

Toxicité des anti-PD1

Après le mariage, l'immunothérapie du cancer pour tous ?

Laurent Chiche, Médecine Interne

Hôpital Européen

Marseille



Conflits d'intérêt

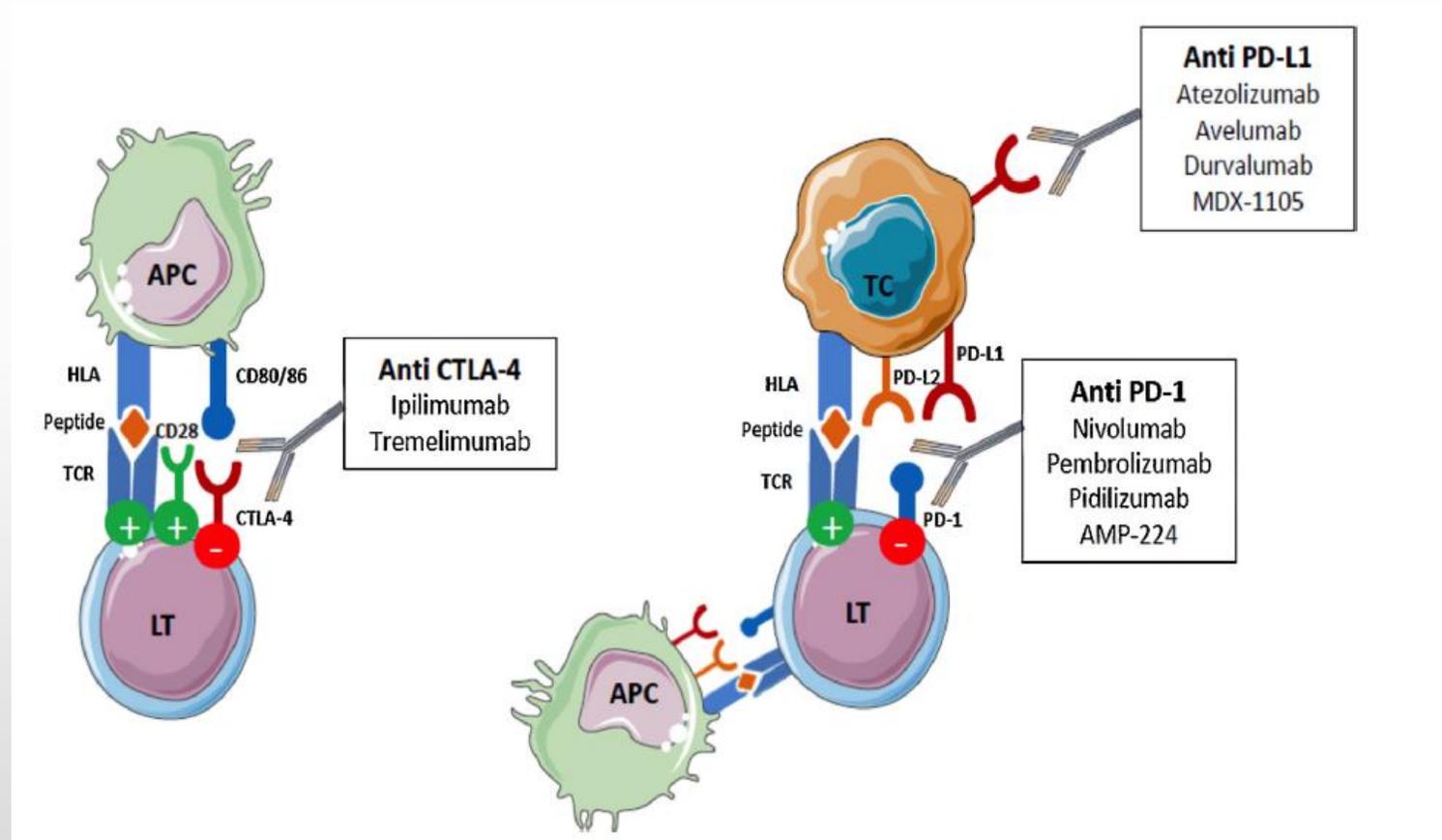
- NON

Les Checkpoint Inhibitors : une Révolution !

- Efficacité, qui peut être complète et durable
 - Chez des patients échappant aux protocoles classiques
- Augmentation ++ des indications attendue dans les années à venir
 - Nombreux essais cliniques en cours
 - Différents types de cancers solides et d'hémopathies
 - En 1^{ère} ligne
- Prescriptions de plus en plus nombreuses
 - Dermatologie
 - **Pneumologie**
 - **Urologie**



Les Checkpoint Inhibitors : une Révolution !



Toxicité des Immunothérapies ??



« NADIR »

« OK CHIMIO »



Toxicité des Immunothérapies : Terminologie

- **Effets secondaires aspécifiques**

- Réactions à la perfusion, asthénie, nausées...

- **Immune Related Adverse Events (irAEs)**

- Effets « immunologiques » (// Syndrome de Reconstitution Immunitaire VIH)
 - Pseudo-aggravation tumorale initiale
 - Aggravation paradoxale d'infections opportunistes

- Manifestations auto-immunes induites = **Opportunistic Autoimmunity Secondary to cancer Immunotherapy (O.A.S.I.s)**

Tous ce que vous avez toujours voulu
savoir sur les



Les OASIs sont...

très fréquents !



- Anti-CTLA4

- 90 % des patients

Michot et al. EJ Cancer 2016
Eggermont et al. NEJM 2016

- Anti-PD1

- 70 % des patients

Michot et al. EJ Cancer 2016

- Biais (essais cliniques)

- Exclusion des patients avec maladie auto-immune préexistantes
- Monothérapies ++

Les OASIs sont...

rarement graves !

- Anti-CTLA4

- Essai phase III (Mélanome st III réséqué) ipilimumab vs placebo n=951
 - OASIs grade 3 ou 4 : **42%** des patients sous ipilimumab (surestimé ?)
 - 1,1 % de décès
- Revues : plutôt **20 %**

Eggermont et al. NEJM 2016

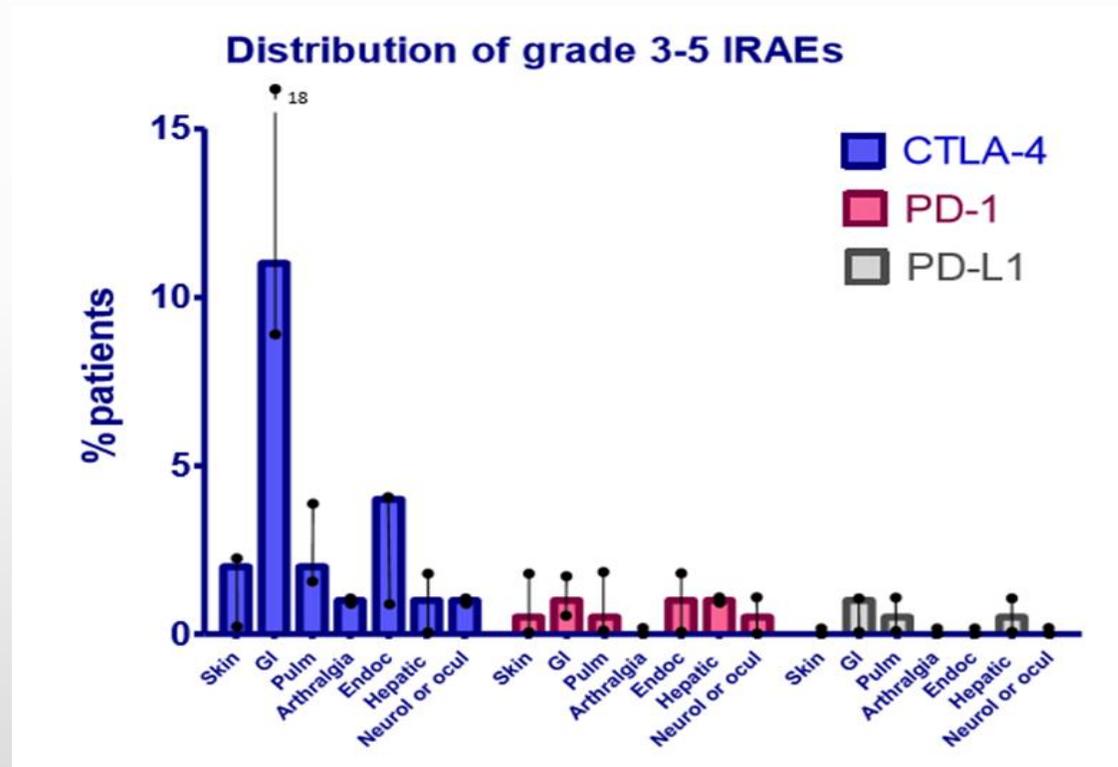
- Anti-PD1

- OASIs grades 3 ou 4 : **7-12 %**

Naidoo et al. Ann Oncol 2015

Les OASIs sévères sont...

souvent des colites !



Les OASIs sont...

souvent tardifs mais
pas forcément dose-dépendants !

- Délai de survenue
 - **3-6 mois** après le début du traitement
 - Parfois plusieurs mois après l'arrêt de l'immunothérapie

Michot et al. EJ Cancer 2016

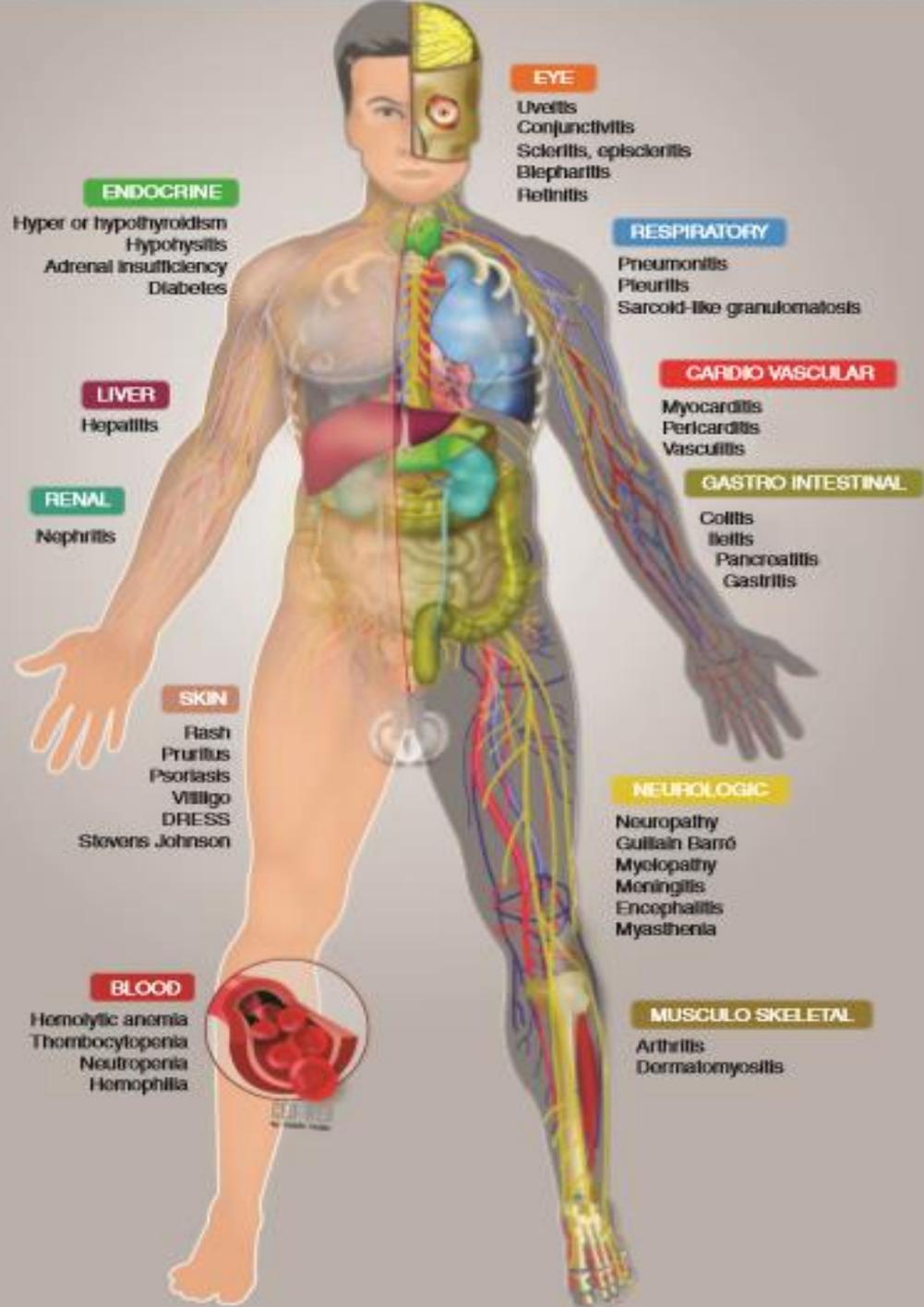
- Effet cumulatif ?

- Anti-CTLA4 : **oui**

Bertrand et al. BMC Med 2015

- Anti-PD1 : **non**

Garon et al. N Engl J Med 2015



Les OASIs sont...

très variés !

A_{anas}

les OASIs les plus fréquents ?

B_{anane}

C

D

E

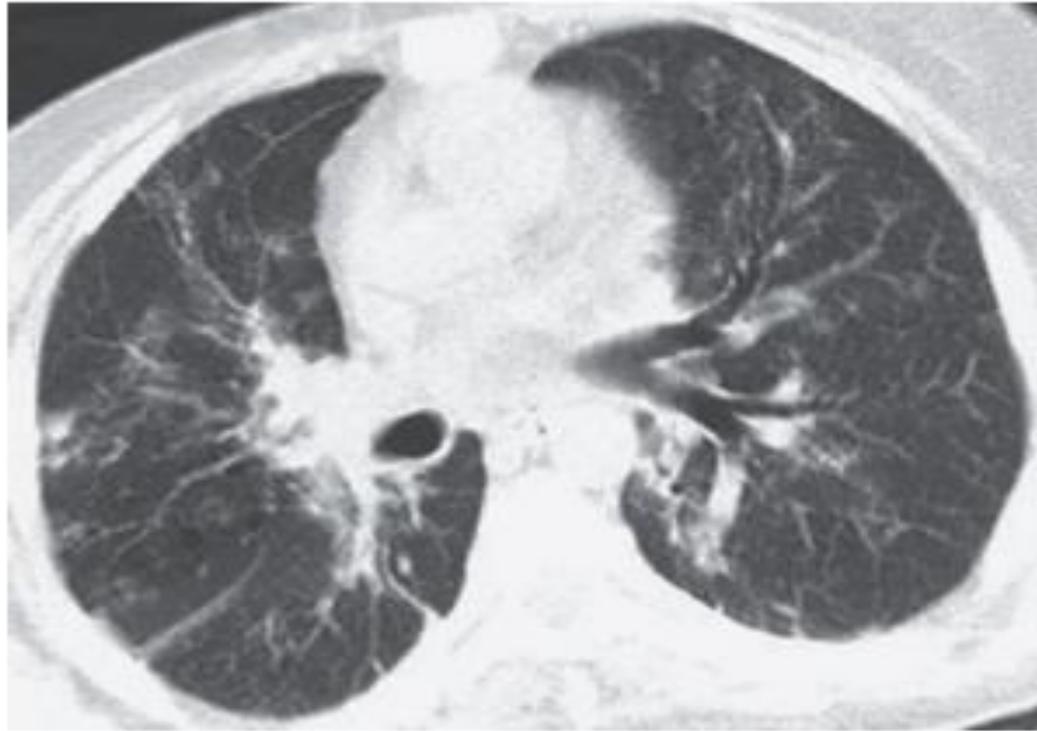


A_{SAT}-ALAT

Cytolyse hépatique, parfois majeure

Broncho-pulmonaires

C Patient 2



Nishino et al. NEJM 2015

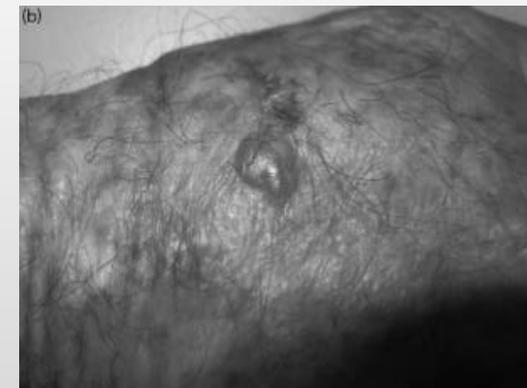
Cutanés



Schmerling et al. Chin Clin Oncol 2014



Schmerling et al. Chin Clin Oncol 2014



Hwang et al. Melanoma Res 2016

Digestifs



Schmerling et al. Chin Clin Oncol 2014

E^{ndocrinien}s

- Anti-PD1 : hypothyroïdie
- Anti-CTLA4 : hypophysite

- Plus rarement : Diabète type 1

Corsello et al. J Clin Endocrinol Metab 2013

Hansen et al. Cancer Immunol Immunother 2016

Les OASIs sont...

différents selon la molécule choisie !

- La sévérité des OASIs varie
 - Essais cliniques comparant nivolumab/pembrolizumab vs ipilimumab chez des patients atteints de mélanomes
 - **OASIs sévères moins fréquents avec les anti-PD1**

Larkin et al. N Engl J Med 2015.

Robert et al. N Engl J Med 2015

- Le type d'OASIs varie
 - Plus de colites et d'hypophysites avec les anti-CTLA4
 - Plus d'hypothyroïdies avec les anti-PD1

Association anti-CTLA4 et anti-PD1

Un risque de toxicité cumulée !

- Étude princeps : *Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015*
 - Augmentation des OASIs sévères (diarrhée, colite, hépatites)
 - Recours aux agents immuno-modulateurs
 - **83%** des patients avec OASIs dans le groupe combinaison
 - vs **50%** des patients traités par nivolumab ou ipilimumab seul
 - Plupart des OASIs gérables
 - Aucun OASI ne semblait spécifiquement lié à la stratégie de combinaison

A_{nanas}

les OASIs en pratique ?

B_{anane}

C

D

E



Comment poser le diagnostic d'OASI ?



- La plupart du temps : auto-anticorps absents
- Pas de présentation radiologique spécifique
- Eliminer les diagnostics différentiels !
 - évolution du cancer, infections opportunistes ou nosocomiales...
- S'aider de l'histologie (coloscopie, PBH...)

Michot et al. EJ Cancer 2016

Kostine et al. Rev Med Int, in press

Prise en charge des OASIs

- Étude prospective = 0 !
 - Recommandations des fabricants et d'experts
- Enjeux
 - Repérer vite pour traiter vite (information des patients)
 - **Trouver l'équilibre entre la gestion de l'auto-immunité induite et la préservation de la réponse anti-tumorale à l'immunothérapie**
 - Taux de réponse + élevé chez les patients traités par anti-PD1 pour un mélanome qui ont eu des OASIs
 - Pas de données montrant que les patients ayant reçu un ttt immunomodulateur pour un OASI ont une moins bonne réponse tumorale

Horvat et al. Clin Oncol 2015

Weber et al. J Clin Oncol 2015



Prise en charge des OASIs

ABCDE screening tool.

Severity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Assessment				
<i>Aminotransferases</i>				
AST ± ALT	>ULN 1 – 3xULN	>3 – 5xULN	>5 – 20xULN	>20xULN
Total bilirubin	>ULN – 1.5xULN	>1.5 – 3xULN	>3 – 10xULN	>10xULN
<i>Breath</i>				
Pneumonitis	Asymptomatic (exam findings)	Dyspnoea	Oxygen therapy indicated	Intubation indicated
<i>Cutaneous</i>				
Rash ± prurit	<10% area of skin	10–30% area of skin	>30% area of skin Surinfection with oral AB	Surinfection with iv AB
<i>Digestive</i>				
Diarrhoea ± colitis	<4 stools/day	4–6 stools/day abdominal pain ± mucus ± blood	>6 stools/day peritoneal irritation	Surgery
<i>Endocrine</i>				
Hypothyroidism hyperthyroidism	Asymptomatic	Symptomatic	Severe symptoms	Myxoedema coma Thyroid storm
Management				
Hospitalisation	No	No (except if comorbidities)	Yes	Yes (intensive care unit)
Immunotherapy discontinuation	No	Yes (temporary)		Yes (±permanent)
Treatment of OASI	Symptomatic	Oral CT 0.5–1 mg/kg if no improvement 7 days after immunotherapy discontinuation		Intravenous CT 1–2 mg/kg TNF blockers if no improvement at day 3 immunosuppressants (MMF, AZA) if relapse/prolonged CT

Prise en charge des OASIs

- Dépend du grade de sévérité des OASIs (CTCAE)
 - **Grade 1** : traitement symptomatique + poursuite immunothérapie
 - **Grade 2**
 - Traitement symptomatique + suspension immunothérapie
 - Si échec : CTT 0,5-1mg/kg
 - **Grade 3 ou 4**
 - CTT IV > 1-2mg/kg + arrêt immunothérapie
 - Si échec : anti-TNF ou immunosuppresseur
- A part : les OASIs endocriniens (hormonothérapie)

La question de la reprise de l'immunothérapie

- Conditionnée par
 - Disparition des manifestations sévères (grade ≤ 1)
 - Baisse significative de la corticothérapie ($\leq 10\text{mg/j}$)
 - Absence de nécessité de recourir à un immunosuppresseur
- *Nishino et al. (revue 2015)*
 - Reprise immunothérapie après pneumonies sévères sans rechute

Un bilan pré-thérapeutique ?

- Identifier certains facteurs de risque de dysimmunité
- Établir un état des lieux AVANT immunothérapie
- Anticiper un éventuel traitement par anti-TNF des OASIs
- (Construire une sérothèque)

Immunothérapie et Maladie Auto-Immune préexistante ?

- Exclus des essais cliniques
- Dans la vraie vie ?
 - Anti-CTLA4 (Ipilimumab)
 - PR, RCH, Behçet : pas d'aggravation MAI et efficacité immunothérapie
 - SEP, RCH : rechute sévère MAI mais efficacité immunothérapie
 - Série (n=30) avec ATCD MAI (PR, psoriasis, MICI...)
 - 50 % : poussée MAI ou OASIs sévère, contrôlés par CTT ou IS
 - Anti-PD1
 - Myasthénie : rechute grave de bonne évolution et stabilité mélanome
 - Colite (association Ipilimumab + Nivolumab) : polyarthrite et stabilité ou réponse partielle oncologique
 - Pemphigoïde bulleuse : aggravation MAI contrôlée et stabilité mélanome
 - Churg-Strauss : pas d'aggravation MAI et réponse oncologique

Kyi et al. J Immunother Cancer 2014
Bostwick et al. J Immunother Cancer 2015
Gettings et al. Mult Scler 2015
Johnson et al. JAMA Oncol 2014

Lau et al. Muscle Nerve 2016
Cappelli et al. Ann Rheum Dis 2016
Beck et al. J Immunother Cancer 2016
Maul et al. J Immunother 2016

Immunothérapie et Maladie Auto-Immune préexistante ?

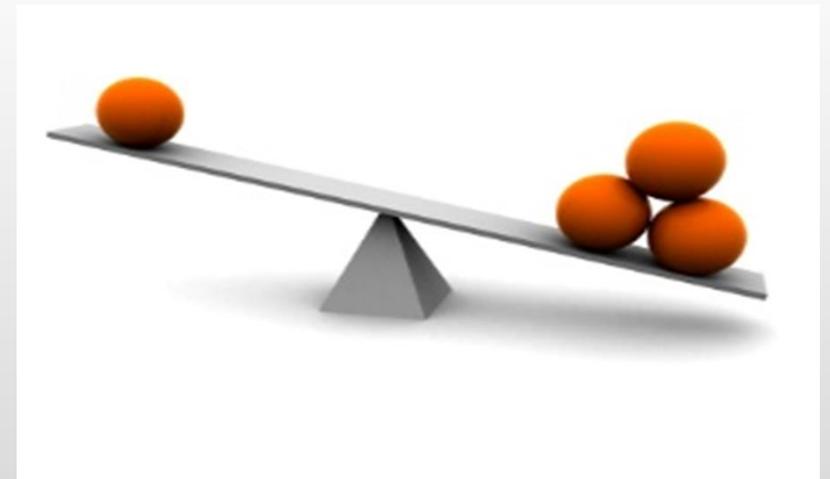
Une Maladie auto-immune et/ou un antécédent d'OASI ne sont pas une contre-indication formelle à une immunothérapie !

MAIS il faut

- Informer le patient
- Être prudent : surveillance accrue !
- Préférer les anti-PD1 ?

MAI

Cancer



Biomarqueurs prédictifs d'OASIs ?



- Variants génétiques de CTLA-4 et PD-1
- Associés au microbiote
 - Proportion accrue de microbes de type *Bacteroidetes phylum* retrouvée chez les patients « résistant » à la survenue de colites sous anti-CTLA-4

Dubin et al. Nat Commun 2016

MAIS

- A l'heure actuelle, pas de paramètres cliniques ou biologiques prédictifs de la survenue d'OASIs
- Vigilance pour tous les patients !



Les OASIs : Take Home Messages



- Fréquents mais le plus souvent bénins et gérables
- Importance d'un bilan pré-thérapeutique et d'un monitoring des patients
- Intérêt d'une détection précoce des OASIs: scrreening ABCDE
- Maladie auto-immune : pas une contre-indication absolue
- Traitement de l'OASI et reprise de l'immunothérapie selon sévérité

La gestion des OASIs

Le maître-mot : la collaboration !



Internistes et **Pharmaciennes**

Oncologues



Spécialistes d'organe

**Merci de votre
Attention !**

**[l.chiche@hopital-
europeen.fr](mailto:l.chiche@hopital-europeen.fr)**



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Review

Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge

M. Kostine^a, L. Chiche^{b,*}, E. Lazaro^c, P. Halfon^b, C. Charpin^{b,d}, D. Arniaud^d, F. Retornaz^b, P. Blanco^e, N. Jourde-Chiche^f, C. Richez^a, C. Stavriv^b

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.004>.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com



Opportunistic autoimmunity secondary to immunotherapy and melanoma: Back to ABCDE?

Marie Kostine^{a,*}, Chloé Stavriv^b, Laurent Chiche^b

Proposition de bilan pré-thérapeutique

Hémogramme

Electrophorèse protéines plasmatiques

Bilan Hépatique

Sérologies VHB, VHC, VIH

Ac anti nucléaires +/- anti ADN et ECT

Radiographie thorax

IGRA ou IDR

TSH, T4, Ac antithyroïdiens

Protéine C réactive

Glycémie

Coagulation

Ionogramme et bilan rénal (dont bandelette urinaire ou prot/creat sur échantillon)



Antécédents personnels
et familiaux de Maladie
Auto-Immune ?

Signes évocateurs de
MAI ?