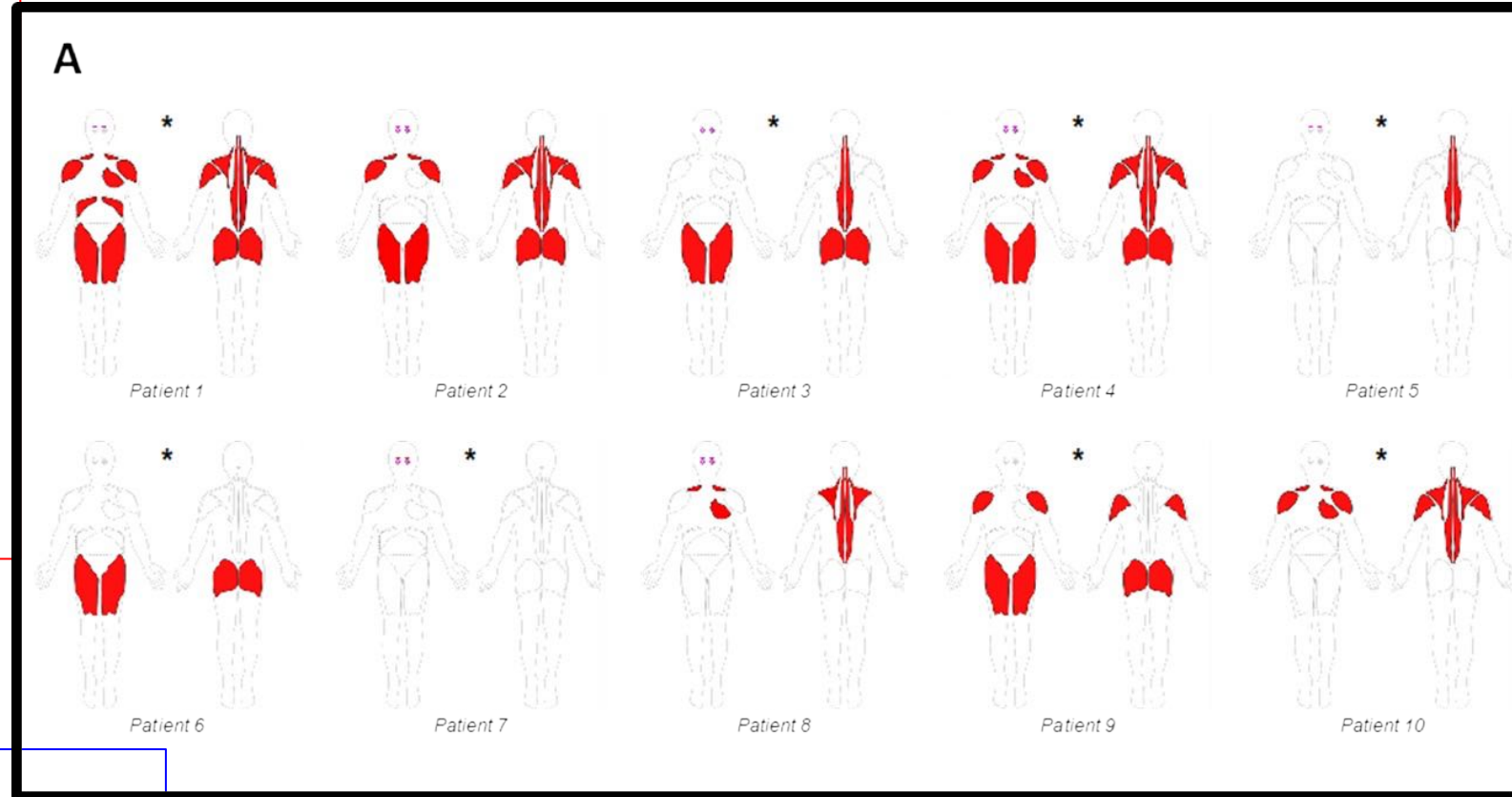
Le Burel et al. EJC 2017, Ann Rheum Dis 2018,

Belkhir et al. Ann Rheum Dis 2017

MANAGEMENT

- **Importance de l'enquête étiologique +++**
- Tt: AINS
- corticothérapie **mais pas en urgence sauf si myosite grave**

Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)



(Touat et al. Neurology 2018)

Toxicité musculaires

Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)

MYALGIES : 2-3%

MYOSITE : < 1%

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

?



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 +++**
- corticothérapie **en urgence si myosite grave**
- **Si doute myocardite : forte dose de stéroïdes 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

Toxicité cardiaque

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., Melissa 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. Olenchok, 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

- Femme de 35 ans, mélanome
- J15 de C1 anti-PD1+ anti-CTLA4
- Vendredi soir : appelle pour dyspnée inhabituelle à l'effort
- Tachycardie sinusale, examen clinique normal mais ECG = troubles diffus de la repolarisation, tropo 210, pro-BNP > 3000, CK 11000 = admission le soir même en USIC
- Angioscanner = pas d'EP, IRM cardiaque = myocardite
- Echo cœur 1 : bonne fonction VG
- Scope, Bolus solumedrol, IgIV
- Dimanche matin : TV avec FEVG < 15% = intubation et ECMO
- Ajout échanges plasmatiques + tacrolimus
- À 4 semaines : patiente asymptomatique avec echo cœur normale

Arangalage et al. Ann Intern Med 2017

Toxicité cardiaque

- Toxicité rare mais sous-estimée [$<1\%$] ? (décès inexpliqué, mort subite...)
- Présentation non spécifique
- Mortelle mais réversible si traitement intensif précoce
- Mortalité dépend de la dose de corticoïdes et de leur précocité
- Deux formes ? Une très précoce « fulminante », une plus tardive d'insuff cardiaque progressive ? (souris KO PD1 = cardiomyopathie dilatée et idem pour CTLA4...)
- Toutes les atteintes cardiaques semblent possibles...
- Question du dépistage

Toxicité Hématologique

< 5% (ipilimumab, anti-PD1)

- Anémie Hémolytique auto-immune
- Purpura Thrombopénique Immunologique
- Aplasie médullaire
- Neutropénie

Eosinophilie, Lymphopénie

MANAGEMENT

- **Importance de l'enquête étiologique :**
Éliminer 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)

Toxicité néphrologique

- Augmentation de la créatininémie
- Néphropathie tubulo-interstitielle
- Attention diagnostic différentiel++
 - Obstacle
 - Déshydratation
 - Infection
- Créatininémie avant chaque injection
- Si pas d'explication pour une insuffisance rénale : **PBR**
- Suspendre l'immunothérapie dès grade 2 (mais possible dès grade 1 selon contexte)
- Corticothérapie dès grade 2
- Pas de contre indication si Insuf rénale préexistante
- Risque de rejet de greffe++

ENDOCRINOPATHIES

Thyroïdite avec hypo/hyper thyroïdie

Insuff surrénalienne,
Hypophysite, diabète de type 1

OCULAIRE

Uvéite, sclérite,
sd sec

REINS

Néphrite

PEAU

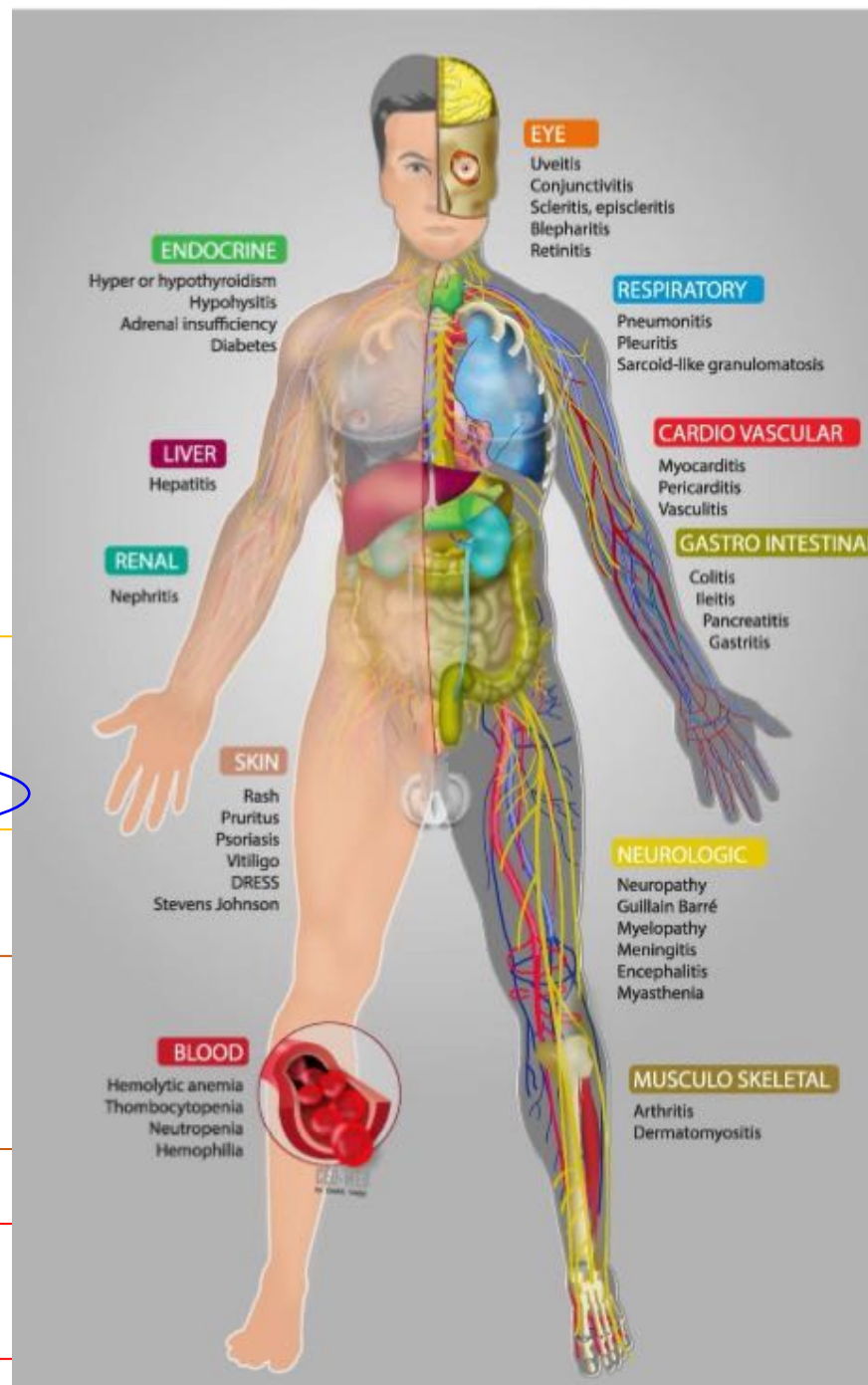
Vitiligo, rash,
psoriasis

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

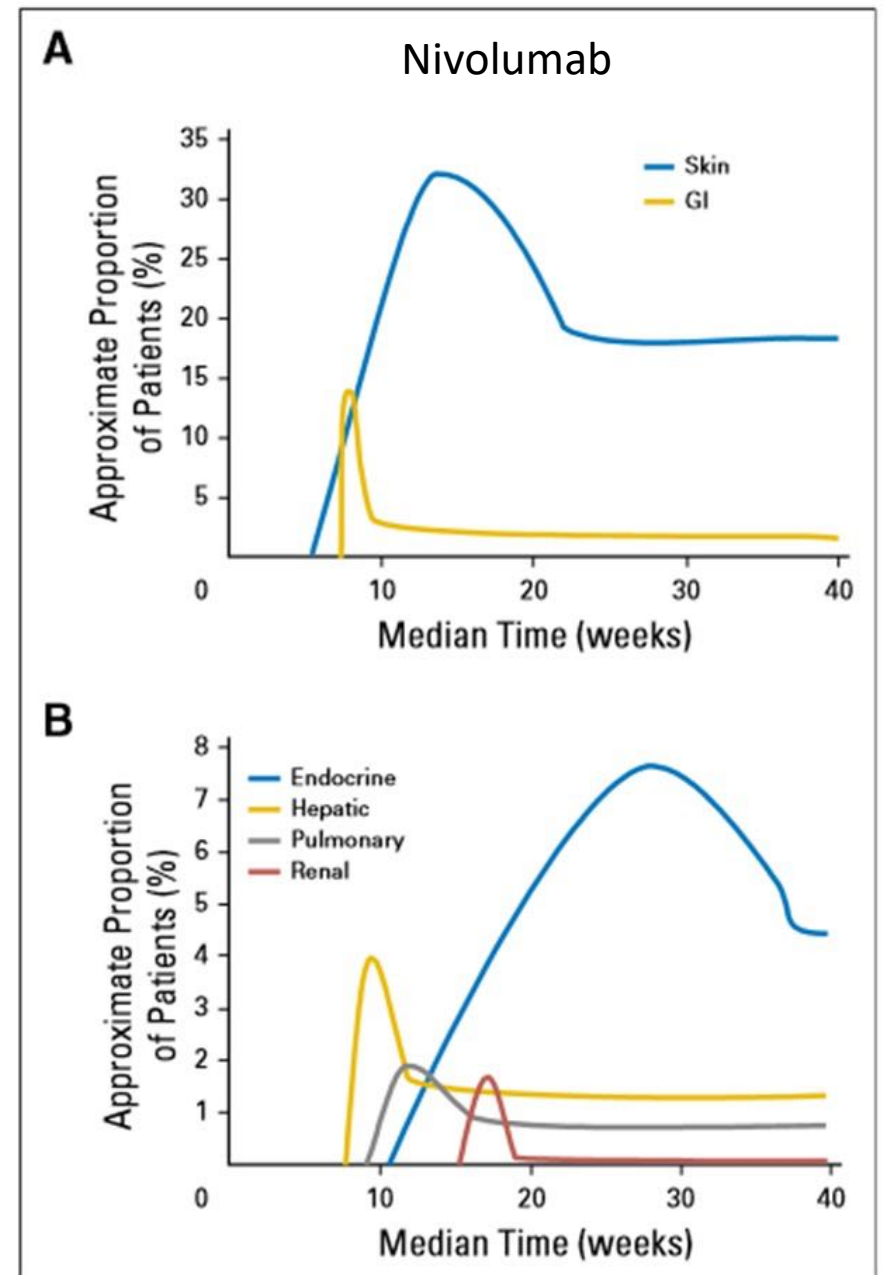
Péricardite, myocardite

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

- Les EI-oi surviennent 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 donc surveillance prolongée > *Anti-PD1/PD-L1 sont donnés jusqu'à progression ou toxicité inacceptable*
- 70% des EI se résolvent avec l'arrêt de l'ICB
- Temps médian de résolution d'un EI d'origine immunologique après arrêt de l'ICB = entre 4 et 8 semaines



IrAEs et combinaisons...

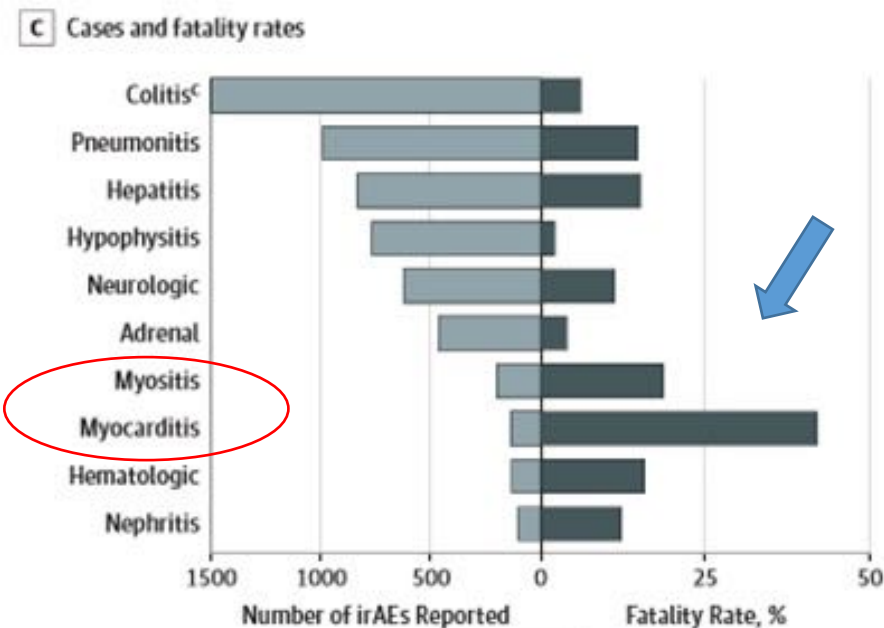
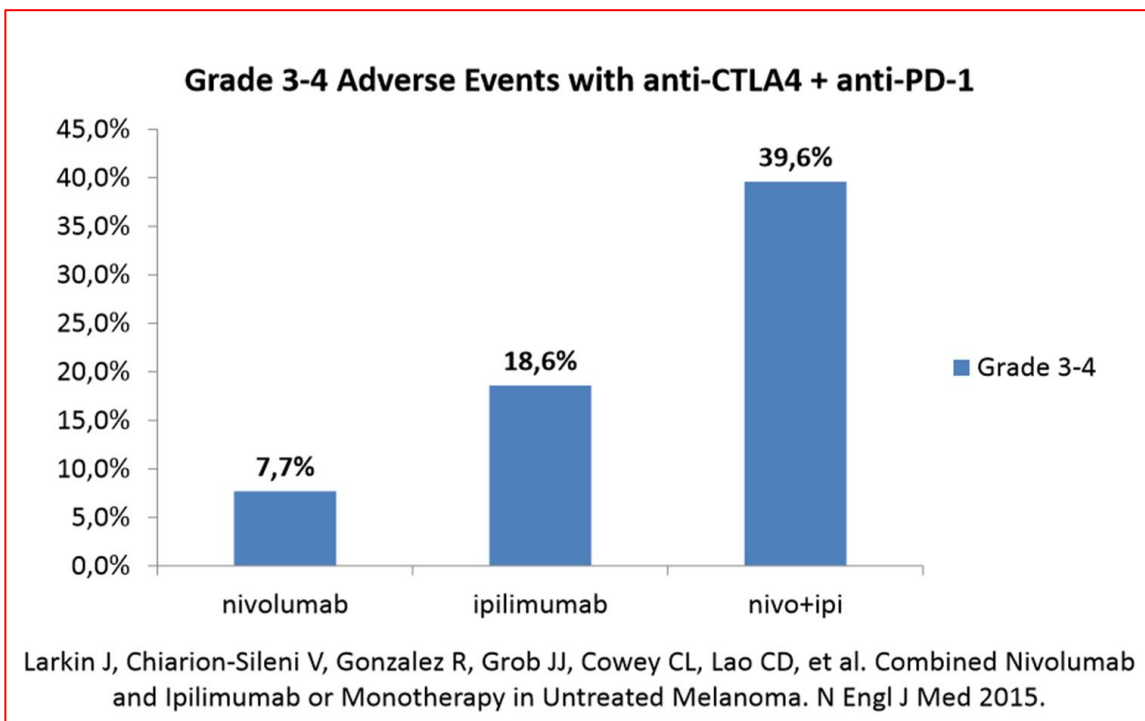
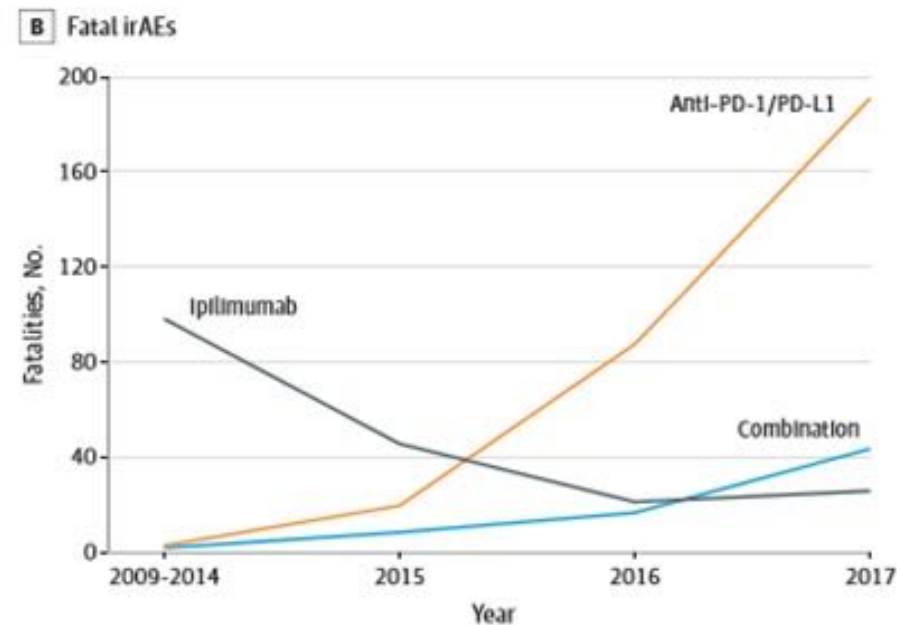
Wang et al. Jama Oncol. 2018

- Majoration des toxicités

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

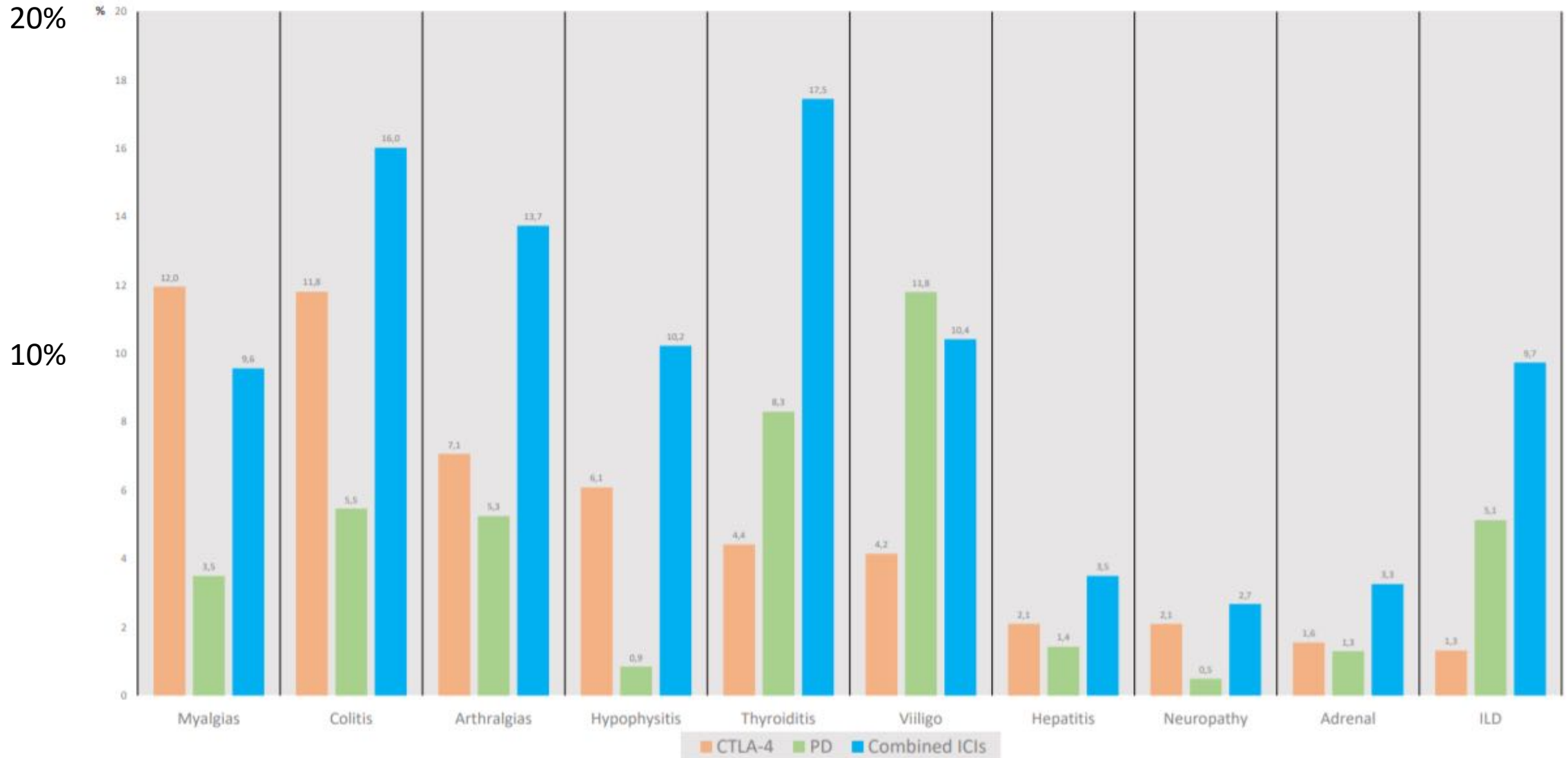
53% irAEs grade 3-4

38% traités par stéroïdes



Augmentation de la fréquence de tous les irAEs si combinaison

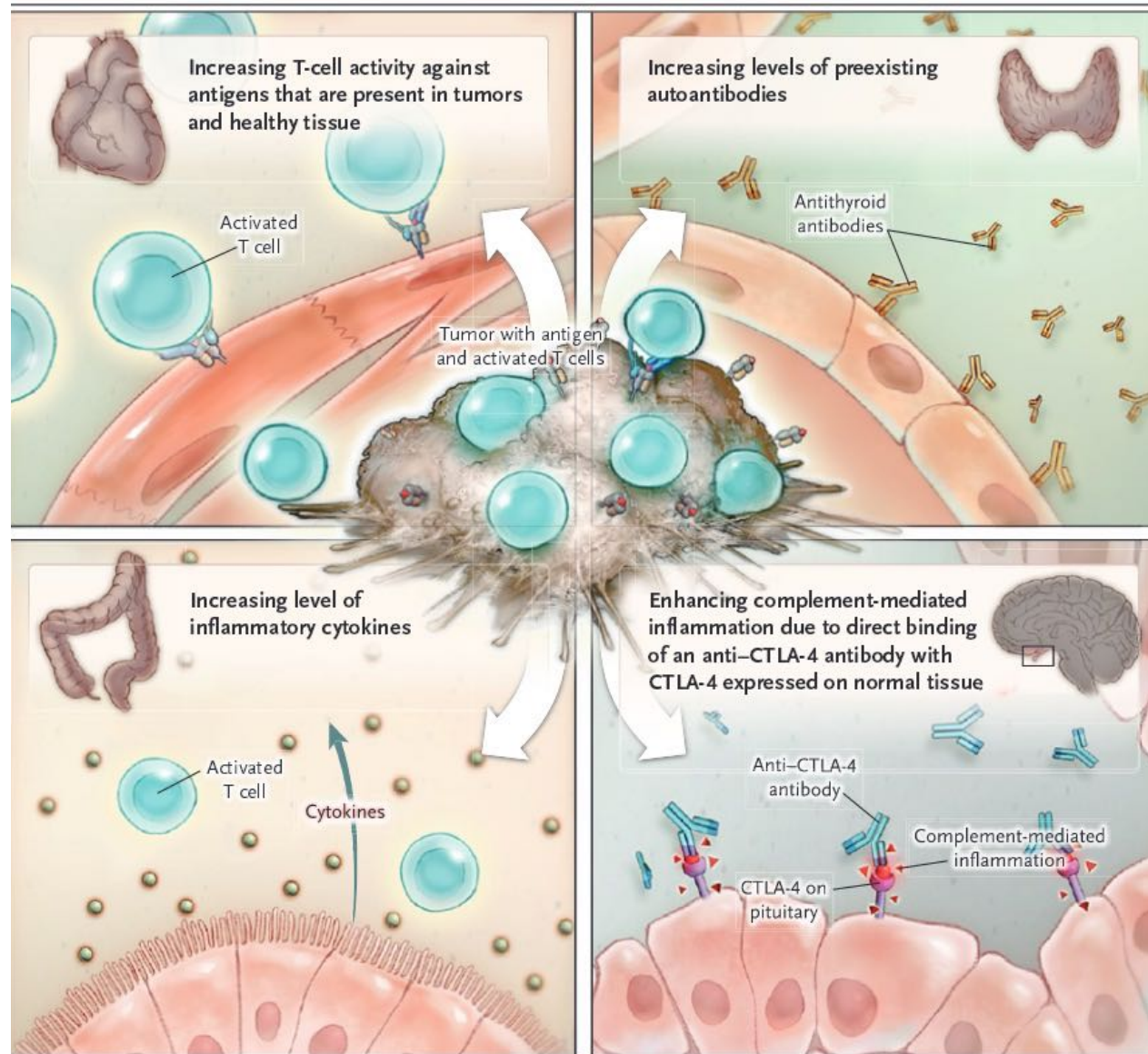
Ramos Casals et al. Nat Rev Dis Primers 2019



Quels mécanismes ?

Mécanismes possibles conduisant aux Immune-Related Adverse Events

Lympho T



Lympho B et auto Ac (PTI et AHAI)

Intéraction T et microbiote

Complément

A case report of clonal EBV-like memory CD4⁺ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis

Douglas B. Johnson^{1,2,22*}, Wyatt J. McDonnell^{1,2,3,4,5,22}, Paula I. Gonzalez-Ericsson⁶, Rami N. Al-Rohi^{3,7}, Bret C. Mobley³, Joe-Elie Salem^{1,8}, Daniel Y. Wang¹, Violeta Sanchez³, Yu Wang⁹, Cody A. Chastain¹, Kristi Barker¹⁰, Yan Liang¹⁰, Sarah Warren¹⁰, Joseph M. Beechem¹⁰, Alexander M. Menzies^{11,12,13,14}, Martin Tio¹¹, Georgina V. Long^{11,12,13,14}, Justine V. Cohen¹⁵, Amanda C. Guidon¹⁵, Méabh O'Hare¹⁵, Sunandana Chandra¹⁶, Akansha Chowdhary¹⁶, Bénédicte Lebrun-Vignes⁸, Simone M. Goldinger¹⁷, Elisabeth J. Rushing¹⁸, Elizabeth I. Buchbinder¹⁹, Simon A. Mallal^{1,2,3,4,20}, Chanjuan Shi³, Yaomin Xu⁹, Javid J. Moslehi¹, Melinda E. Sanders³, Jeffrey A. Sosman²¹ and Justin M. Balko^{1,2,3,6*}

Réactivité croisée de
néo-antigènes ou
antigènes partagés
entre tumeur et tissu

Free Preview



PRINT



E-MAIL



DOWNLOAD CITATION



PERMISSIONS

ORIGINAL ARTICLE

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

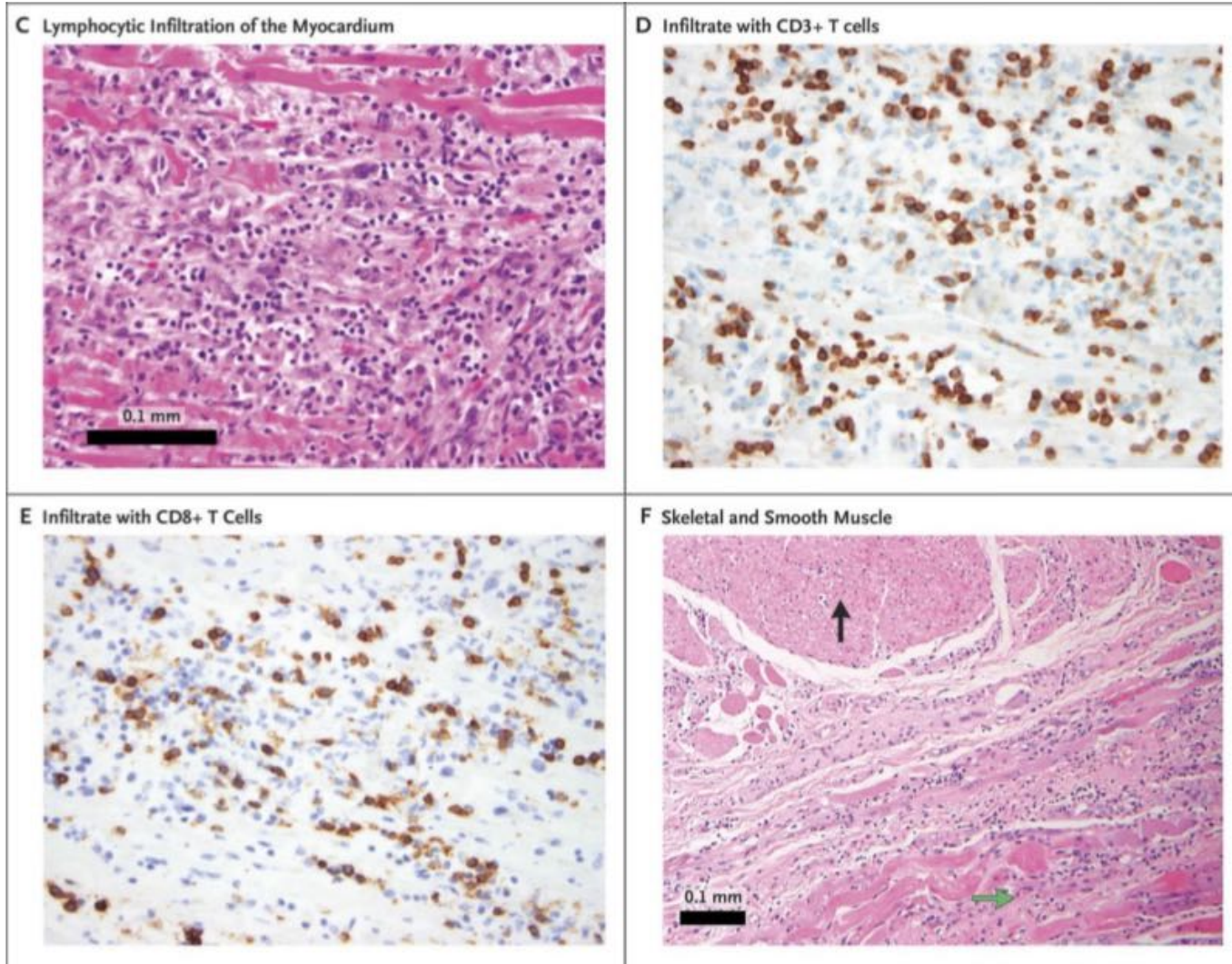
Douglas B. Johnson, M.D., Justin M. Balko, Pharm.D., Ph.D., Margaret L. Compton, M.D., Spyridon Chalkias, M.D., Joshua Gorham, B.A., Yaomin Xu, Ph.D., Melissa Hicks, Ph.D., Igor Puzanov, M.D., Matthew R. Alexander, M.D., Ph.D., Tyler L. Bloomer, M.D., Jason R. Becker, M.D., David A. Slosky, M.D., Elizabeth 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

Epitope spreading et lymphocytes T auto-réactifs

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

Johnson NEJM 2016



Infiltrat TCD8 dans le myocarde et le muscle strié

Rôle du microbiote dans l'immunothérapie anti-cancéreuse

[Ann Oncol.](#) 2017 Jun 1;28(6):1368-1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.

Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab.

[Chaput N](#)^{1,2}, [Lepage P](#)³, [Coutzac C](#)^{1,4}, [Soularue E](#)^{1,4,5}, [Le Roux K](#)³, [Monot C](#)³, [Boselli L](#)¹, [Routier E](#)⁶, [Cassard L](#)¹, [Collins M](#)^{4,5}, [Vaysse T](#)^{4,5}, [Marthey L](#)^{4,5}, [Eggermont A](#)^{6,7}, [Asvatourian V](#)^{8,9}, [Lanoy E](#)^{8,9}, [Mateus C](#)⁴, [Robert C](#)^{4,6}, [Carbonnel F](#)^{4,5}.

- Flore normale riche en Faecalibacterium genus et Firmicutes : survie globale accrue + risque de colite augmenté
- Flore riche en Bacteroides : survie moindre mais risque réduit de colite

Reconnaissance croisée par les lymphocytes T de peptides tumoraux et de peptides microbiens

RESEARCH ARTICLE

Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage

[Aurélie Fluckiger](#)^{1,2}, [Romain Daillère](#)^{1,2,3}, [Mohamed Sassi](#)⁴, [Barbara Susanne Sixt](#)^{5,6,7,8,9,10}, [Peng Liu](#)^{6,7,8,9,10}, [...](#)

+ See all authors and affiliations

Science 21 Aug 2020:
Vol. 369, Issue 6506, pp. 936-942
DOI: 10.1126/science.aax0701



Science

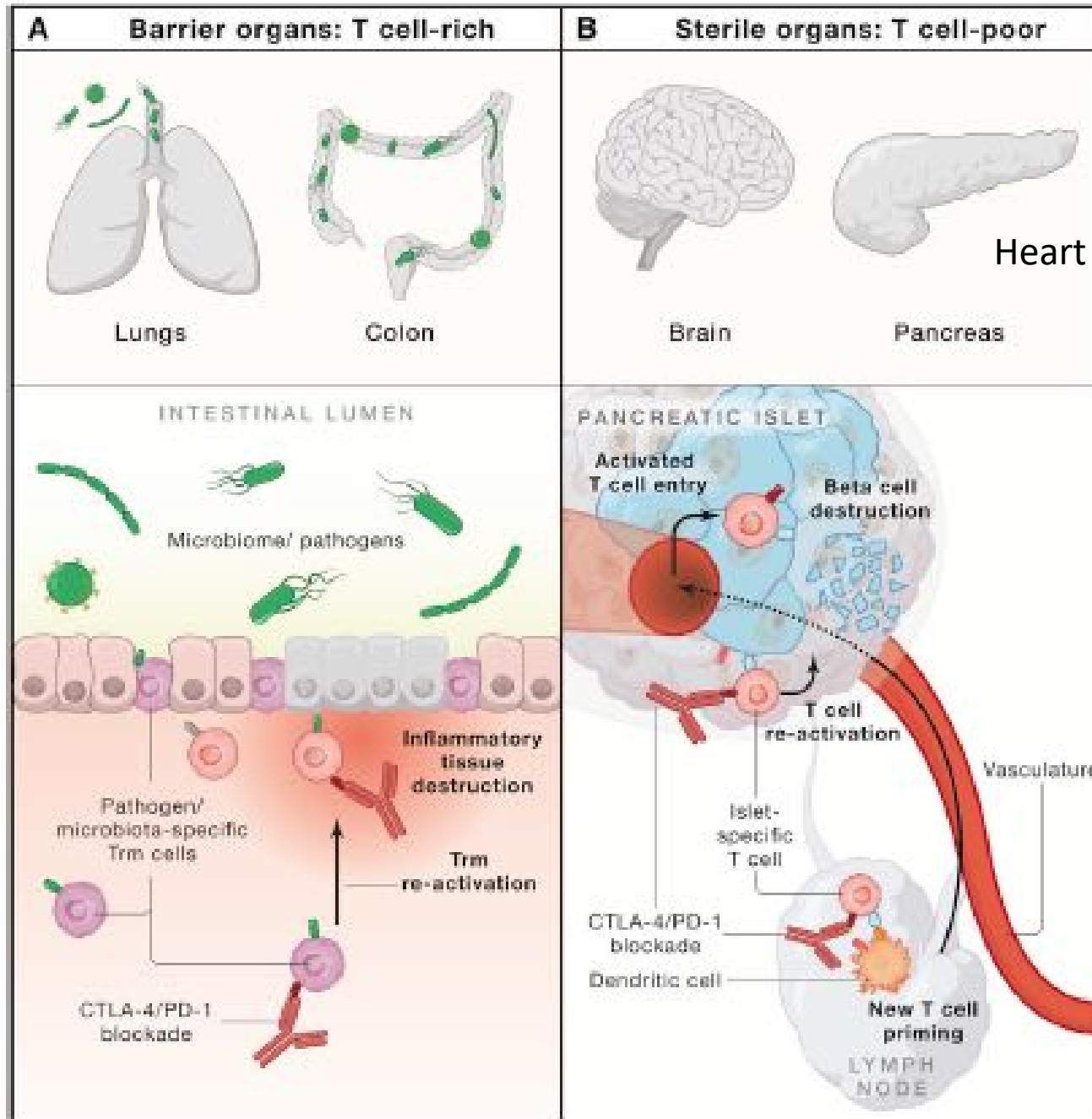
Vol 369, Issue 6506
21 August 2020

[Table of Contents](#)
[Print Table of Contents](#)
[Advertising \(PDF\)](#)
[Classified \(PDF\)](#)
[Masthead \(PDF\)](#)

Probablement deux types de mécanismes des toxicités

-réactivation de Trm dans les muqueuses avec rôle du microbiote => irAEs de type inflammatoire

- Réactivation de LT auto-réactifs par antigénicité croisée => irAEs de type auto-immun

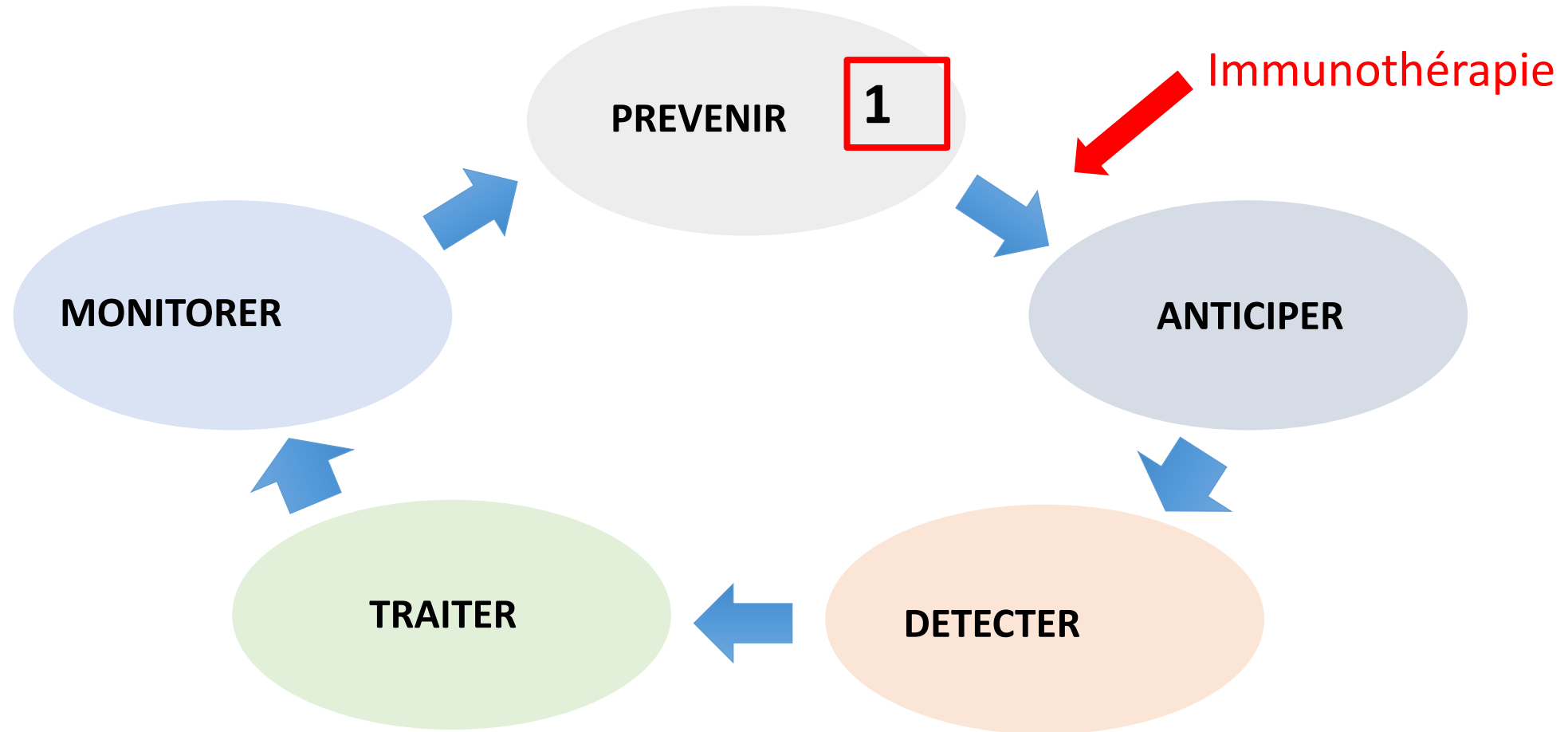


Les points de contrôle du Système Immunitaire

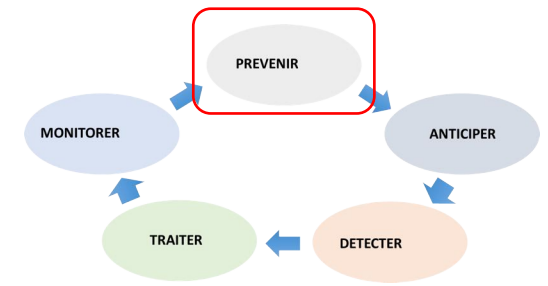
- Le rationnel immunologique
- Une efficacité prometteuse
- Le revers de la médaille: induction d'auto-immunité
= les effets indésirables d'origine immunologique (EI-oi)
- **Les questions**

Comment gérer l'immunothérapie en oncologie

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



Prévenir : qui est à risque d'irAE ?



- Terrain familial et/ou personnel de maladie auto-immune

1/ Auto-immunité et anti-CTLA4

- Antécédent personnel de maladie auto-immune (Johnson et al. JAMA Oncol 2016)
 - *30 patients atteints de maladie auto-immune traités par ipilimumab*
 - Age: 59,5 (30-80)
 - 50% de patients avec maladie auto-immune préexistante feront une poussée de leur maladie (27%) ou un EI-oi (33%)
 - Symptômes apparus entre 2 et 6 semaines [J3 à M7]
 - Gestion par corticothérapie (5-30mg) avec réversibilité de l'effet indésirable (1 cas nécessitant infliximab)
 - 50% patients: sans poussée ou IrAE

Autoimmune disorder ^b	
Rheumatoid arthritis	6 (20)
Psoriasis	5 (17)
Multiple sclerosis	2 (7)
Crohn disease or ulcerative colitis	6 (20)
Systemic lupus erythematosus	2 (7)
Thyroiditis	3 (10)
Sarcoidosis	2 (7)
Other	7 (23)
Prior systemic therapies for autoimmune disorder	
Any	22 (73)
Corticosteroid	10 (33)
Disease-modifying antirheumatic	13 (43)
Ongoing therapies	
Steroids	6 (20)
Other	7 (23)
Time since autoimmune diagnosis, median (range), y	13.5 (0.25-60)

2/ Auto-immunité et anti-PD1

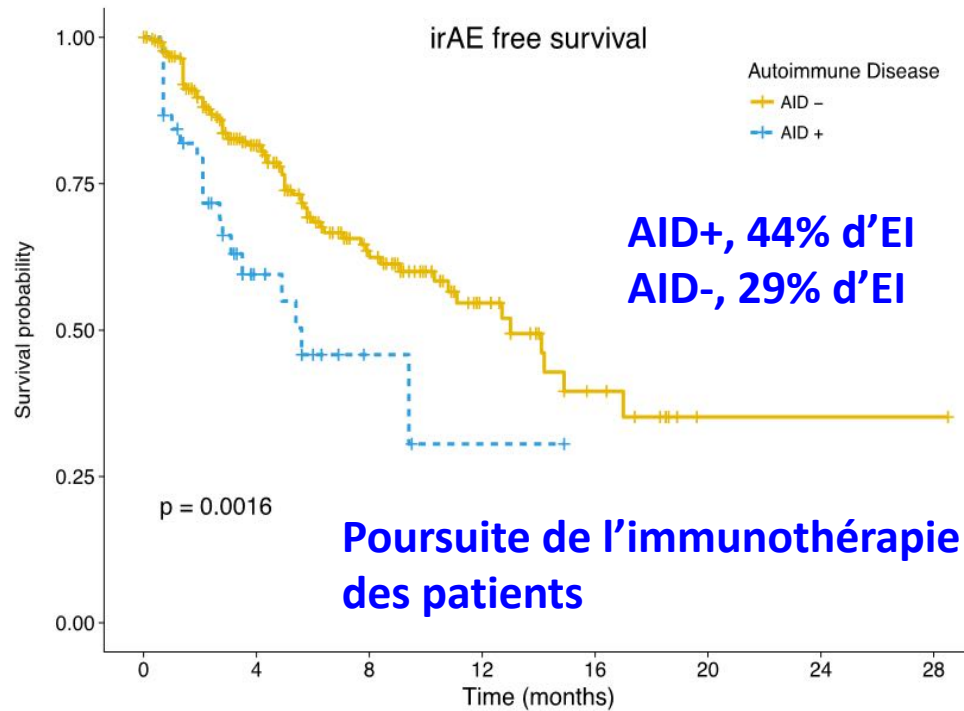
- Antécédent personnel (et familial) de maladie auto-immune (Brahmer et al. JCO 2010; Menzies et al. Ann Oncol 2016, Gutzmer et al. EJC 2017)
 - Risque de poussées si maladies auto-immunes préexistantes
 - ≈ 40% de patients avec maladie auto-immune préexistante feront une poussée de leur maladie imposant une corticothérapie ou un tt immunosuppresseur

Flare by AD subtype		
rheumatologic	14 of 27 (52%)	7/13 RA, 3/3 PMR, 1/2 scleroderma, 2/2 Sjogren's, 1/2 psoriatic arthritis
dermatologic	3 of 8 (38%)	3/6 psoriasis
gastrointestinal	0 of 6 (0%)	
neurologic	0 of 5 (0%)	
endocrine	1 of 4 (25%)	1/4 Graves
respiratory	0 of 2 (0%)	
haematologic	2 of 2 (100%)	2/2 ITP
Flare by AD stability at start of PD1		
clinically active	9 of 15 (60%)	
clinically inactive	11 of 37 (30%)	
on immunosuppression	10 of 20 (50%)	
not on immunosuppression	10 of 32 (31%)	
Immunosuppression required for AD flare		
oral steroids	11 (21%)	
SSA	6 (12%)	
steroids and SSA	2 (4%)	
IVIg	1 (2%)	

seulement 4%
devront arrêter
l'anti-PD1

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

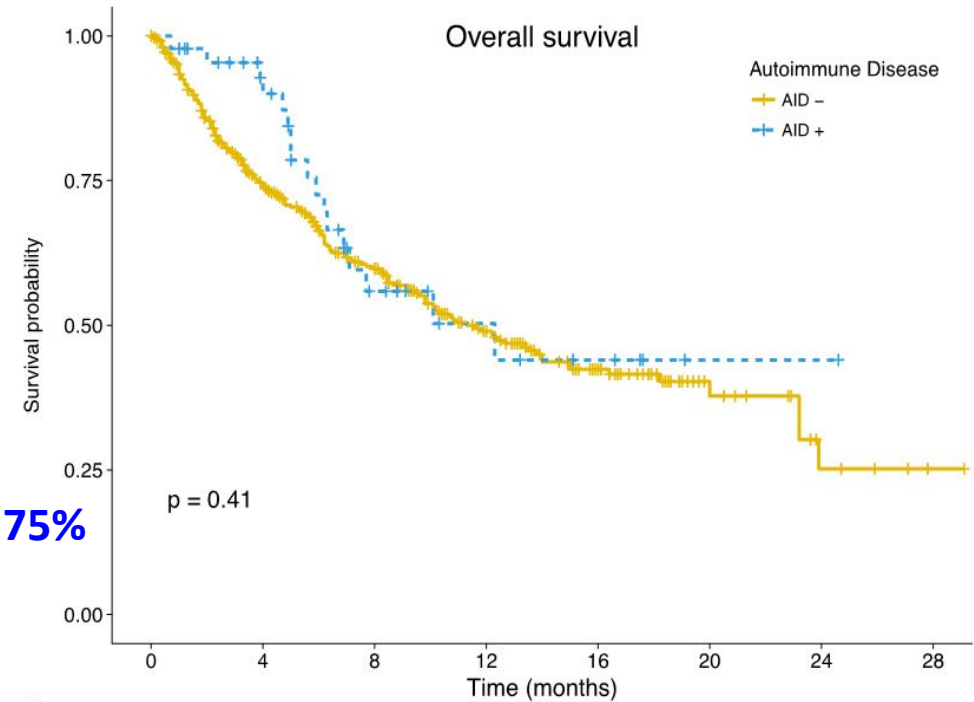
Apparition plus rapide et fréquence accrue d'EI-oi



Poursuite de l'immunothérapie chez 75% des patients

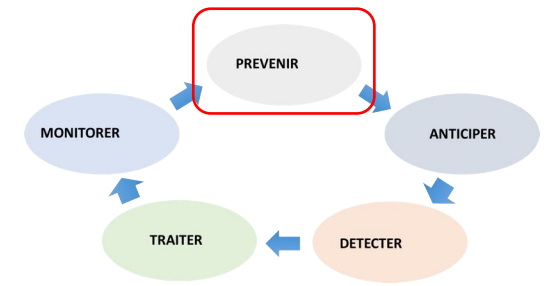
Autoimmune Disease	Number at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
AID -	359	146	58	23	10	1	1	1	
AID +	45	14	3	1	0	0	0	0	

Pas de surmortalité si MAI



Autoimmune Disease	Number at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
AID -	359	218	150	94	54	16	5	1	
AID +	45	34	14	8	5	1	1	0	

Prévenir : qui est à risque d'irAE ?



- Terrain familial et/ou personnel de maladie auto-immune
- Microbiote

- **11 études sur 12 confirment un impact délétère d'une antibiothérapie préalable à l'immunothérapie sur la survie**
- Par contre, pas d'impact négatif d'une antibiothérapie prescrite pendant l'immunothérapie (Pinto et al)
- Attention aux prescriptions injustifiées d'ATB (Karam et al. EJC 2020)

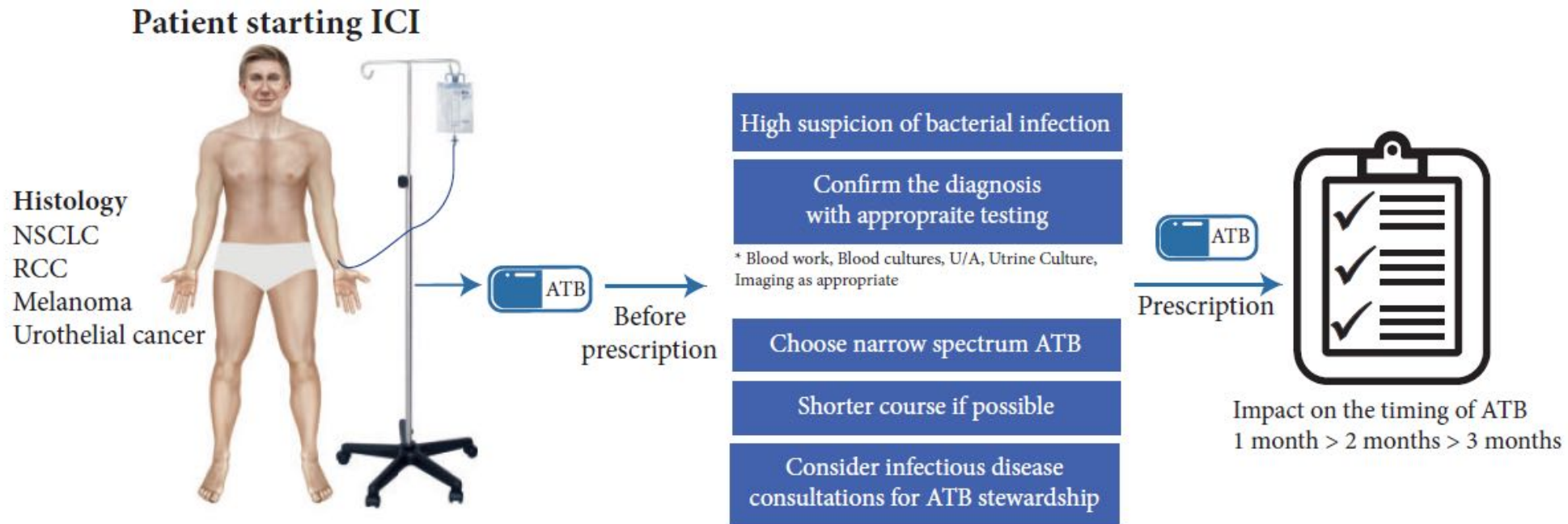
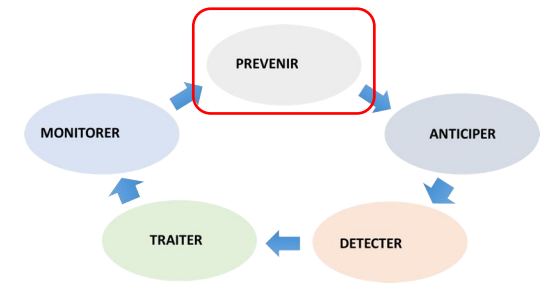


Figure 1. Considerations when prescribing ATB in patients receiving immune-checkpoint inhibitors. ICI, immune-checkpoint inhibitors; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; ATB, antibiotics.

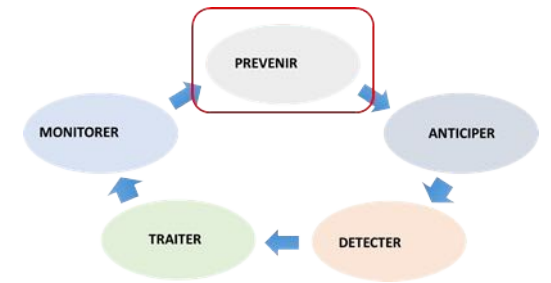
Prévenir : qui est à risque d'irAE ?



- 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)

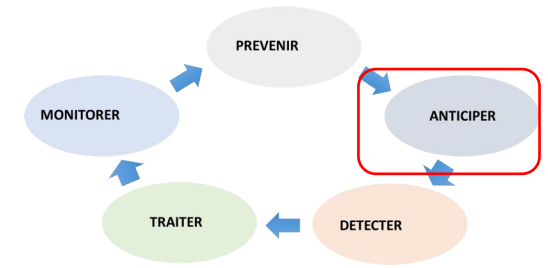
(Downey et al, Clin Cancer Res 2007, Hua et al. JAMA Dermatol. 2015, Weber et al. JCO 2017, Haratani et al. JAMA oncol. 2017)

Peut on prédire les effets indésirables d'origine immunologiques (anti-CTLA4 et anti PD1) ?



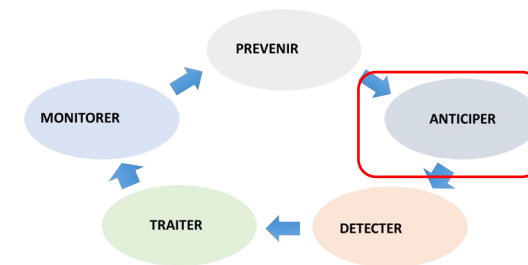
- Screening génétique (polymorphisme génétique pour CTLA-4, CMH?) ou sérique (auto-anticorps, biothèque) ?
= Intérêt du projet PREMICE à Gustave Roussy, cohorte UNICANCER
- Dans l'immédiat = bon interrogatoire médical orienté + bilan sanguin minimal ?
- Education du patient +++ sur ses antécédents
- Ecoute du patient par l'oncologue !

Anticiper



- Quel bilan doit-on faire avant de démarrer une immunothérapie?
- Fonction des organes potentiellement ciblés par les toxicités
 - Axes endocriniens
 - Cœur
 - Poumon
 - Foie
 - Reins
 - Muscles
 - Hémato
- Sérologies VIH VHB VHC
- Question des auto-anticorps ?

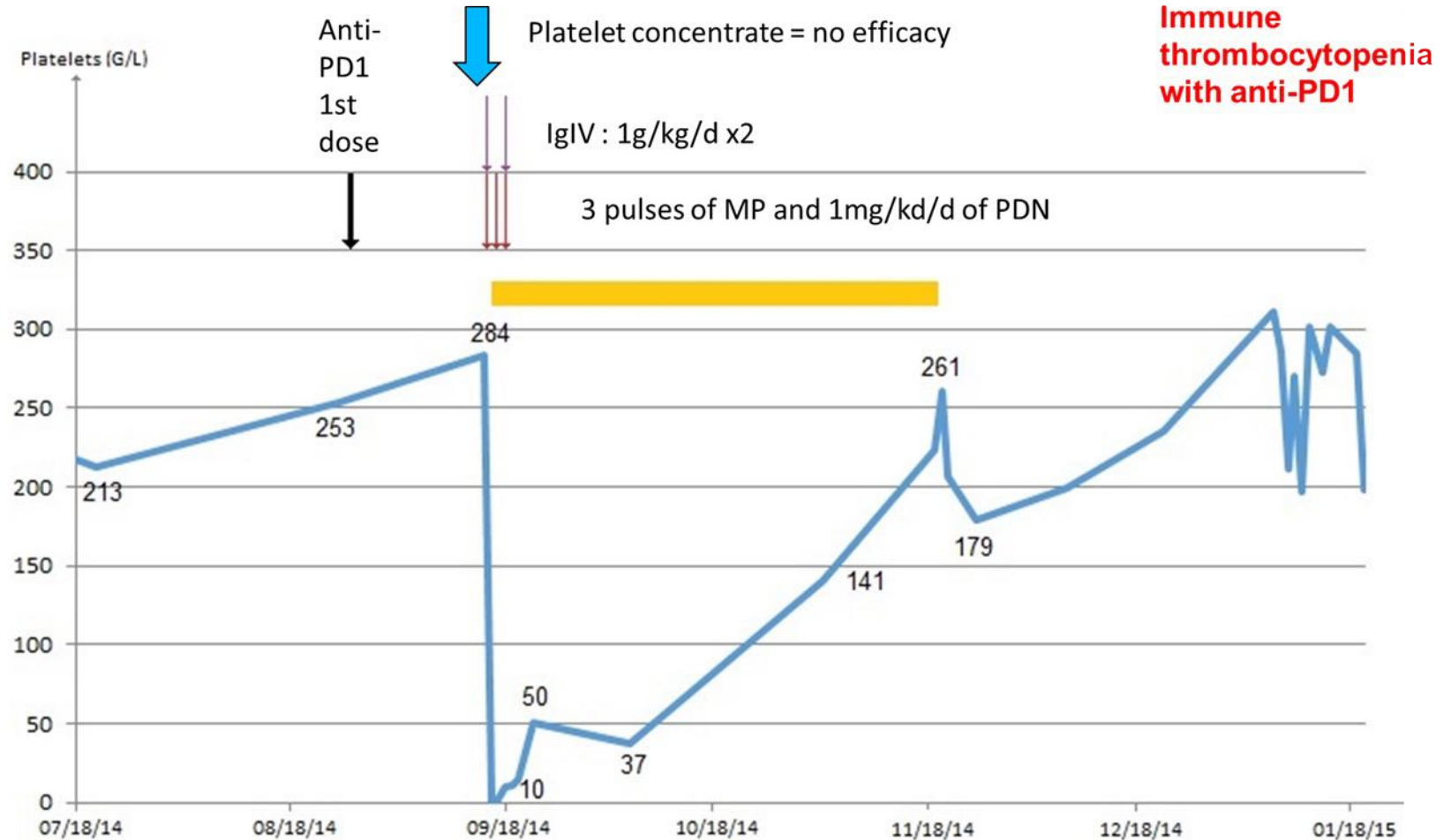
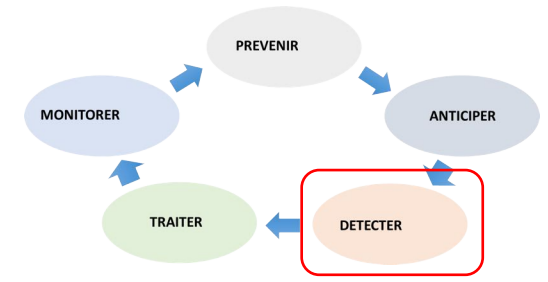
Anticiper



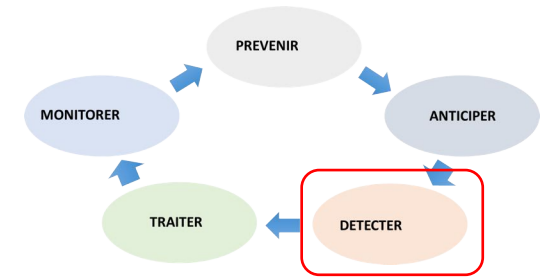
- Quel bilan doit-on faire avant / pendant l'immunothérapie?
 - Pas de réponse claire...
 - Une question d'information +++
 - bon interrogatoire médical orienté + bilan sanguin minimal + suivi renforcé si contexte « à risque »
 - Contexte à risque : terrain auto-immun, certaines localisations tumorales (IRIS), microbiote ??
- Education du patient +++ sur ce qu'il peut avoir comme symptômes++
 - Ecoute du patient par l'oncologue !
 - Déploiement de nouveaux métiers (infirmière coordinatrice, outils numériques connectés...)

Détecter

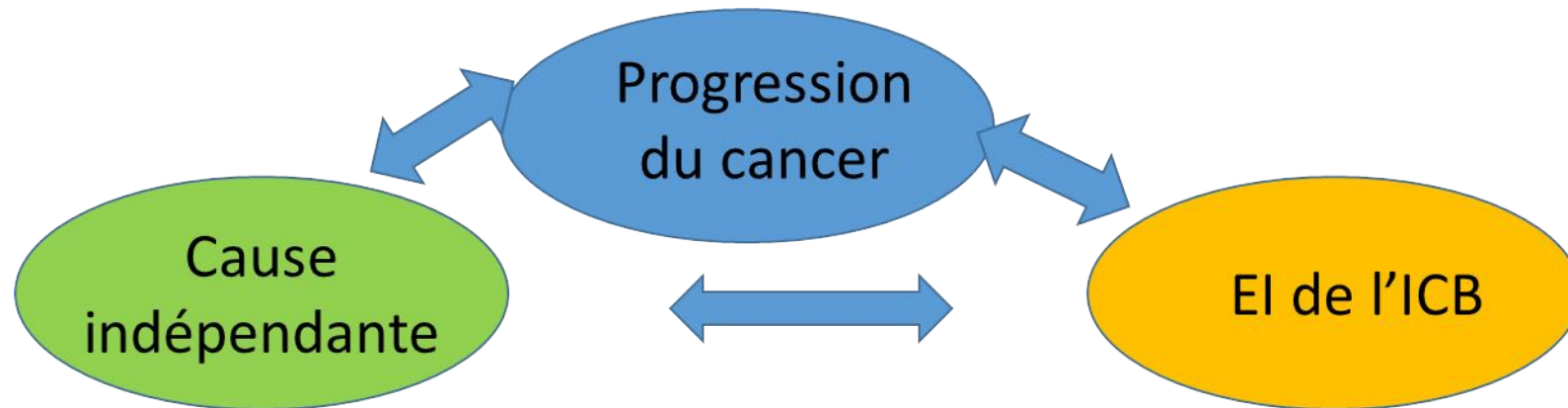
- Savoir penser différemment...
- Ecouter le patient



Détecter



- Savoir penser différemment... Y PENSER ++++
- Un symptôme nouveau chez un patient cancéreux **sous ICB** peut être un EI d'origine immunologique mais pas seulement....



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

Mieux connaître et identifier les effets indésirables d'origine immunologique

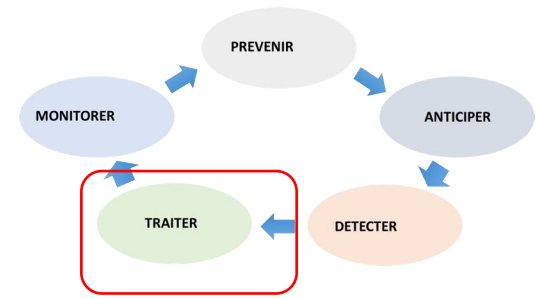
- Mise en place à G Roussy d'un registre des effets indésirables des immunothérapies : Registre REISAMIC
- Pr Lambotte (HUPS) / Pr Soria et Dr Marabelle (DITEP, GR) / Pharmacovigilance
- Depuis mi-2014: tous les patients avec AMM/ATU nivolumab / pembrolizumab / (anti-PD-L1) à GR sont enregistrés dans la database (n=1100)
 - Enregistrement de tout EI de grade ≥ 3 et des EI d'origine immunologiques de grade ≥ 2
 - 20% EI-oi (grade 2-5)
 - Ouverture de la base pour autres centres et inclusion de patients hors GR

Porté par la pharmacovigilance de GR avec support web pour

Enregistrer les prescriptions en lien avec la pharmacie de GR

Enregistrer les déclarations des EI (avec remontée à l'ANSM)

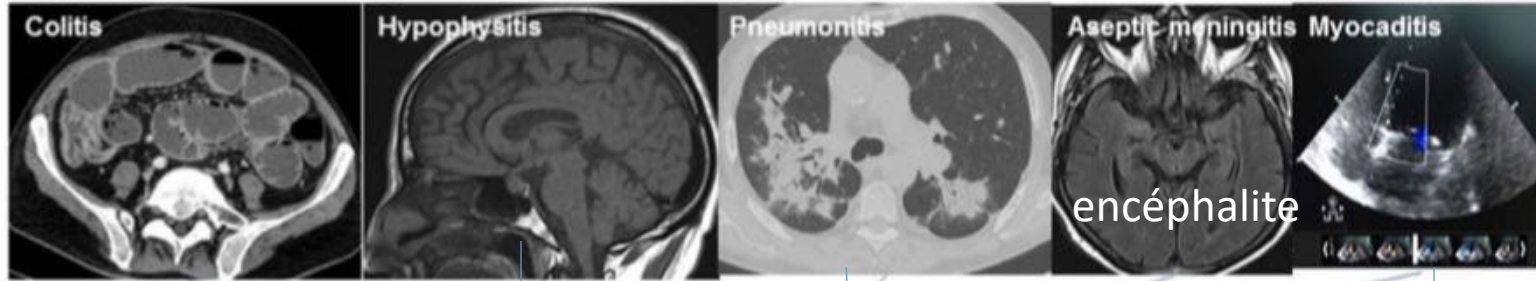
Traiter



Quelques généralités

- Survenue possible à tout moment (y compris après l'arrêt de l'immunothérapie)
- 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 corticothérapie : 4 à 6 semaines
- Notions limitées sur la réintroduction possible
- Particularité des atteintes cardiaques

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

Si pas d'amélioration

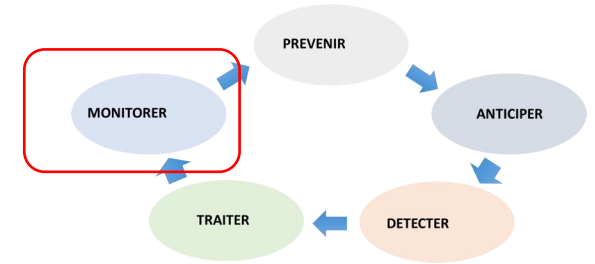
Bolus CYC

Si encéphalite :
Echanges plasmatiques
Rituximab ++
Natalizumab
Tocilizumab

Si myosite:
IgIV, MTX
Echanges plasmatiques
abatacept

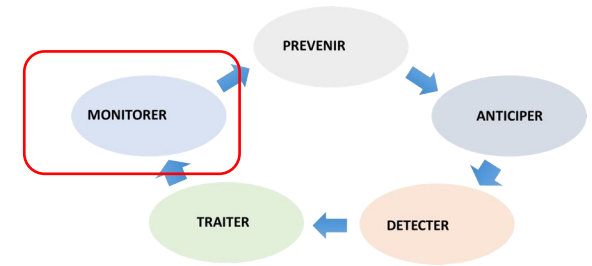
Si myocardite
Echanges plasmatiques
abatacept
IgIV
Tacrolimus
SAL...

Monitorer



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

Monitorer



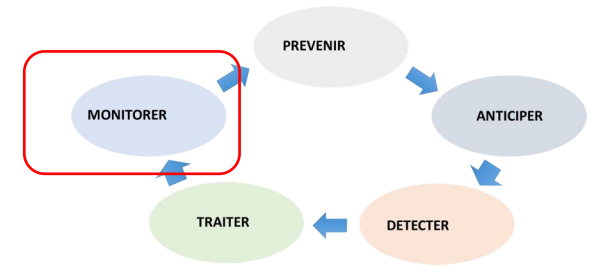
- Monitoring avant / pendant / après l'immunothérapie
- Travail collaboratif ++
- Quels risques ?
 - Du traitement des effets indésirables immunologiques

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)

La question du « rechallenge »

- Réintroduction de l'immunothérapie après toxicité
- 80 patients sous CTLA-4+anti-PD-1 arrêtés pour irAE: colite 41%, hépatite 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)

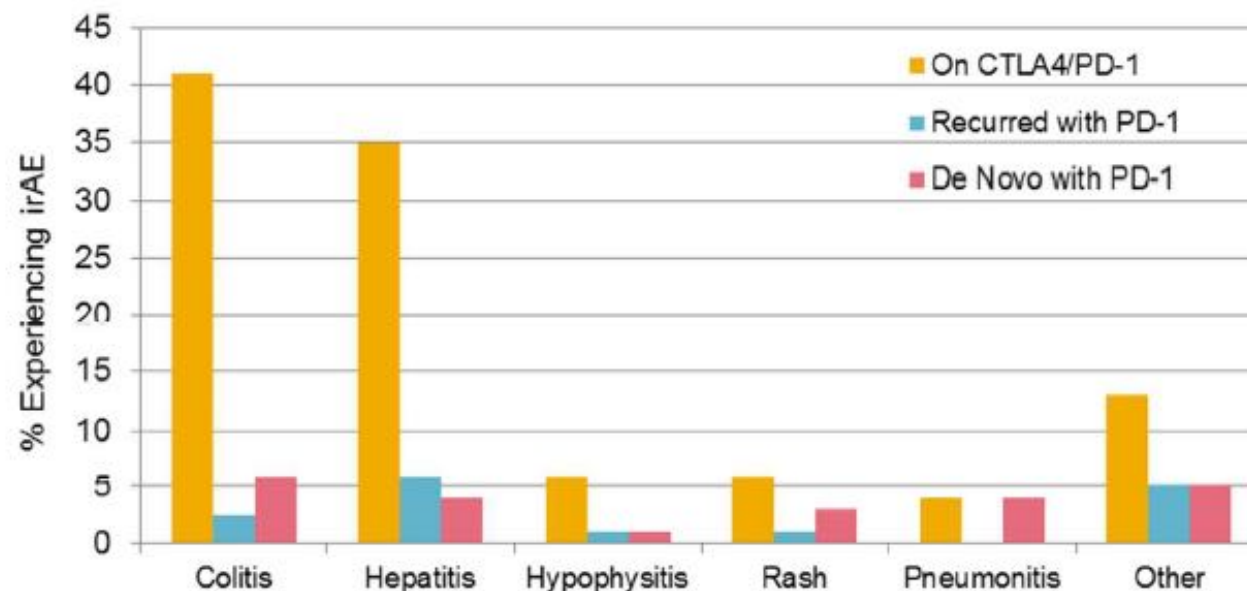
7 grade 3-4, 1 dcd

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

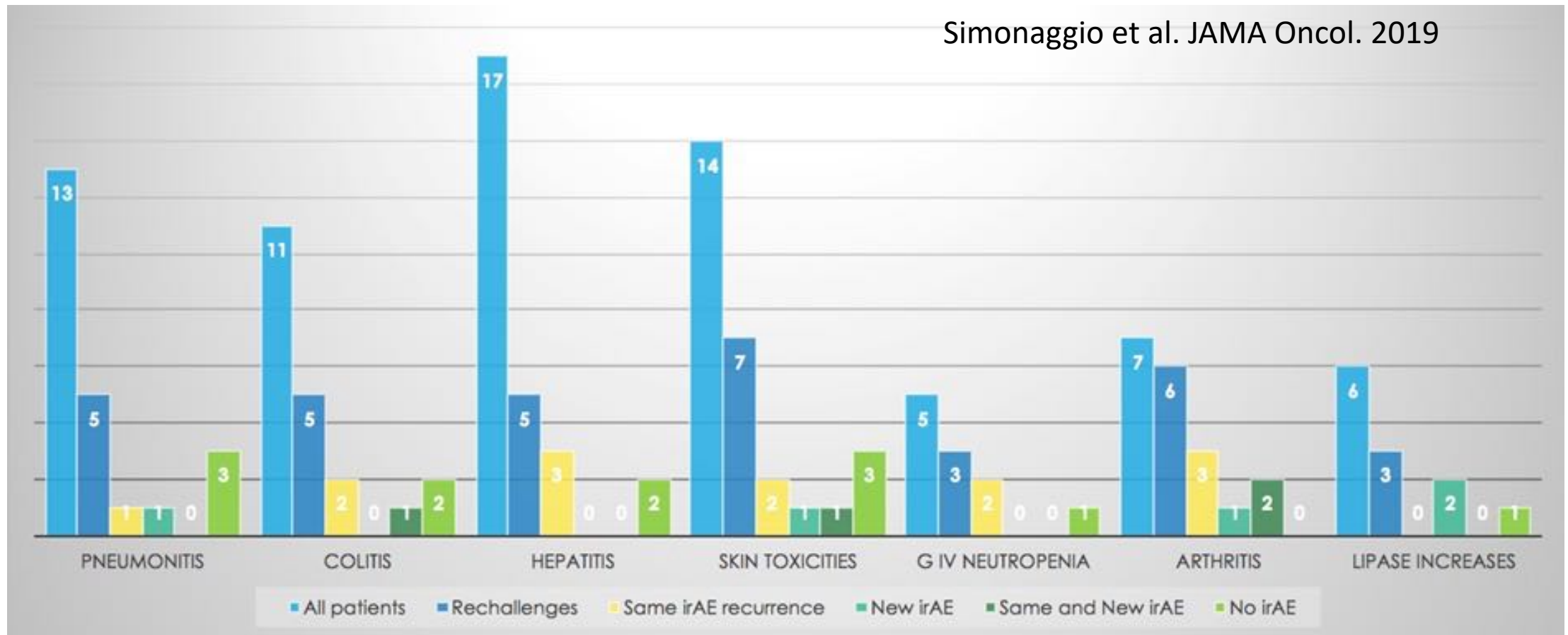
6 grades 3-4

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

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

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

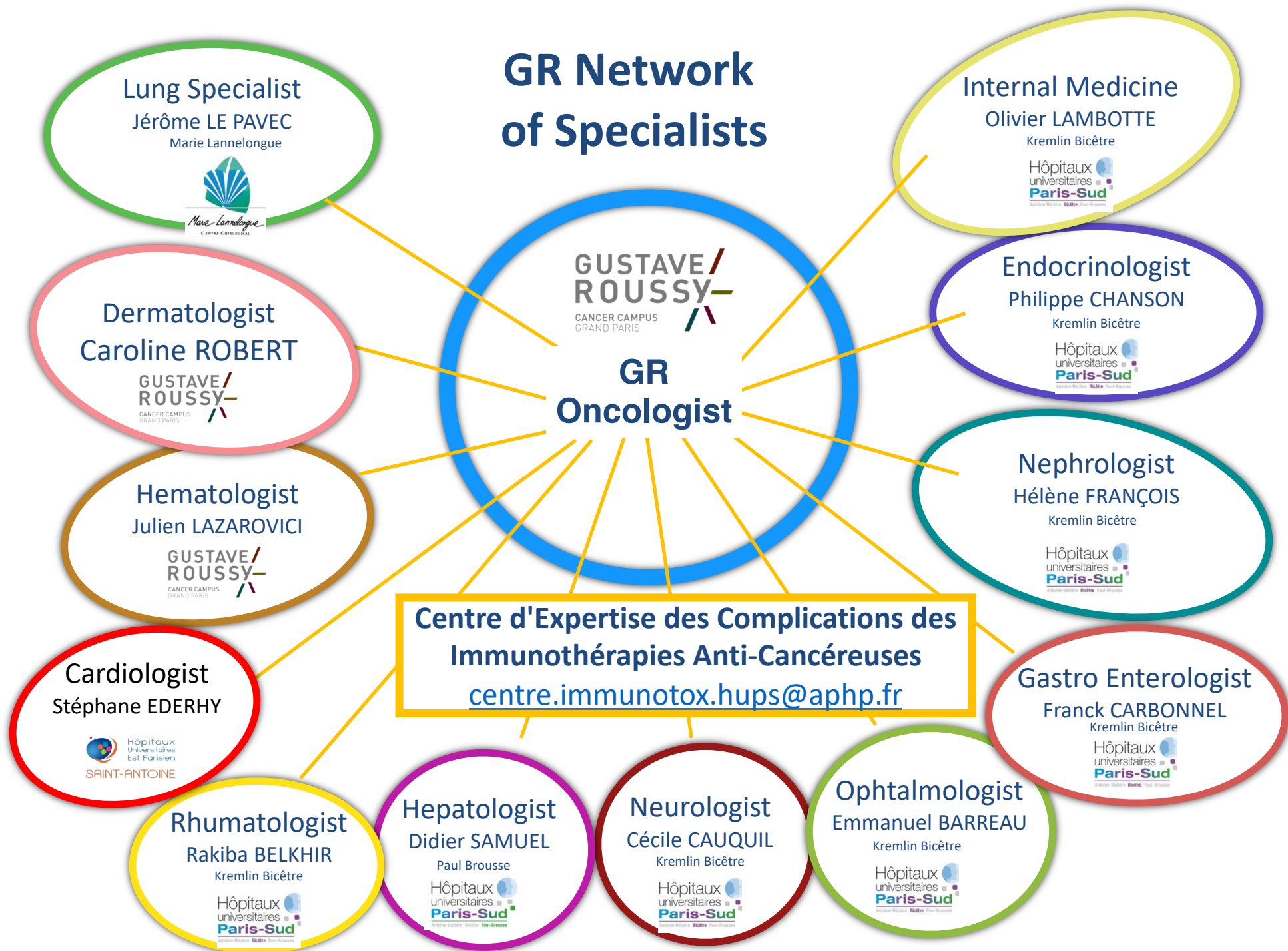
- Un référent par service, joignable sur mobile perso. / DECT / mail
- Le réseau a participé à l'élaboration de recommandations de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques publiées et développées sous forme d'application web (Application mobile iPhone "Manuel pratique d'oncologie de Gustave Roussy" sur Apple Store et Google Play <https://itunes.apple.com/fr/app/manuel-pratique-doncologie/id733938480?mt=8> ou <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.iledesmedias.mpo>)

Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28.

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper.

Champiat S¹, Lambotte O², Barreau E³, Belkhir R⁴, Berdelou A⁵, Carbonnel F⁶, Cauquil C⁷, Chanson P⁸, Collins M⁶, Durrbach A⁹, Ederhy S¹⁰, Feuillet S¹¹, François H⁹, Lazarovici J¹², Le Pavec J¹³, De Martin E⁴, Mateus C¹⁵, Michot JM¹⁶, Samuel D¹⁴, Soria JC¹, Robert C¹⁷, Eggermont A¹⁸, Marabelle A¹⁹.

GR Network of Specialists



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

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 2 fois par mois à partir de 2017
- 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
- 400 dossiers traités au 1/1/19 (Michot et al. EJC 2020)

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

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

Comment améliorer la prise en charge des patients sous immunothérapie ?

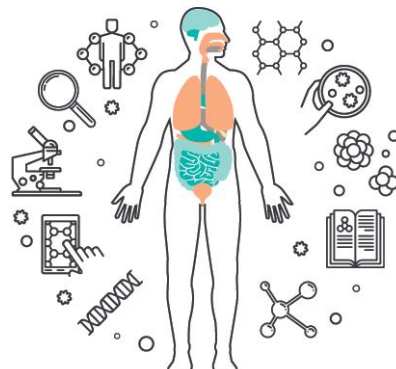
6 Formation des patients et des soignants

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

iTOX
(2017, 2018, 2019)

iTOX 2021 :
20-21 Mai

iTOX 2018
Symposium dédié aux toxicités
des immunothérapies anticancéreuses
mardi 22 mai 2018, 9h-16h30
Espace Maurice Tubiana Gustave Roussy



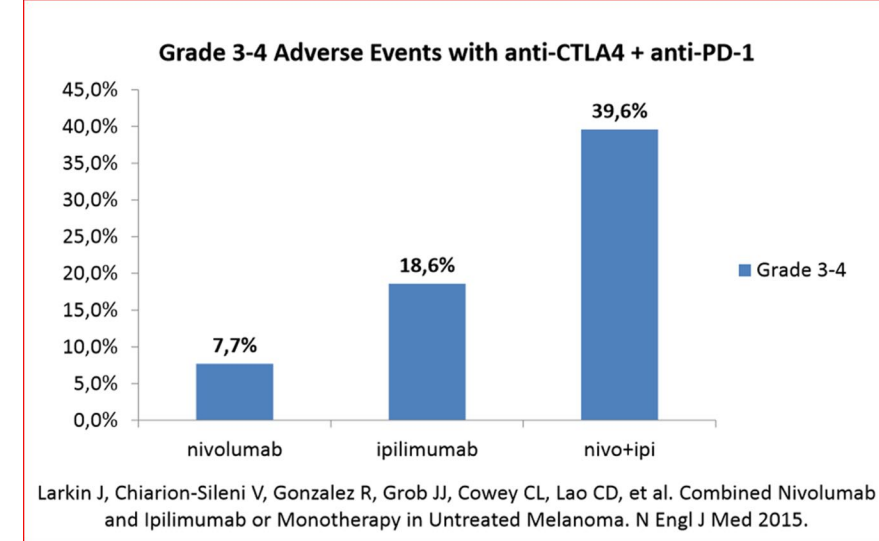
2^e ÉDITION



GUSTAVE
ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

En conclusion

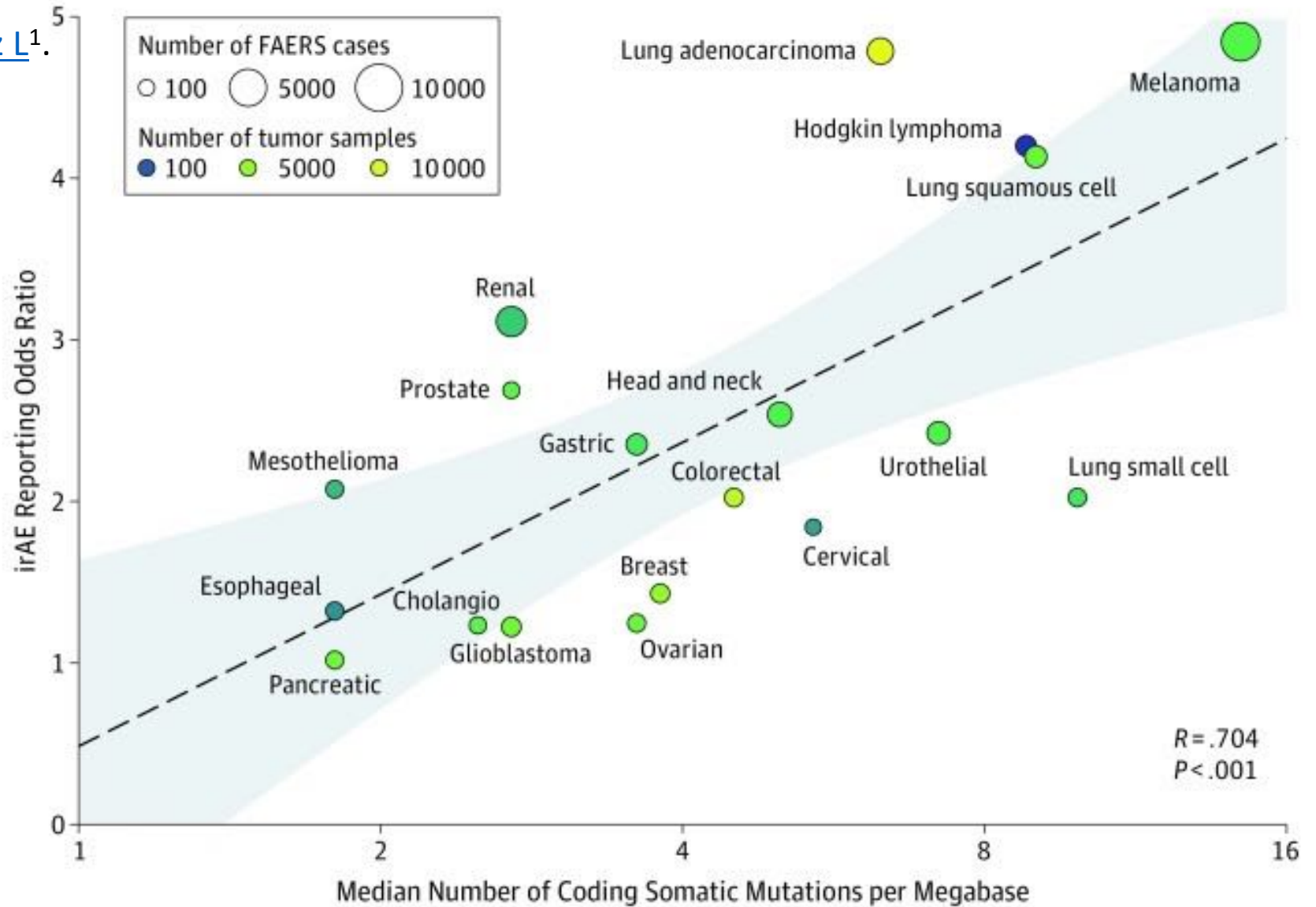
- Survenue possible à tout moment (y compris après l'arrêt de l'immunothérapie et sur le long terme)
- Majoration des toxicités si combinaison
- Attention aux diagnostics différentiels +++ (infections fréquentes...)
- Penser
 - Fatigue : insuff surrénale, dysthyroïdie, anémie
 - Atteintes potentiellement 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
- Travailler en réseau +++



Et c'est fini...

Association Between Immune-Related Adverse Events During Anti-PD-1 Therapy and Tumor Mutational Burden.

[Bomze D](#)¹, [Hasan Ali O](#)², [Bate A](#)³, [Flatz L](#)¹.



Rôle intrinsèque de la tumeur => augmentation du risque d'antigénicité croisée si charge mutationnelle importante