



# Gestion des toxicités des immunothérapies en oncologie

## Spécificités Infectieuses

**Pr Olivier Lambotte**

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Saclay

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Saclay

[olivier.lambotte@aphp.fr](mailto:olivier.lambotte@aphp.fr)

**Gerico**  
Journées  
Médicales  
8 Avril 2022



# Liens d'intérêt

- BMS
- MSD
- Astra Zeneca
  
- Gilead
- ViiV

# Les immunothérapies: un champ en pleine expansion

## • Maladies auto-immunes

- Anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept...)
- Anti IL-6 et IL-6R (siltuximab, tocilizumab, ...)
- Anti IL-1b (canakinumab) et anti IL-1R (anakinra)
- Anti IL-17 (Secukinumab)
- Anti IL-12/IL-23 (ustekinumab..)
- Agoniste CTLA4 (abatacept)
- Anti CD20 (rituximab)
- Anti Interféron alpha
- Anti BAFF (belimumab)
- Anti intégrines (natalizumab, vedolizumab...)

PR, SPA, RCH, Crohn, Pso  
PR, Castelman, Still  
Sd génétiques autoinflammatoires  
Pso, PR, SPA  
Pso, Crohn  
PR, greffe  
PR, vascularites à ANCA  
Lupus  
Lupus  
SEP, Crohn

## • Cancers

- Anti CD20 (rituximab, obinutuzumab, GA101...)
- Anti-VEGF (Bevacizumab...)
- Anti EGFR (cetuximab)
- Anti HER2 (trastuzumab)
- Anti-CD52 (alemtuzumab)
- Anti-CTLA4 (ipilimumab)
- Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab...)
- Anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab, avelumab)

← Immune check-points  
inhibiteurs (ICI)

## • Autres

- Anti-C5 (Eculizumab)

# Les points de contrôle du Système Immunitaire / Immune checkpoints

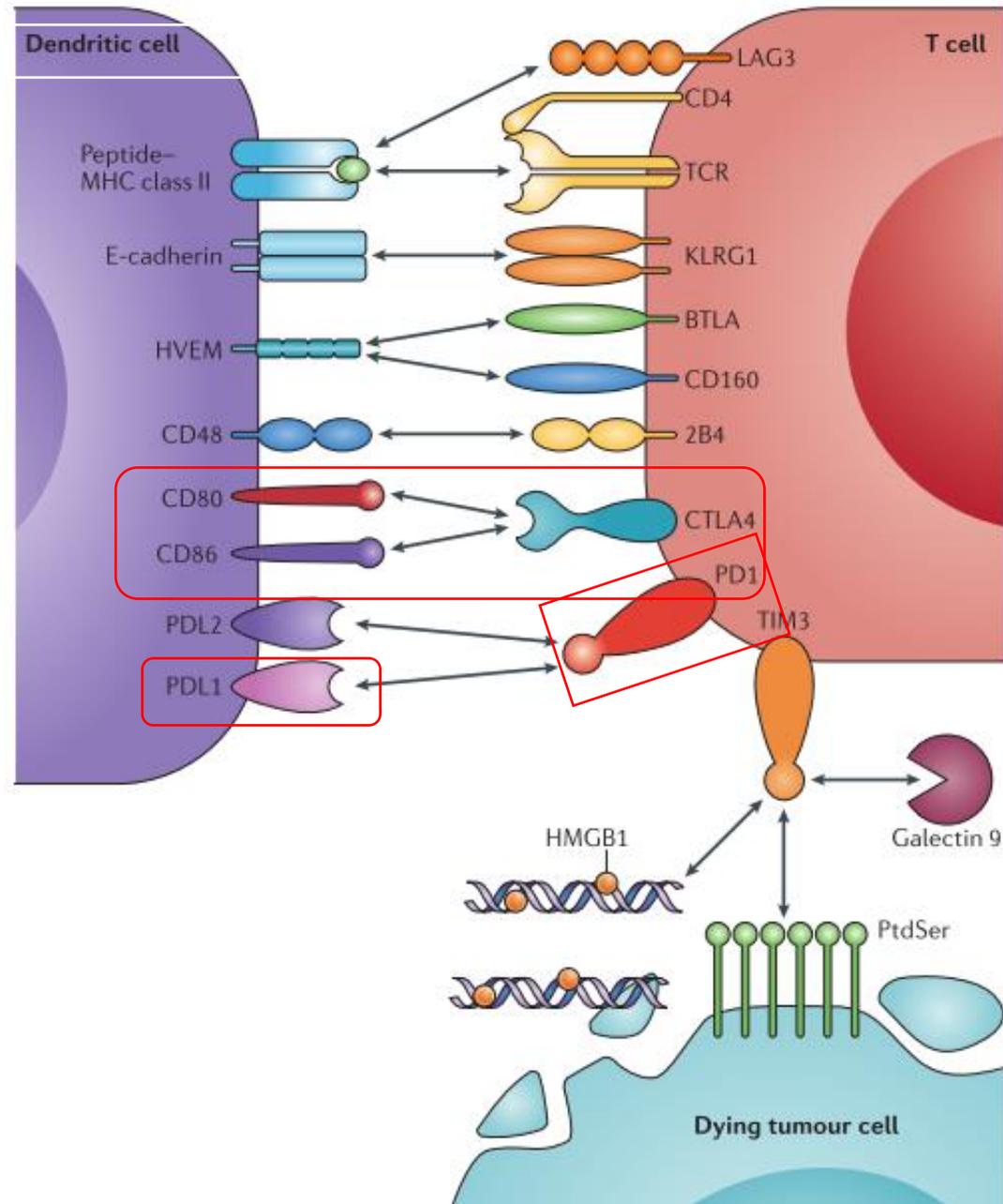
- **Le rationnel immunologique**

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

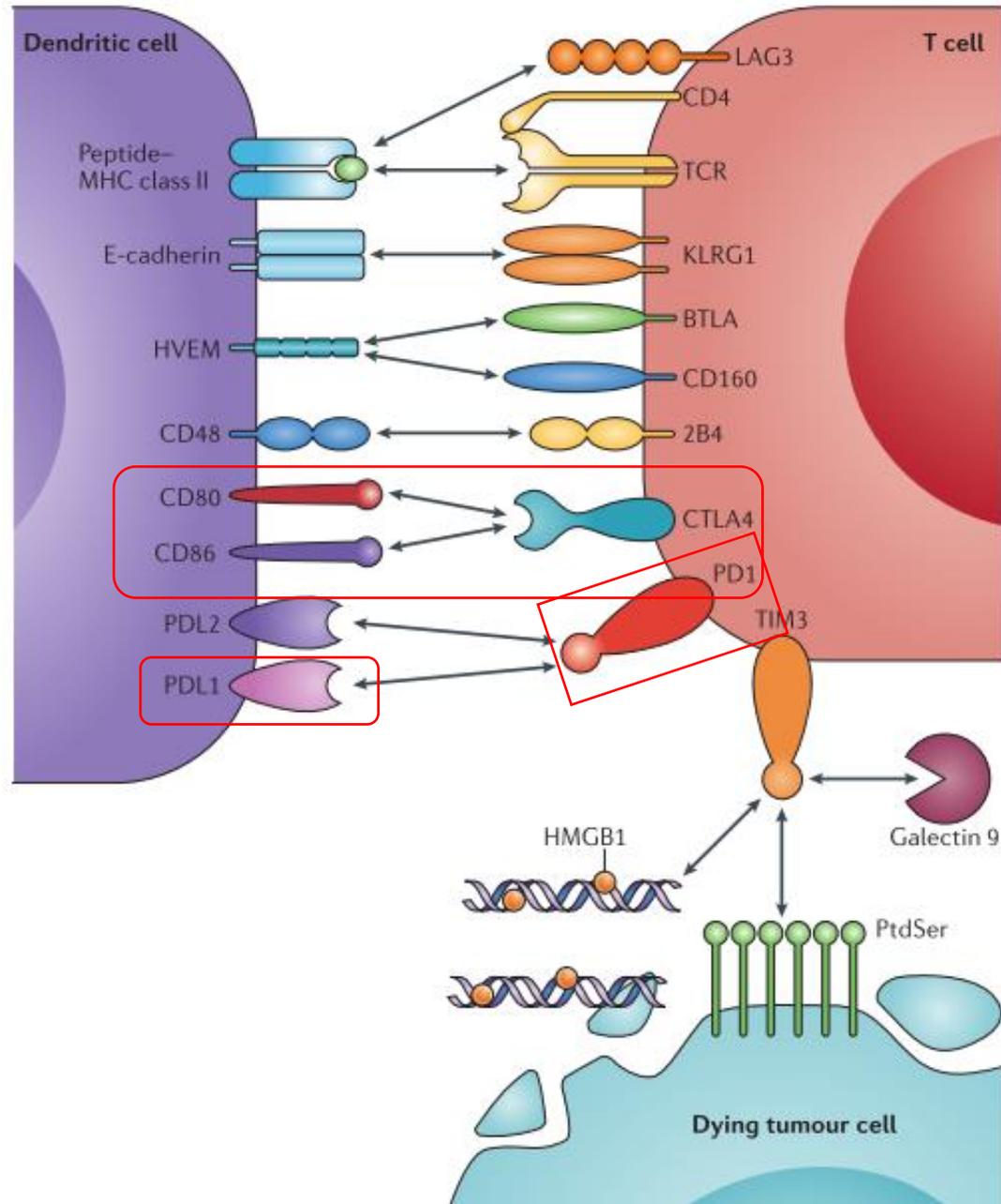
- pour limiter/terminer une réponse immunitaire
- pour éviter l'apparition de l'auto-immunité

Détournés à leur profit par les cellules cancéreuses



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

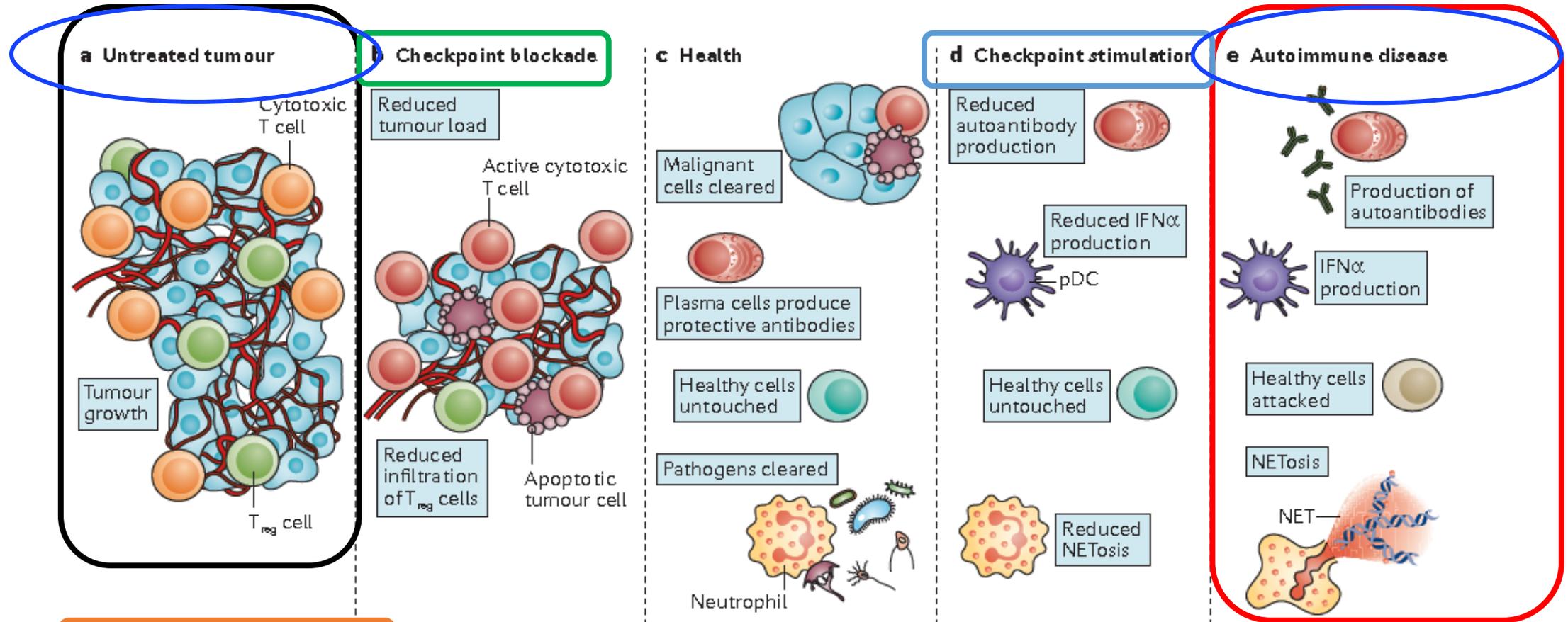
- Expression sur les lymphocytes T
- Induits après l'activation T
- Décrits pour la plupart chez l'homme sur des LT spécifiques de tumeurs (*et sur LT anti viraux*)
- Ligands exprimés sur les cellules du système immunitaire mais aussi les cellules de différents organes
- Voies PD-1 et CTLA-4 essentielles



# 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 PD-1 = modèle murin de lupus (Nishimura et al. Immunity 1999)

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



Abatacept : CTLA4-Ig

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

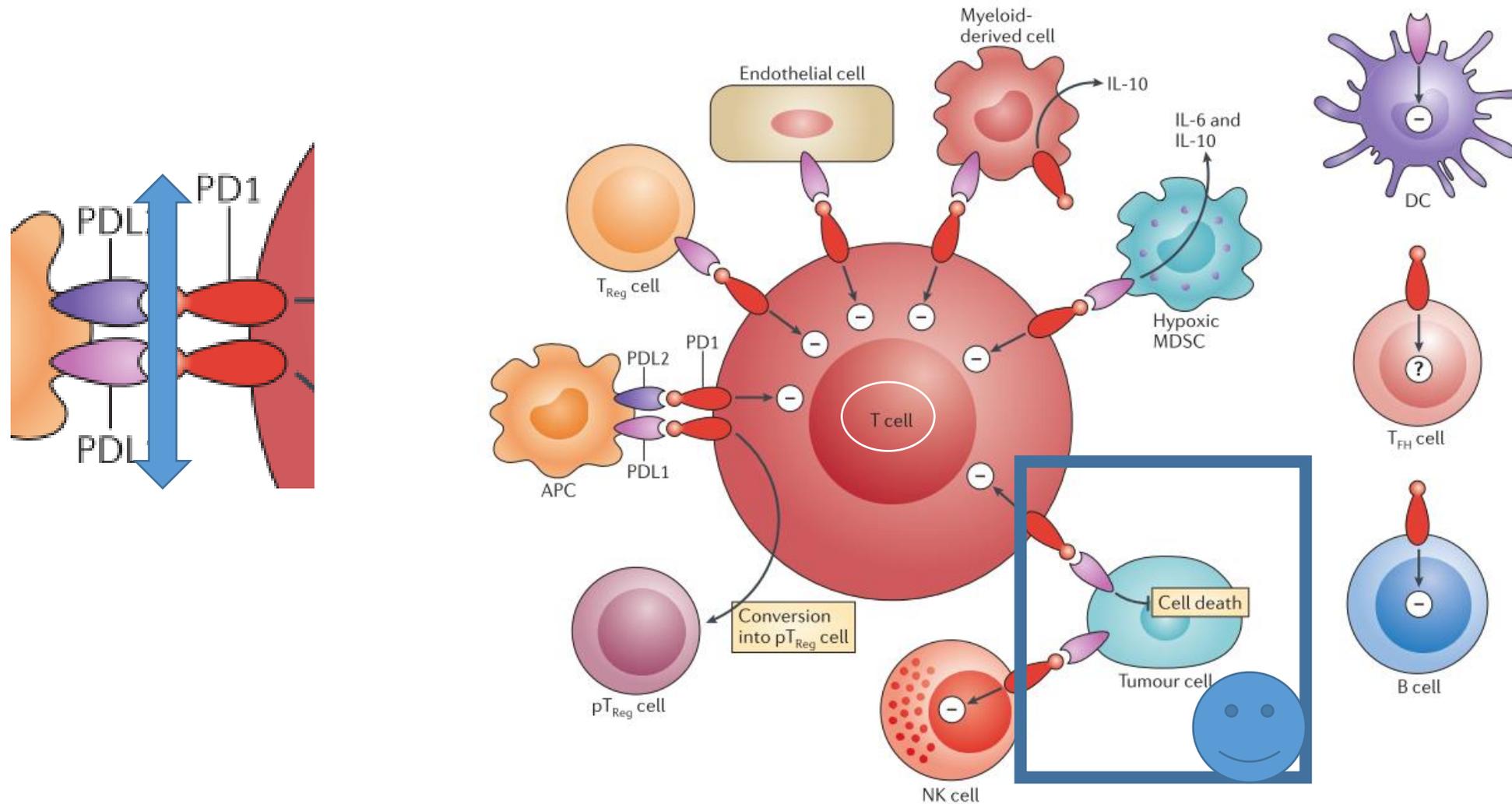
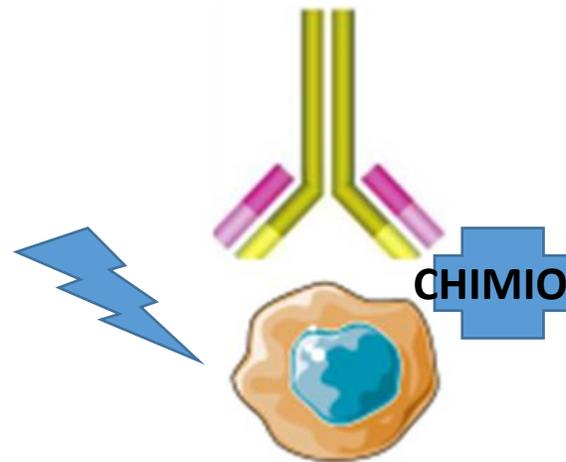
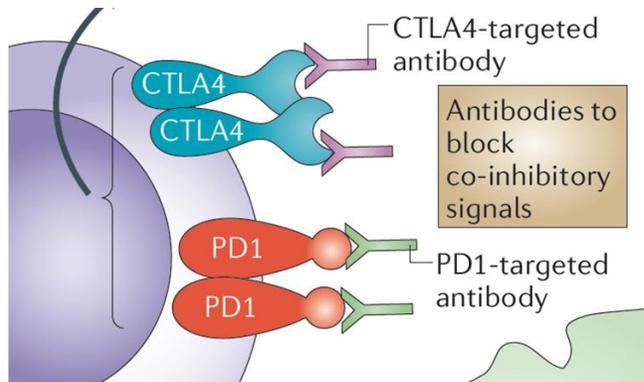


Figure 2 | **Mechanisms of action of PD1, PDL1 and PDL2.** The potential roles of programmed cell death protein 1 (PD1),

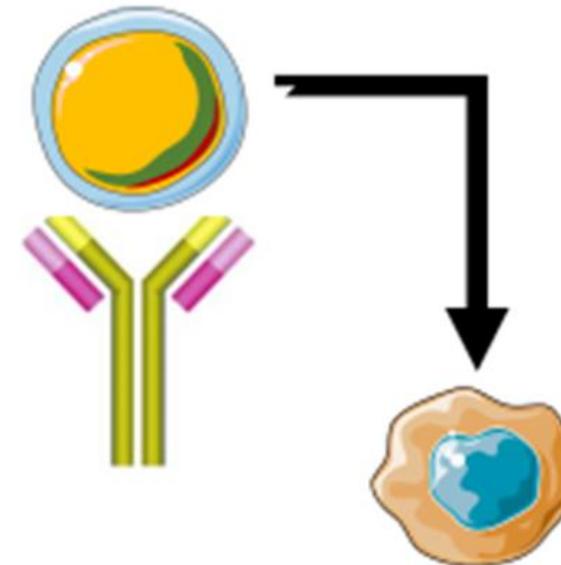
# Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont une avancée majeure en oncologie

**Paradigme Historique:  
Cibler la cellule tumorale**

**Nouveau Paradigme:  
Cibler la cellule immunitaire**

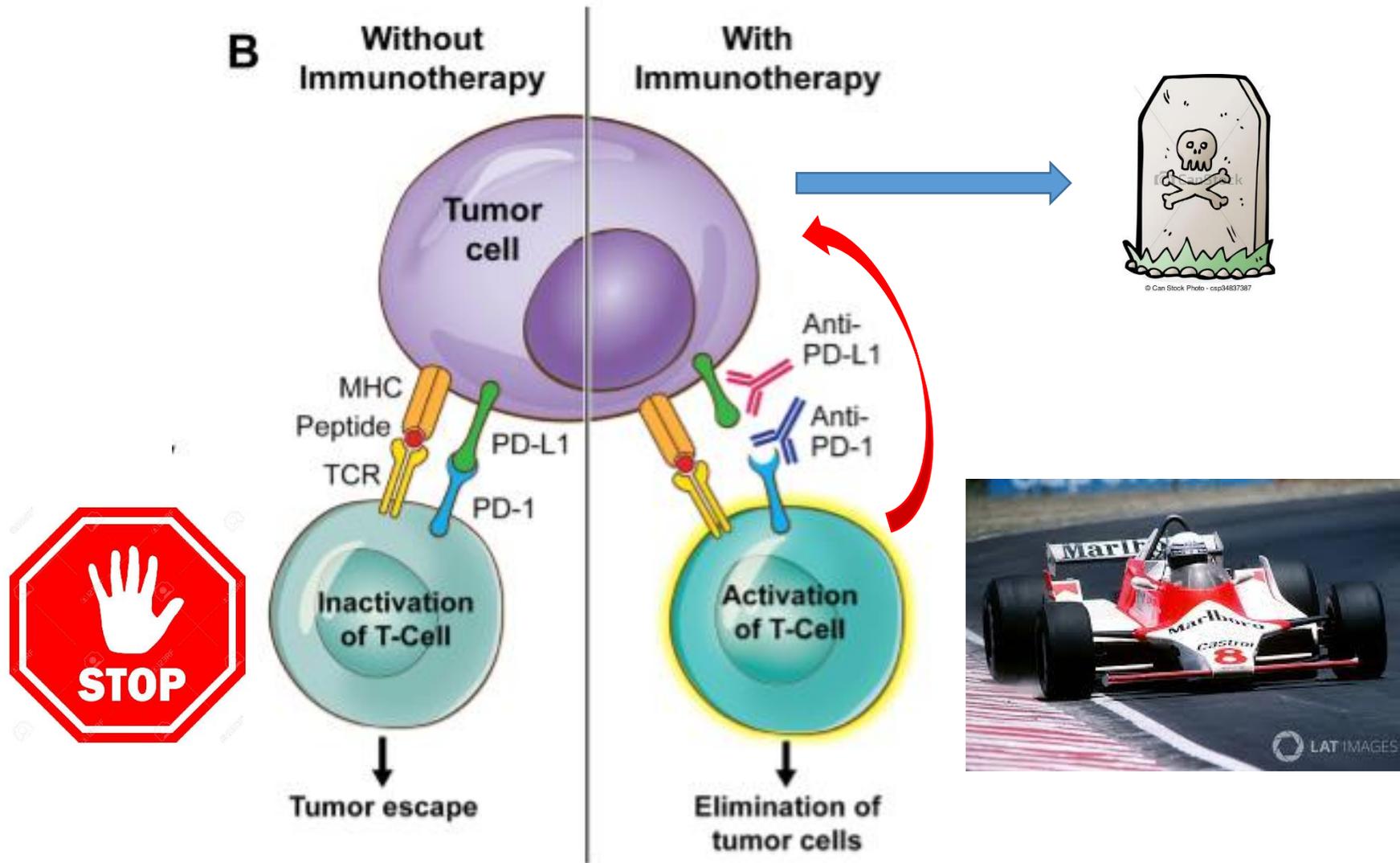


**Lymphocyte**



**Cellule Tumorale**

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



# 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 = **cancer cutanés épidermoïdes**

- **Mélanome** avancé ou métastatique ou non résecable en association ou non à l'ipilimumab = 1<sup>ère</sup> 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 1<sup>ère</sup> 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)

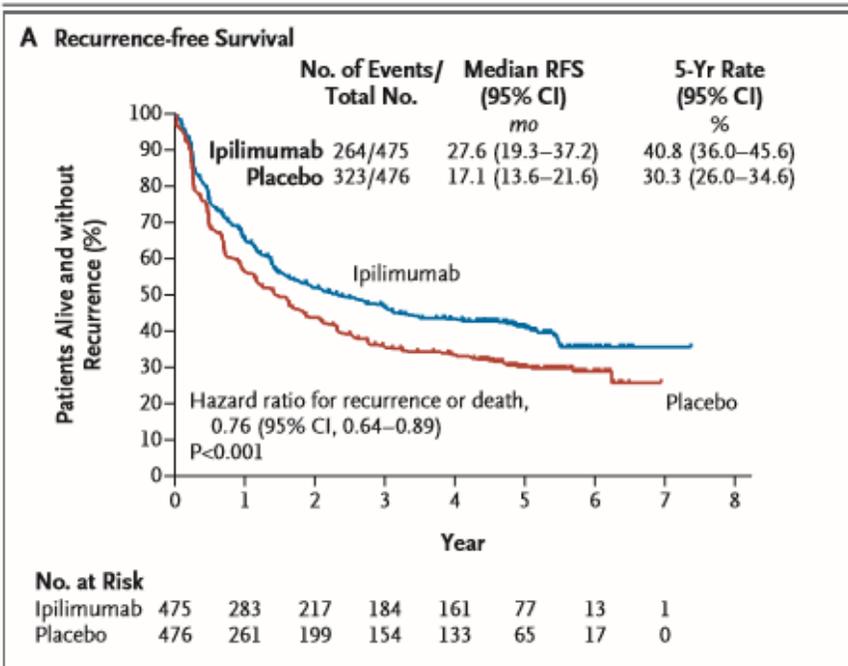
Atezolizumab et durvalumab = tumeurs urothéliales et cancer du poumon, Avelumab = carcinome de Merkel M+

# 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. Suci, and A. Testori

Eggermont et al. NEJM 2016

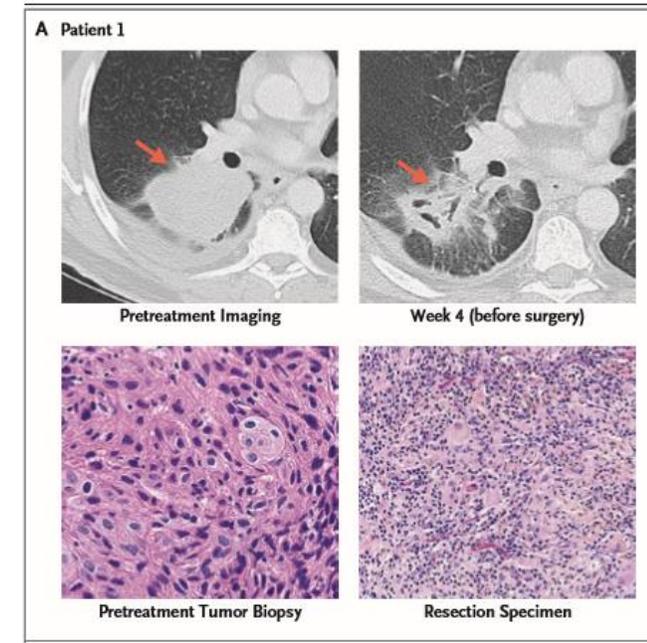


## Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

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)



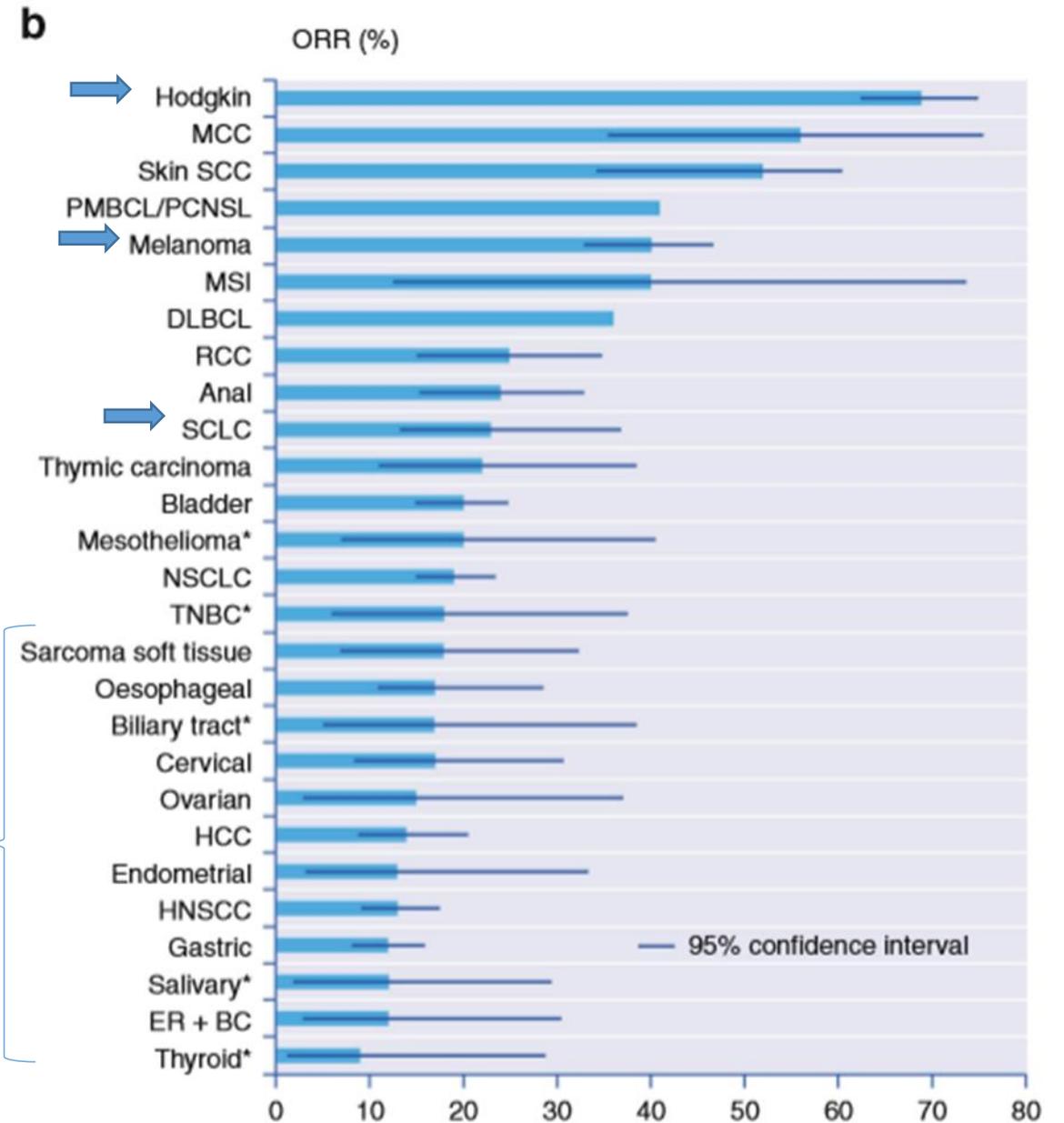
Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont **une avancée majeure en cancérologie en réactivant les lymphocytes T anti-tumoraux**

Des taux de réponses inégales pour des maladies métastatiques ou avancées

Des réponses prolongées (y compris RP)

Un champ en plein développement++

- *Types de cancer*
- *Combinaisons d'immunothérapie et d'autres stratégies (chimio, thérapie ciblée, 2 immunothérapies...)*

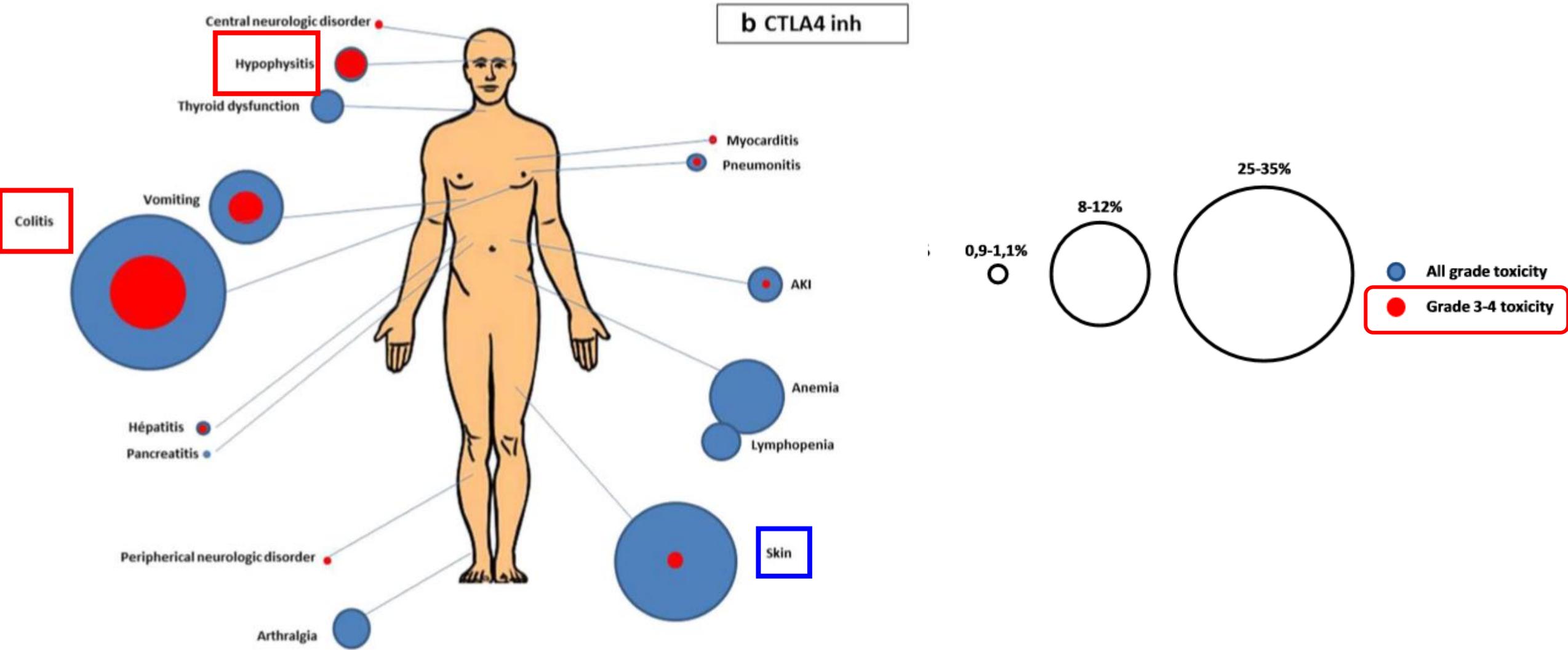


# Les points de contrôle du Système Immunitaire

- **Le revers de la médaille: induction d'auto-immunité**
- **Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont :**
  - **une avancée majeure en oncologie en réactivant les lymphocytes T**
- **Mais**
  - **Action non spécifique => réactivation de lymphocytes T auto-réactifs**
  - ⇒ **toxicité auto-immune et inflammatoire**
  - ⇒ **Les effets indésirables d'origine immunologique (EI-oi) ou immune-related adverse events (irAEs)**
  - ⇒ **Stop ICI si toxicité grade 2 ou plus**

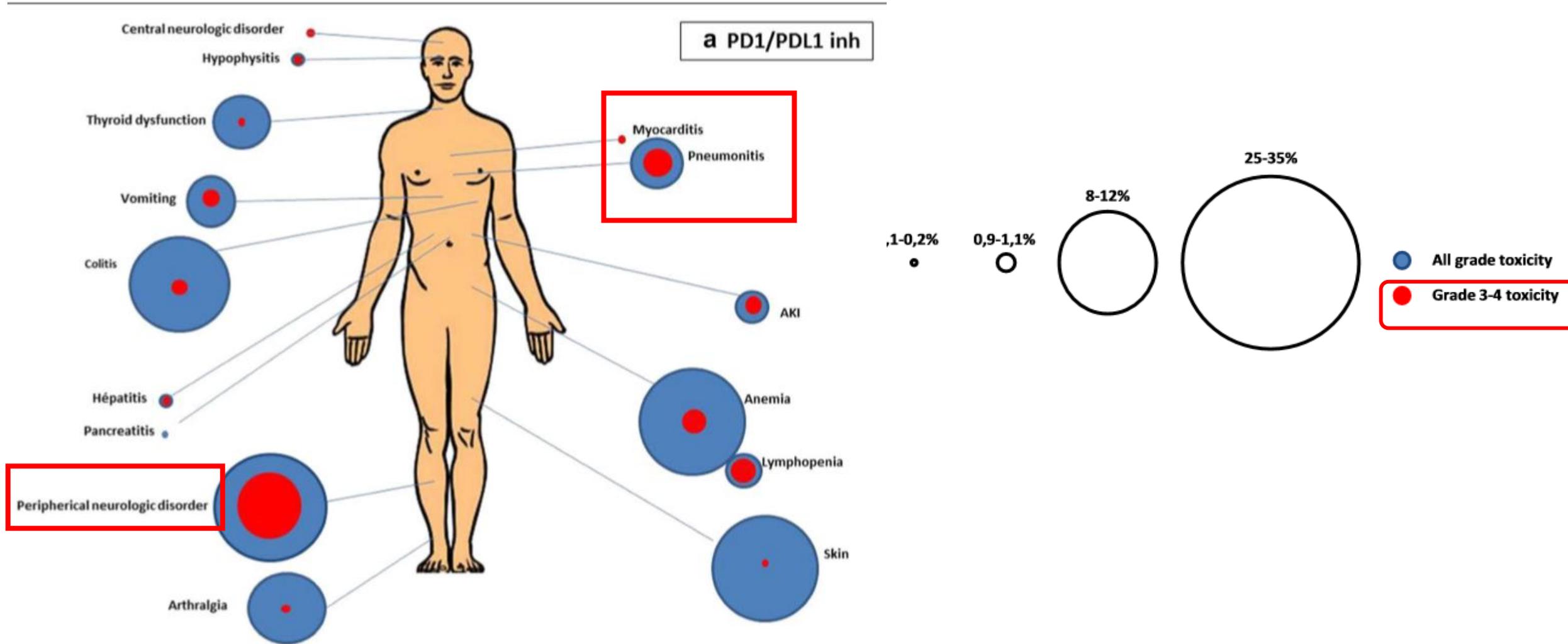
# Anti-CTLA4 Ipilimumab

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



# Anti-PD-1 / PD-L1

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



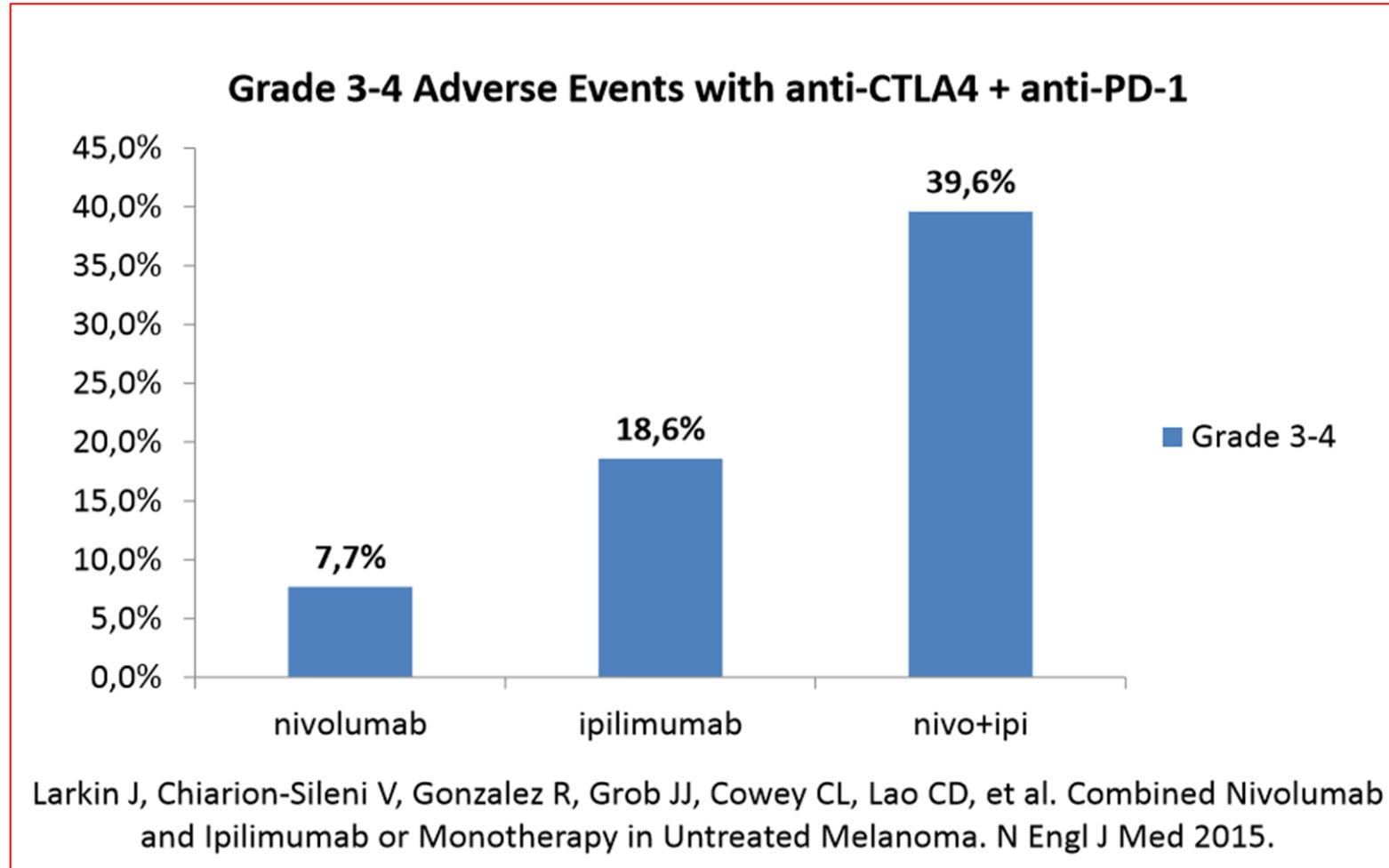
# IrAEs et combinaisons...

- Majoration des toxicités

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

53% irAEs grade 3-4

38% traités par stéroïdes





**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.

## Toxicité cutanée

Anti-PD1 (L1)  
**20-30%**



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



**40-50%**  
Ipilimumab

# 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

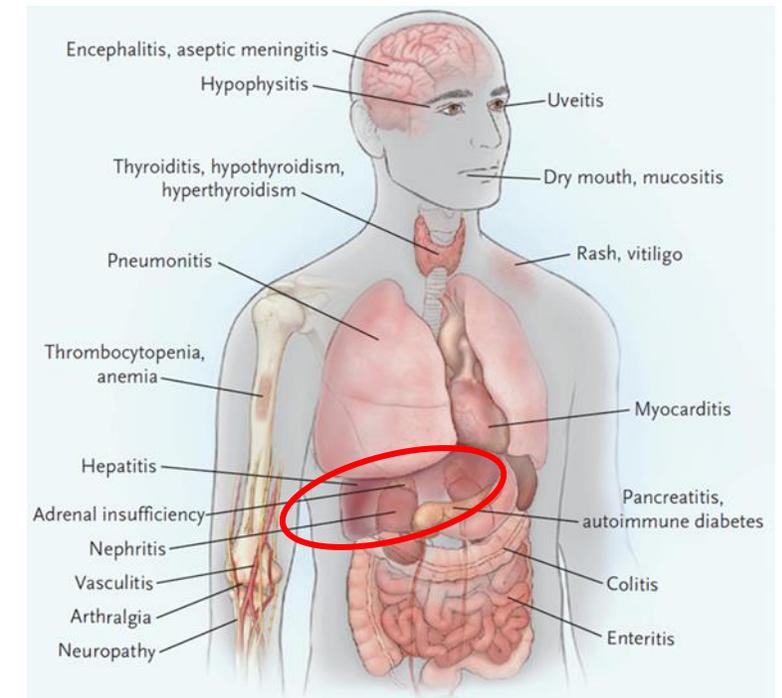
## **MANAGEMENT**

- **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 $\alpha$  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

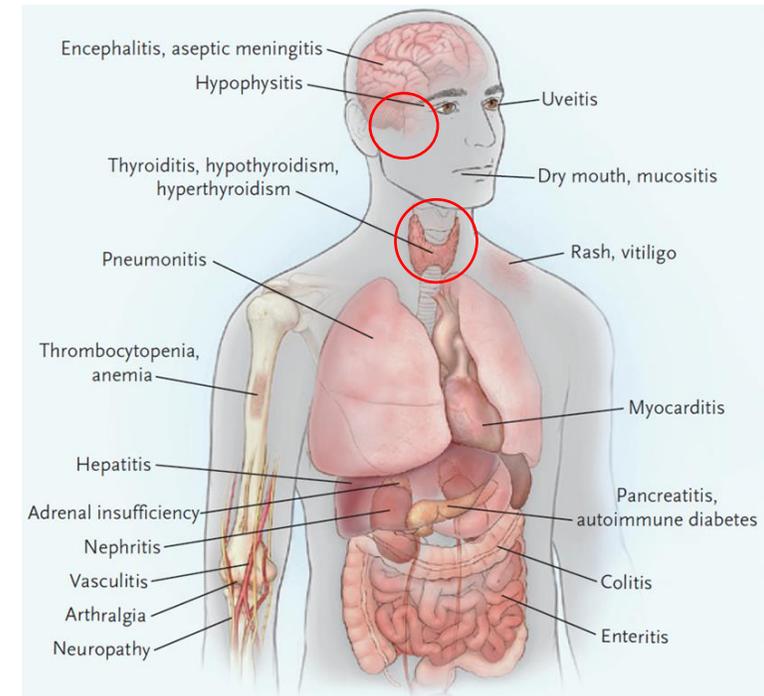
Hypophysite ++

## Anti-PD-1 (L1) : 30%

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 si symptomatique ou si TSH > 10

Hypophysite : hydrocortisone +++ (avant levothyrox)

Surveillance TSH ++

# Toxicité neurologique

**3% à 6%**

Fréquence augmentée si combinaison

**Neuropathies périphériques**

**Guillain Barré**

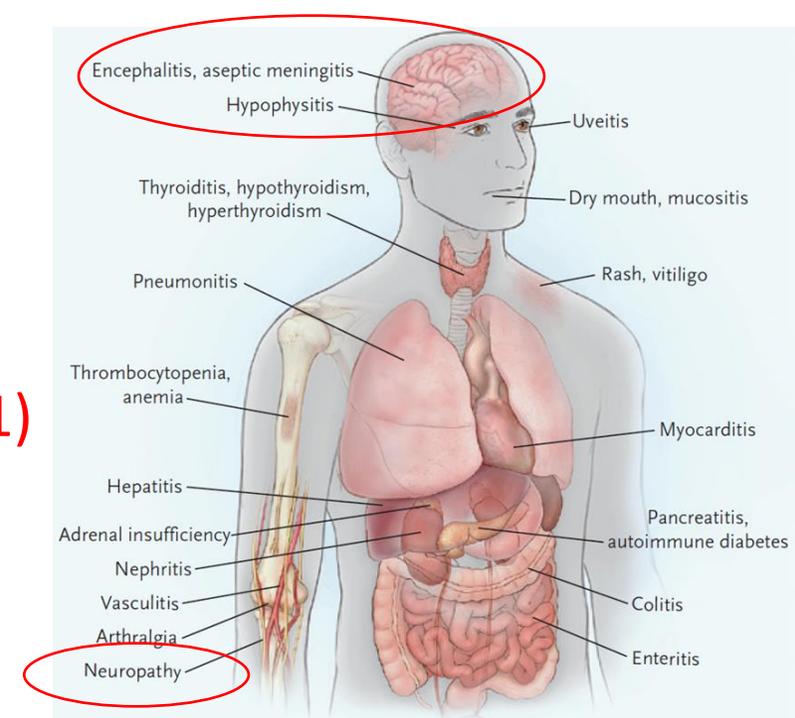
**Myasthénie**

**Méningite aseptique**

**Encéphalite**



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

# 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

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**
- **Cortico-dépendance:** ajouter methotrexate, si insuffisant ou mauvaise tolérance, ajouter Tocilizumab ou Anti-TNF



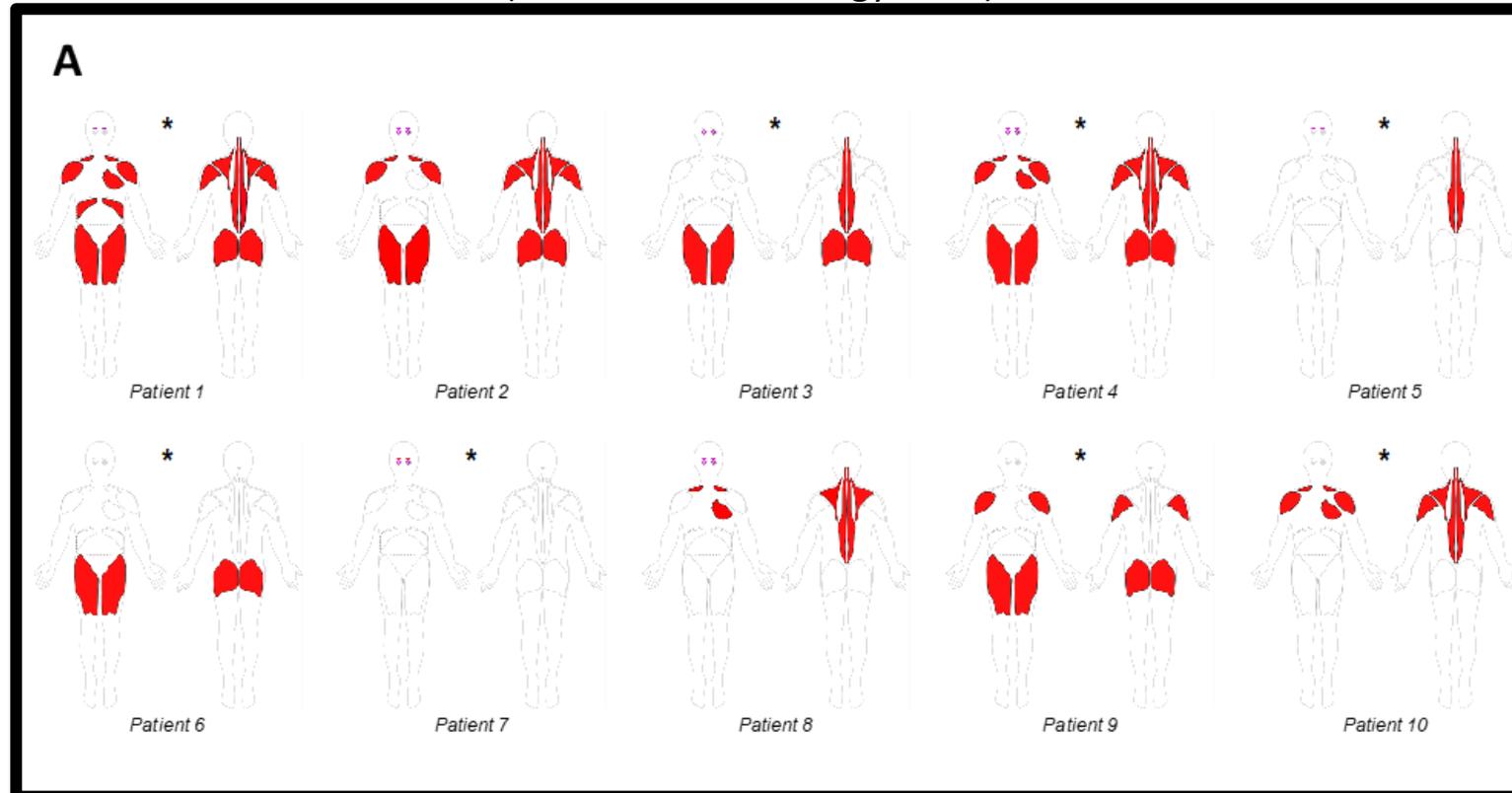
Rares myosites graves avec CPK élevées

Formes pseudo-myasthéniques ou associées à une

= CPK, troponine++++

EMG, biopsie musculaire

(Touat et al. Neurology 2018)



# Toxicité musculaires = CŒUR ET MYOCARDITE

## Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)

Rares myosites graves avec CPK élevées  
Formes pseudo-myasthéniques !  
ASSOCIATION AVEC MYOCARDITE

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



35%



**MYOCARDITE** (rares mais risque mortel)

- Myocardite, troubles de conduction, troubles du rythme, insuf cardiaque
- **troponine+++**
- **ECG**, Echo cœur et IRM cardiaque si doute
- !! Grade 5
- Risque augmenté si combo++
- (péricardite)

### MANAGEMENT

- Si doute myocardite : fortes doses de méthylprednisolone en urgence et REA +++ car aggravation très rapide possible

Free Preview

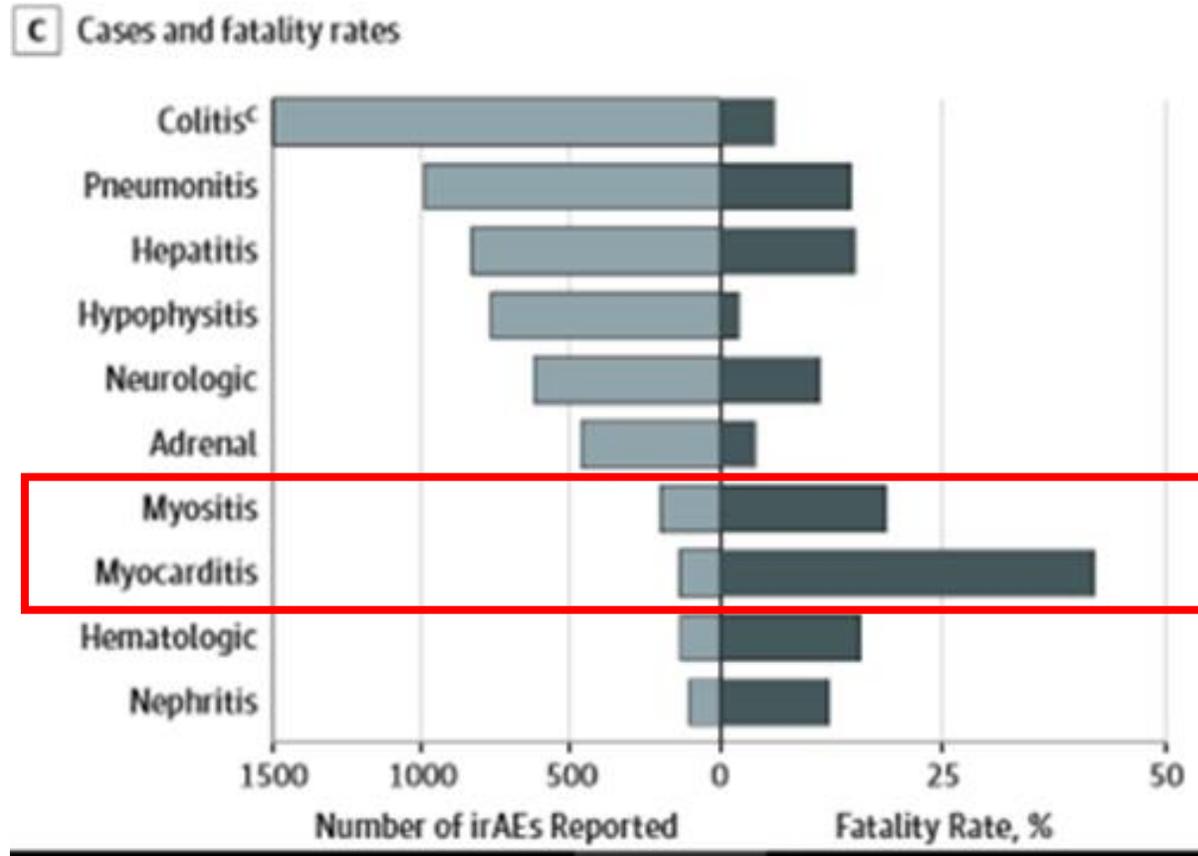
PRINT | E-MAIL | DOWNLOAD CITATION | PERMISSIONS

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

# Analyse de la base mondiale OMS de safety



## Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis

- ICI-induced myocardites définies selon les critères de Bonaca's criteria

- Traitement avec ou sans intensification (2<sup>e</sup> ligne, si pas d'amélioration après 3j de CTPie )
- Reprise des cas de la littérature
- 28 patients consécutifs sur site dont 4 avec intensification de traitement => pas souvent nécessaire
- 65 cas de la littérature mais seulement 32 répondent aux critères de myocardite immuno-médiée => attention à la lecture des cas!
- Sur 60 patients avec myocardite (90% corticothérapie) dont 36 intensifiés avec combinaisons chez 22
  - IVIg (n=20)
  - Echanges plasmatiques (n=11)
  - Infliximab (n=8)
  - MMF (n=6)
  - ATG (n=4)
  - tocilizumab (n=2), abatacept (n=2)
  - alemtuzumab (n=1), tacrolimus (n=1), rituximab (n=1),

---

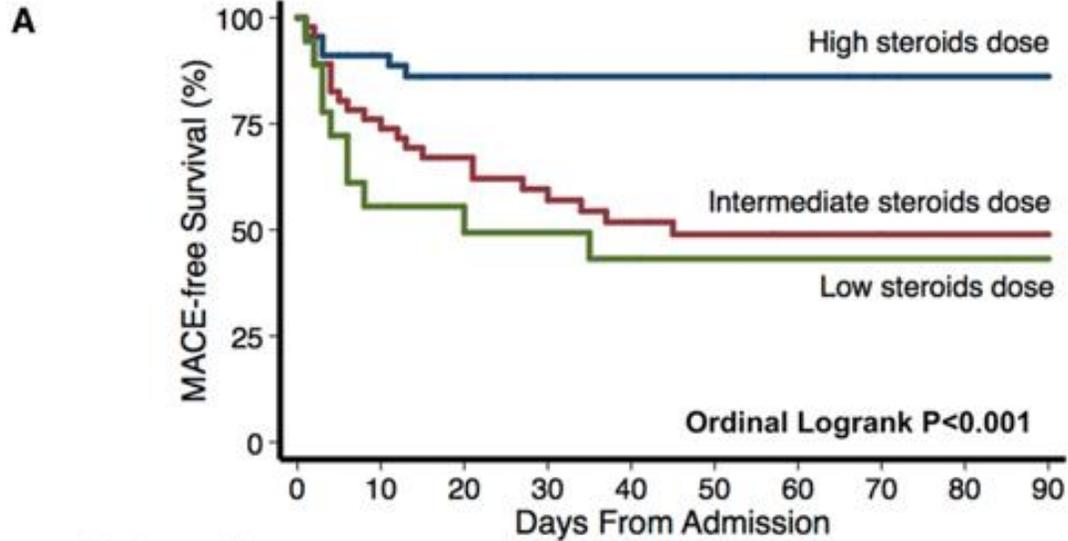
Jennifer Cautela,<sup>1,2</sup> Sarah Zeriouh,<sup>1</sup> Melanie Gaubert,<sup>1</sup> Laurent Bonello,<sup>1</sup>  
Marc Laine,<sup>1</sup> Michael Peyrol,<sup>1</sup> Franck Paganelli,<sup>1</sup> Nathalie Lalevee,<sup>1,3</sup>  
Fabrice Barlesi,<sup>2,4</sup> Franck Thuny <sup>1,2</sup>

33 décès (38%) dont 8 cas (13%) DCD pour causes cardiaques

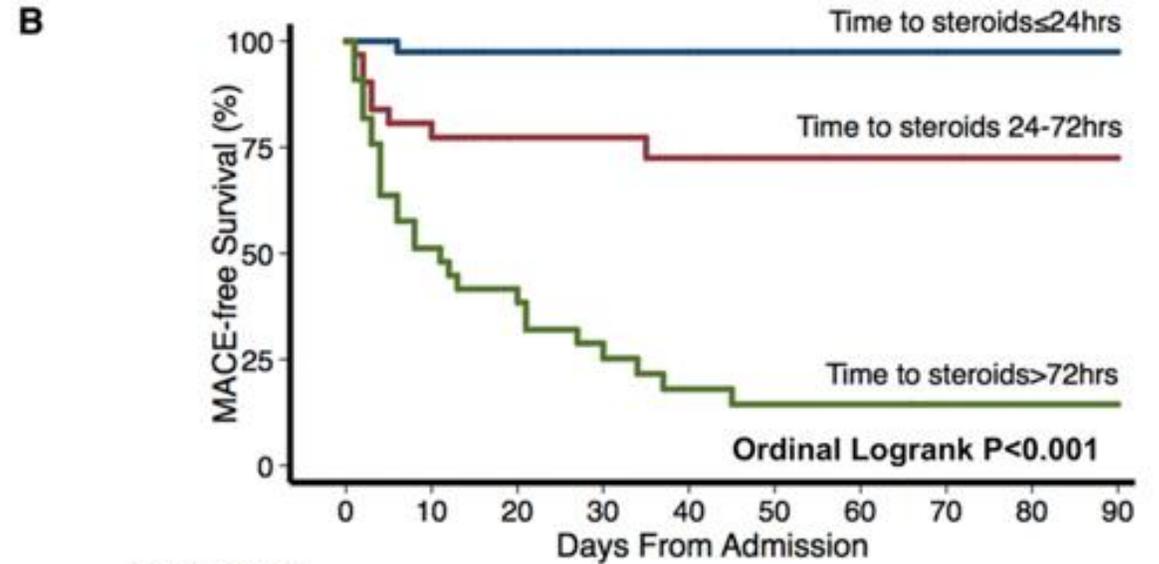
Décès toutes causes confondues chez 50% des patients avec intensification

**Surrisque de DC si infliximab**

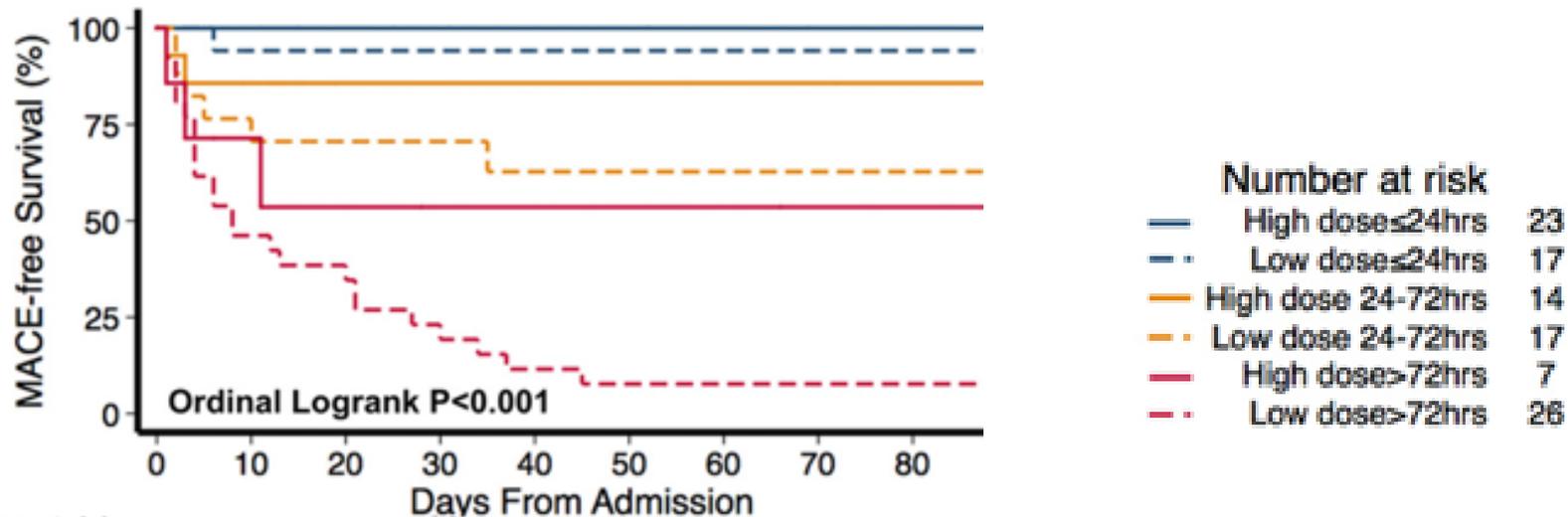
# Myocardite = frapper vite et fort = 1g x3 de MP en USIC/rea



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
High steroids dose	45	38	30	28	27	27	25	23	22	22	22
Intermediate steroids dose	46	34	27	23	20	17	16	16	15	15	15
Low steroids dose	18	10	9	8	7	6	6	6	6	6	5



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Time to steroids $\leq 24$ hrs	40	37	34	32	31	29	27	26	25	25	25
Time to steroids 24-72hrs	31	24	16	16	15	14	13	13	12	11	11
Time to steroids >72hrs	33	16	13	8	5	4	4	3	3	3	3



# Toxicité pulmonaire

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

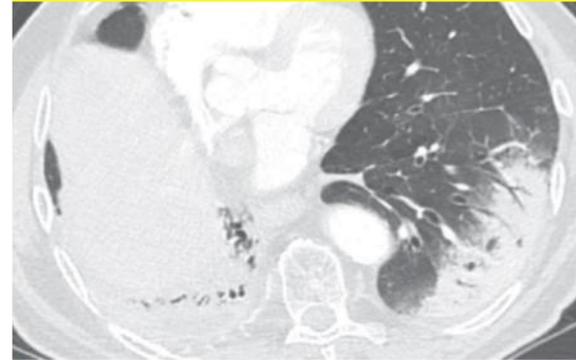
Ipilimumab : 0

Anti-PD1 (L1) : 5% (0 – 8%)

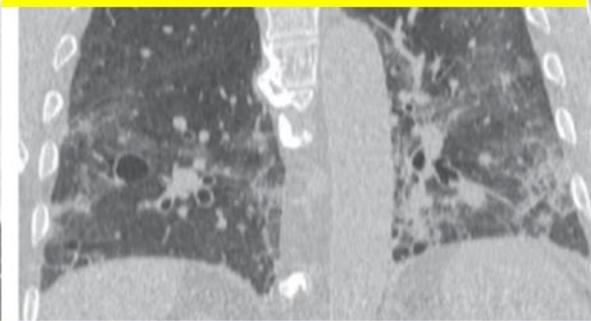
## MANAGEMENT

- 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

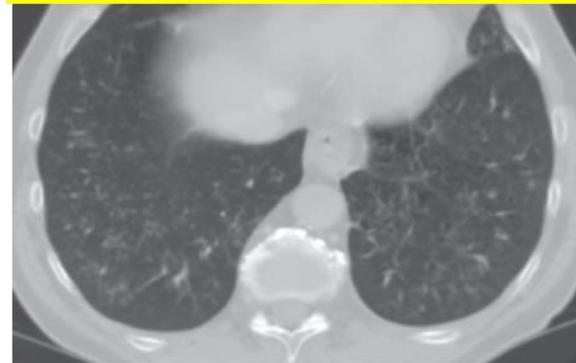
Organising pneumonia pattern with subpleural consolidations



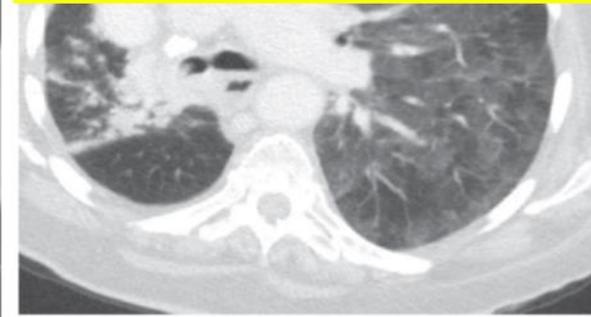
Nonspecific interstitial pneumonia: subpleural areas of consolidation bronchiectasis, GGO, intralob. lines



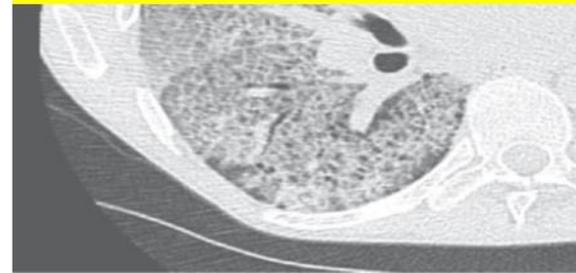
Bronchiolitis pattern: low attenuated bilateral centrilobular nodules



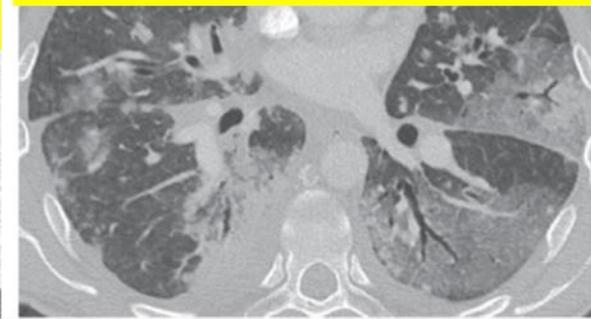
Hypersensitivity pneumonitis: lobular areas of decreased attenuation with mosaic perfusion and GGO



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 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

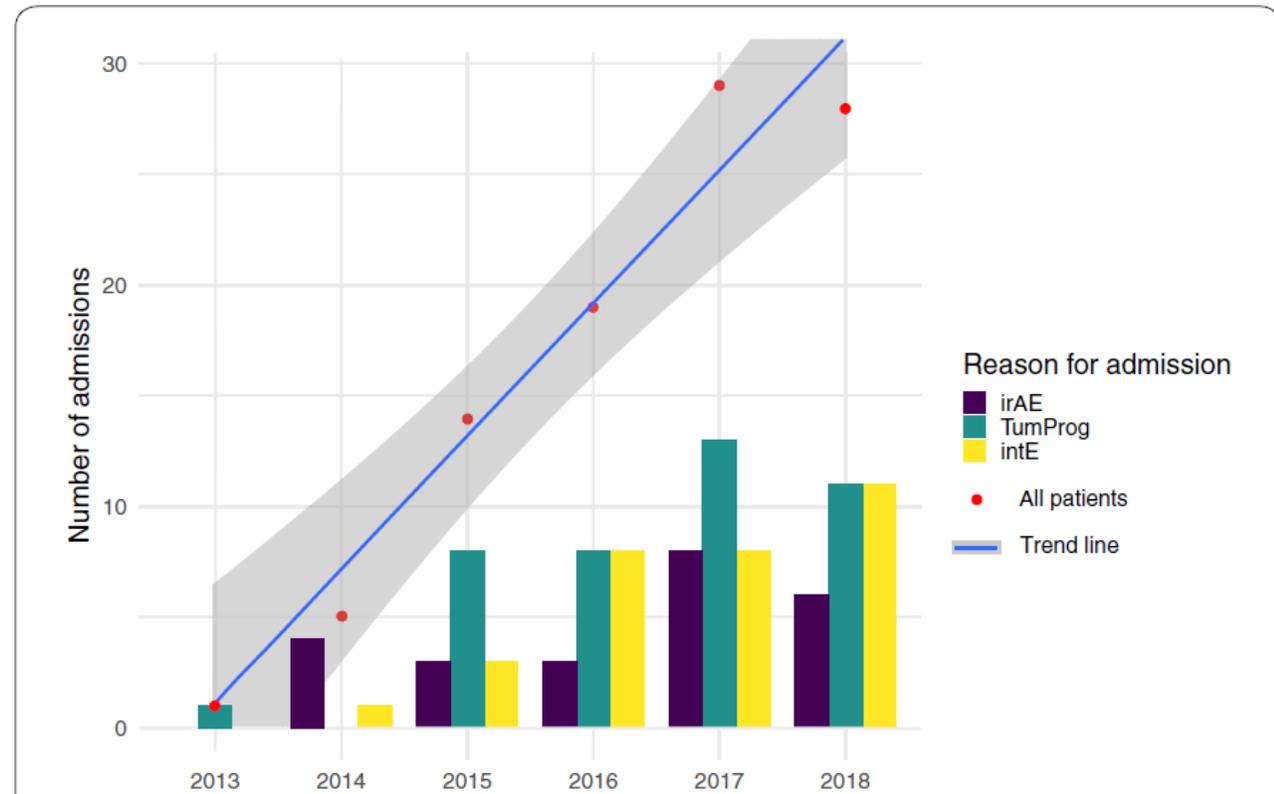
- **Importance de l'enquête étiologique** : Eliminer une progression du cancer +++ donc myélogramme systématique sauf si AHA1 (hyper réticulocytose, hémolyse, Coombs +)
- Avoir l'historique des NFS
- **Avis hémato / med interne dès grade > 2** (Hb < 10g/dL, plaq < 75 G/L ...)
- **Corticoides dès confirmation 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 2<sup>e</sup> ligne de traitement

=> Formes très graves mais rares

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



**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

## ENDOCRINOPATHIES

Thyroïdite avec hypo/hyper thyroïdie

Insuff surrénalienne,  
Hypophysite, diabète de type 1

## OCULAIRE

Uvéite, sclérite,  
sd sec

## REINS

Néphrite

## PEAU

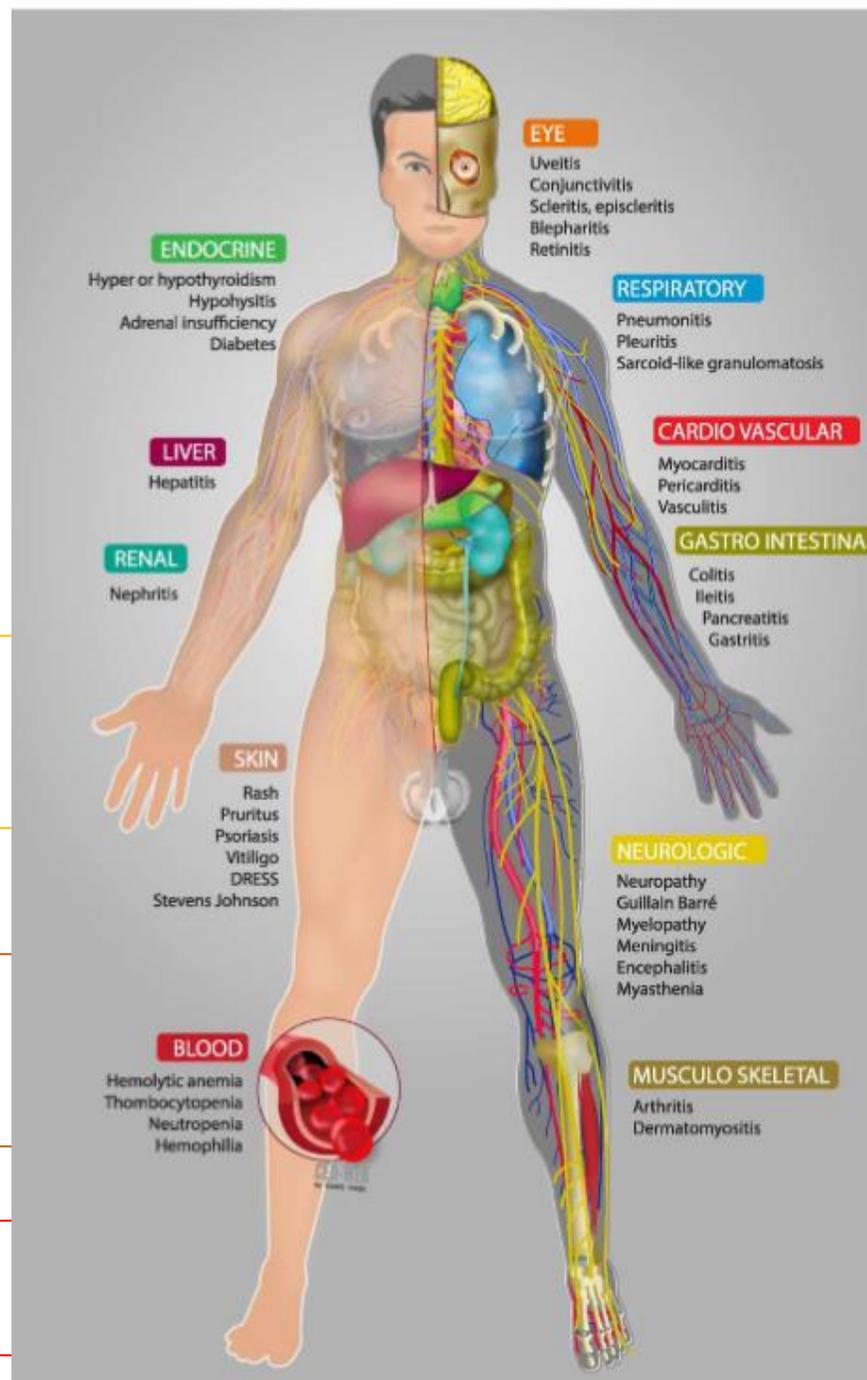
Vitiligo, rash,  
psoriasis

## 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

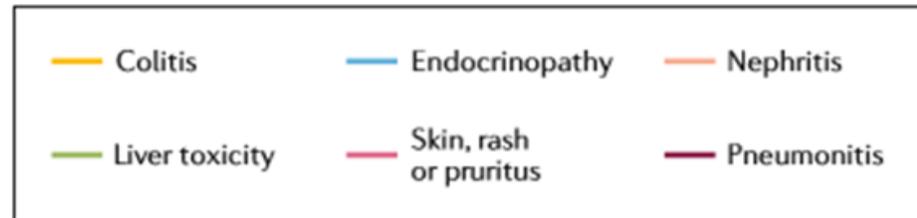
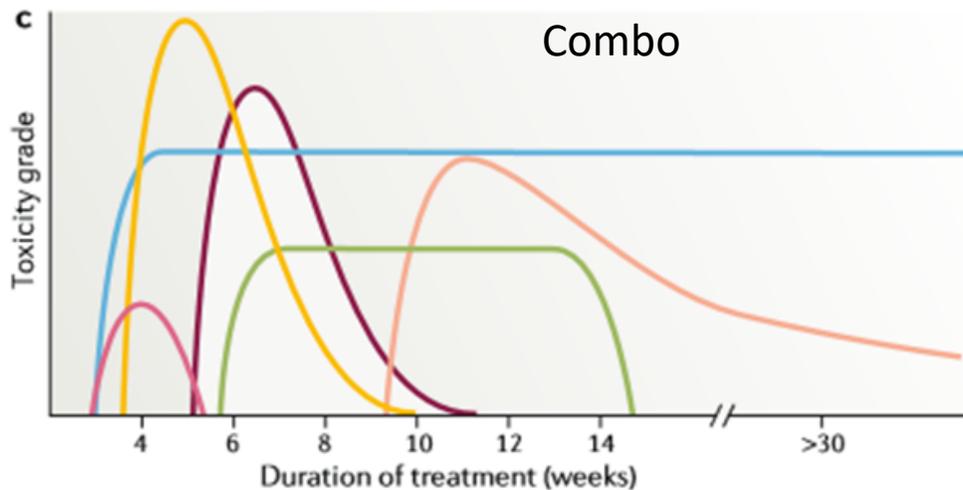
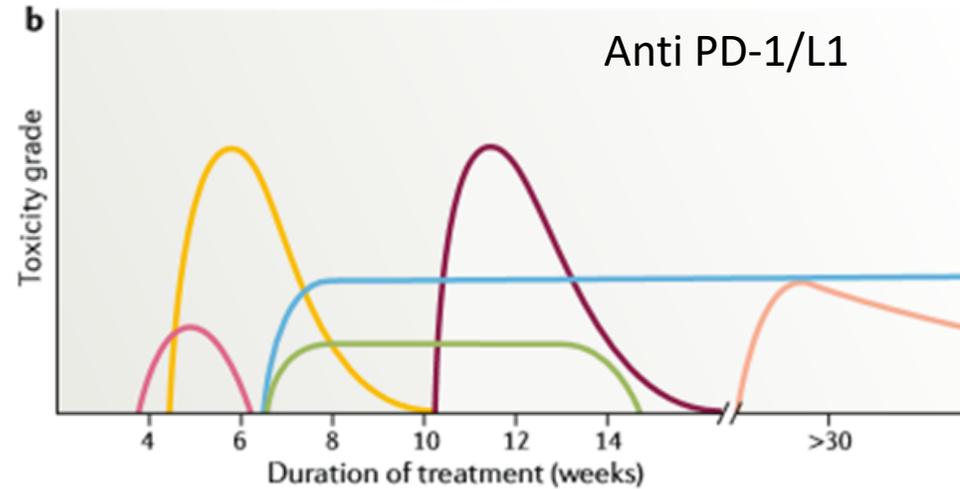
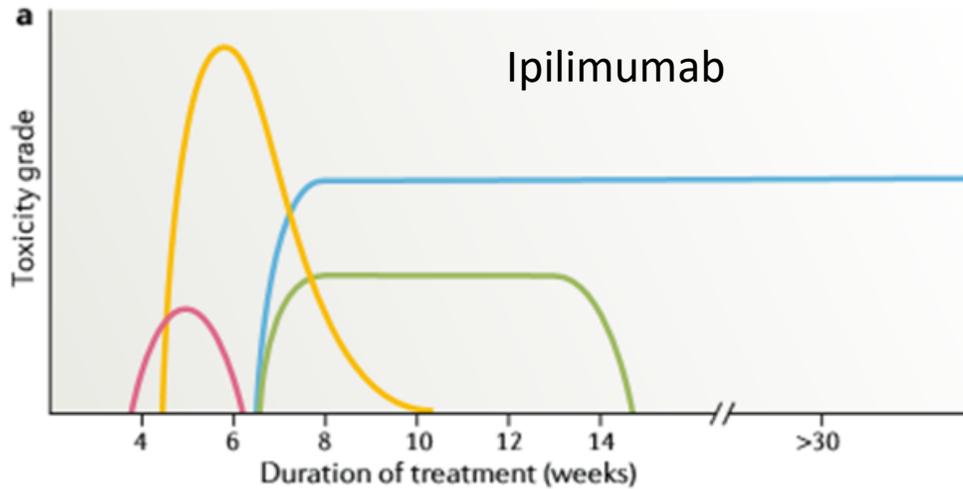
Péricardite, myocardite

**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



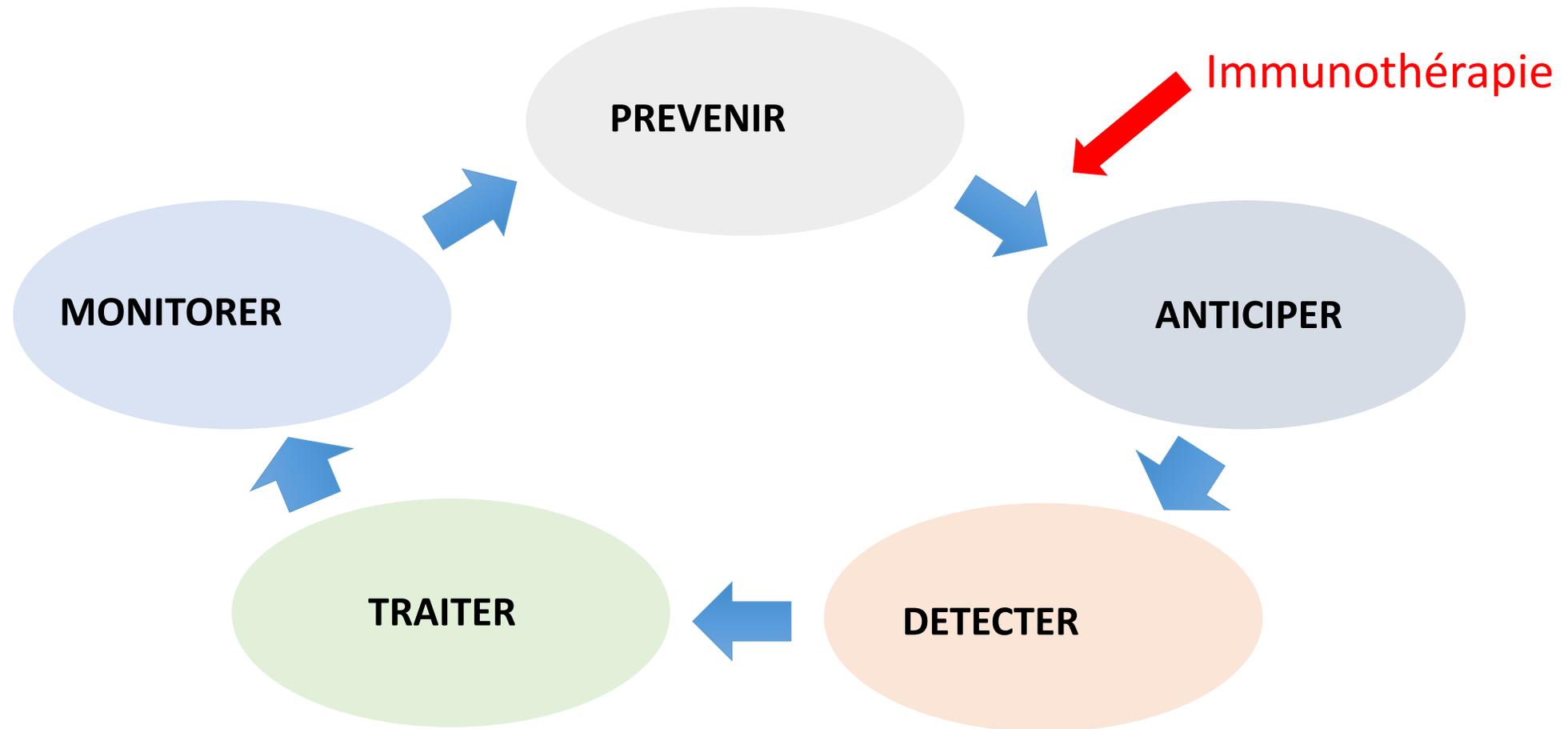
- Survenue principalement dans les 4 premiers mois : médiane 6 semaines pour ipilimumab et 2,5 mois pour anti-PD1 [15 jours à 1 an...]
- Début précoce (dès C1) mais survenue tardive possible
- 70% des EI se résolvent avec l'arrêt de l'ICB
- Médiane de résolution d'un EI-oi après arrêt de l'ICB = entre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

# Quelques généralités de prise en charge

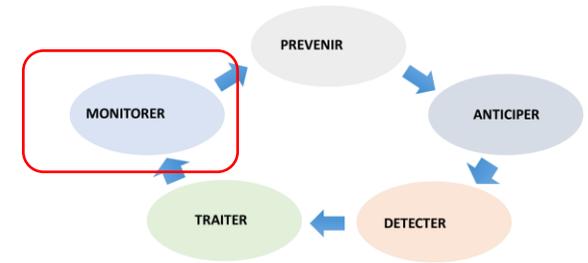
- Poursuite de l'immunothérapie si grade 1, **suspension dès grade 2, définitive si grade 4**
- Corticothérapie habituellement proposée dès le grade 2
- Durée de la décroissance de la corticothérapie : 4 à 8 semaines
- Particularité des atteintes cardiaques
- **Risque infectieux si corticoïdes et/ou immunosuppresseurs** (Kyi et al. J Immunother Cancer 2014, Del Castillo et al. CID 2016 ...)
- Réintroduction possible sous condition (Simonaggio et al. JAMA Oncol 2019)

# Comment gérer l'immunothérapie en oncologie

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



# 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*

**BRIEF REPORT**

[Clin Infect Dis.](#) 2016 Dec

## The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma

**Maria Del Castillo,<sup>1</sup> Fabian A. Romero,<sup>2</sup> Esther Argüello,<sup>2</sup> Chrisann Kyi,<sup>3</sup> Michael A. Postow,<sup>2</sup> and Gil Redelman-Sidi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medicine, Jacobi Medical Center, Bronx; <sup>2</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and <sup>3</sup>Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York

- 740 patients traités sur 4 ans
- 58 infections graves chez 54 patients
- 73% ipilimumab (anti-CTLA-4)
- 46% sous corticoïdes
- 16% sous infliximab
- 9 décès

Infection Type	No. of Cases
<b>Bacterial</b>	46
Pneumonia	13
Intra-abdominal infection	7
Craniofacial infection	3
Bacterial bloodstream infection	13
<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	10
<b>Fungal</b>	6
Invasive pulmonary aspergillosis	2
Pneumocystis pneumonia	3
<i>Candida</i> bloodstream infection	1
<b>Viral</b>	5
Zoster (disseminated or facial)	3
CMV enterocolitis	1
EBV reactivation causing facial nerve paralysis	1
<b>Parasitic</b>	1
Strongyloides hyperinfection	1
<b>Total<sup>a</sup></b>	<b>58</b>

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

<sup>a</sup> Total number of cases is more than the 54 patients who developed an infection, as some patients developed >1 infection.

**Table 1. Patient Characteristics and Risk Factors for Serious Infection**

Characteristic (n = 740 Patients)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 686)		
Age, y, mean (range)	63 (4–93)	61.6 ± 2.0	63.0 ± 0.5	.47	
Male sex	469 (63)	40 (74)	430 (63)	.11	1.70 (.90–3.09)
Prior chemotherapy	229 (31)	20 (37)	209 (30)	.36	1.34 (.76–2.39)
Prior temozolomide	142 (19)	12 (22)	130 (19)	.59	1.22 (.64–2.36)
Corticosteroid use	339 (46)	46 (85)	293 (43)	<.0001	7.71 (3.71–16.18)
Infliximab use	54 (7)	13 (24)	41 (6)	<.0001	4.74 (2.27–9.45)

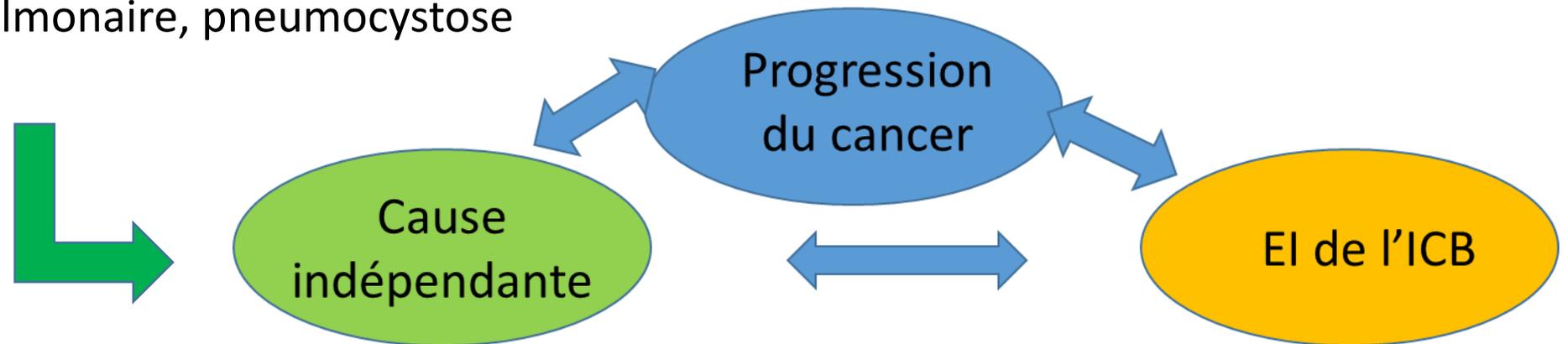
  

Treatment (n = 898 Treatment Courses)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	Yes (n = 844)		
Ipilimumab	658 (73)	40 (74)	618 (73)	.99	1.05 (.55–1.90)
Nivolumab	52 (5.7)	1 (1.9)	51 (6)	.36	0.29 (.03–1.68)
Pembrolizumab	83 (9.2)	0 (0)	83 (9.8)	.0069	0 (0–.63)
Ipilimumab + nivolumab	80 (8.9)	12 (22)	68 (8)	.0017	3.26 (1.70–6.27)

**Conclusion : les complications infectieuses des immunothérapies anti-cancéreuses sont celles de la corticothérapie prescrite pour la gestion des EI-oi**

# Penser au risque infectieux devant un nouveau symptôme chez un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse

- Plusieurs cas d'infections sont des diagnostics différentiels de toxicités immunologiques (Kyi et al. J Immunother Cancer 2014, Pradere et al. Eur J Cancer 2017...)
  - Colite à CMV ou à Clostridium difficile
  - Aspergillose pulmonaire, pneumocystose
  - Hépatite E

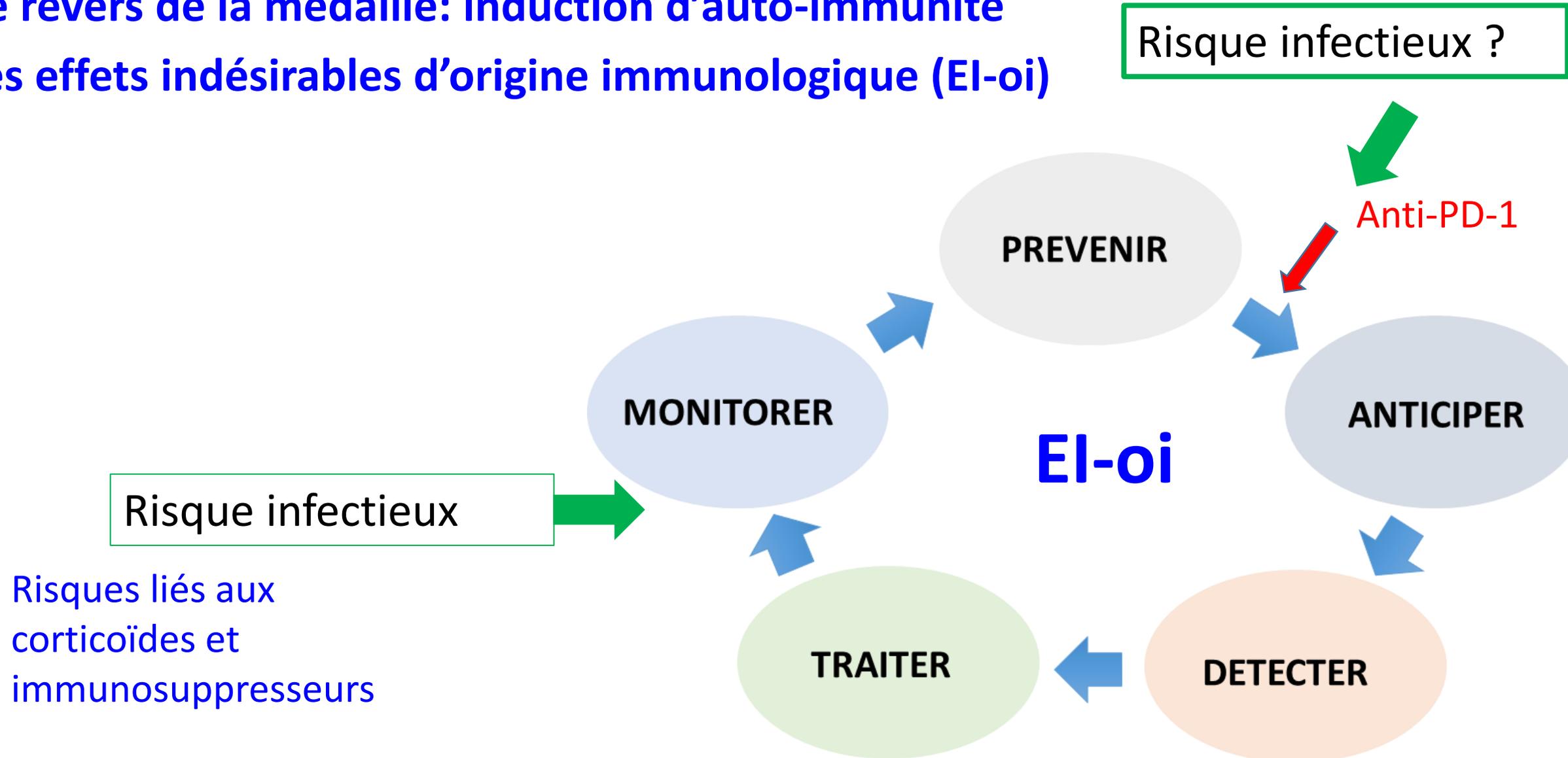


*Prescrire une prophylaxie anti-pneumocystis si prednisone  $\geq 20\text{mg/j}$   $\geq 3$  weeks*

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

# Les points de contrôle du Système Immunitaire

- Le revers de la médaille: induction d'auto-immunité  
= les effets indésirables d'origine immunologique (EI-oi)



# Est-ce qu'une infection virale chronique contre-indique l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint ?

- Risque = réactivation de lymphocytes T anti-viraux avec syndrome de reconstitution immunitaire et/ou majoration d'EI-oi .... = **exclusion des essais**

= Exclusion des patients atteints d'hépatites virales B et C car risque d'hépatite fulminante ?

# Hépatites B et C et ICI

## Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced-stage cancer

A systematic review

2020

Dan Pu, MD, PhD<sup>a</sup>, Liyuan Yin, MD, PhD<sup>a</sup>, Yuwen Zhou, MD<sup>b</sup>, Wen Li, MD, PhD<sup>a</sup>, Lin Huang, MD, PhD<sup>a</sup>, Liang Cai, MD<sup>a</sup>, Qinghua Zhou, MD, PhD<sup>a,\*</sup>

- 186 patients dans 14 publications : 89 HBV + 98 HCV
- 75% sous monothérapie par anti PD-1
- Cytolyse grade 3-4 respectivement chez 3.4% (3/89) et 17.3% (17/98) des patients HBV+ et HCV+
- Aucun décès par hépatite fulminante (mais rapportés en poster = > exceptionnel)
- 80 patients (67 HBV+) sous traitement anti-viral
- 2 des 3 patients HBV+ avec cytolysse => **indication à avoir un ADN HBV neg si ICI**
- ↓ CV VHC
- **Pas de contre indication**

The virus load and liver function tests in all the patients (n=186).

Virus Type	No. of patients	Non-antivirus	Virus load		
			Increase	Unchanged	Decrease
HBV	89	22	2	65	7
HCV	98(1 both had HBV and HCV)	85	1	54	32

Gr = Grade, THE = hepatic transaminase elevating.

# Efficacité et sécurité des anti-PD1 en cas d'hépatite virale B et C chronique : le CHC

Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial

Anthony B El-Khoueiry,\*Bruno Sangro,\*Thomas Yau, Todd S Crocenzi, Masatoshi Kudo, Chiun Hsu, Tae-You Kim, Su-Pin Choo, Jörg Trojan, Theodore H Welling 3rd, Tim Meyer, Yoon-Koo Kang, Winnie Yeo, Akhil Chopra, Jeffrey Anderson, Christine de la Cruz, Lixin Lang, Jaclyn Neely, Hao Tang, Homa B Dastani, Ignacio Melero

Lancet 2017

- Réponses comparables en Overall Survival (9 mois)
- HBV traités à ADN neg, HCV pas de règle
- Pas de toxicité différente
- Réduction CV VHC < 6 mois
- Pas de réactivation B

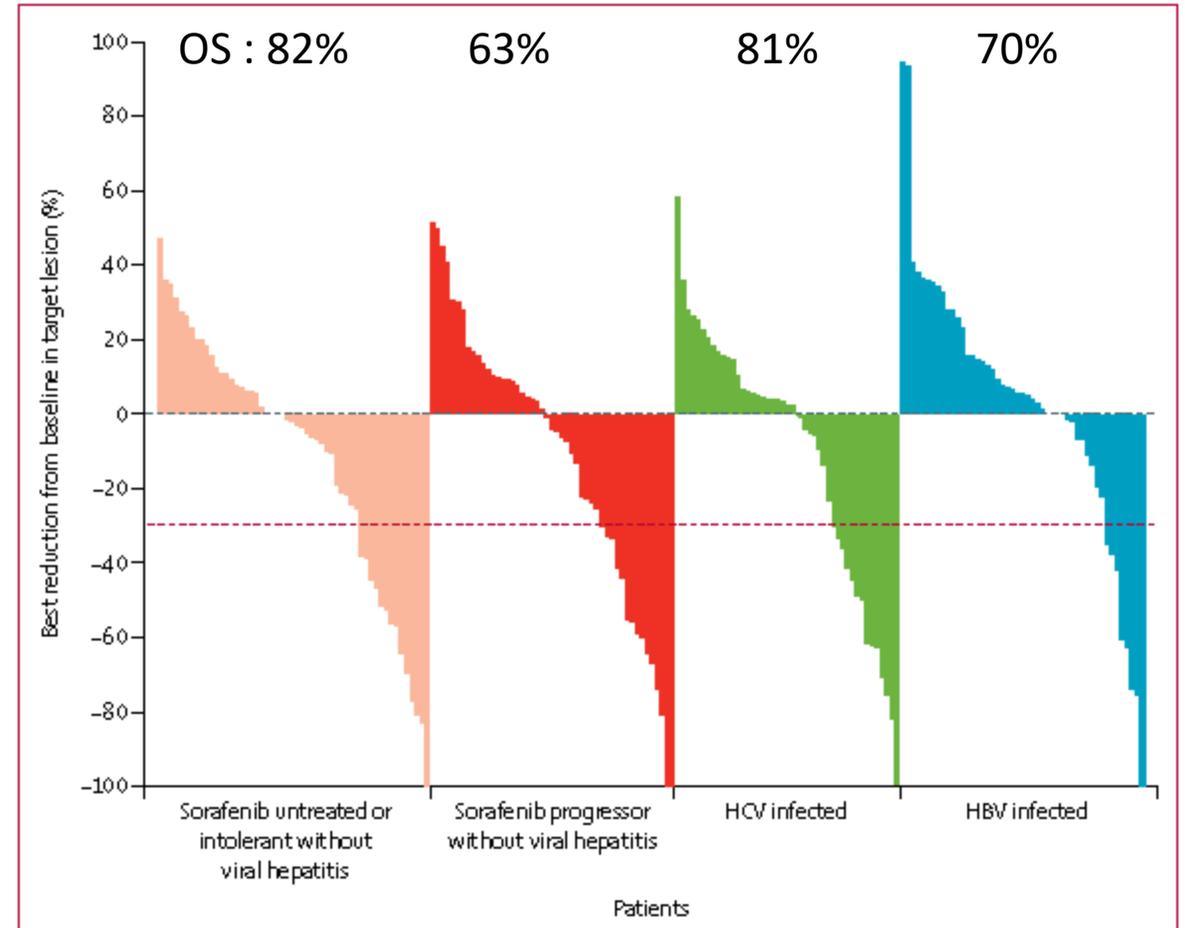


Figure 4: Best percentage change in tumour burden

Best percentage change in tumour lesion size from baseline over time in the dose-expansion phase (n=202). Red dash indicates a 30% reduction. HCV=hepatitis C virus. HBV=hepatitis B virus.

# Anti-PD-1 et infection par le VIH: des données rassurantes

JAMA Oncology | Original Investigation

## Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study

Thomas S. Uldrick, MD, MS; Priscila H. Gonçalves, MD; Maher Abdul-Hay, MD; Alisa J. Claeys, MSW; Brinda Emu, MD; Marc S. Ernstoff, MD; Steven P. Fling, PhD; Lawrence Fong, MD; Judith C. Kaiser, MBA, BSN, RN; Andreeanne M. Lacroix, BSc; Steve Y. Lee, MD; Lisa M. Lundgren, MS, RPh; Kathryn Lurain, MD, MPH; Christopher H. Parsons, MD, PhD; Sharavi Peeramsetti, MSc; Ramya Ramaswami, MBBS; Elad Sharon, MD, MPH; Mario Sznol, MD; Chia-Ching (Jackie) Wang, MD; Robert Yarchoan, MD; Martin A. Cheever, MD; for the Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team

30 patients

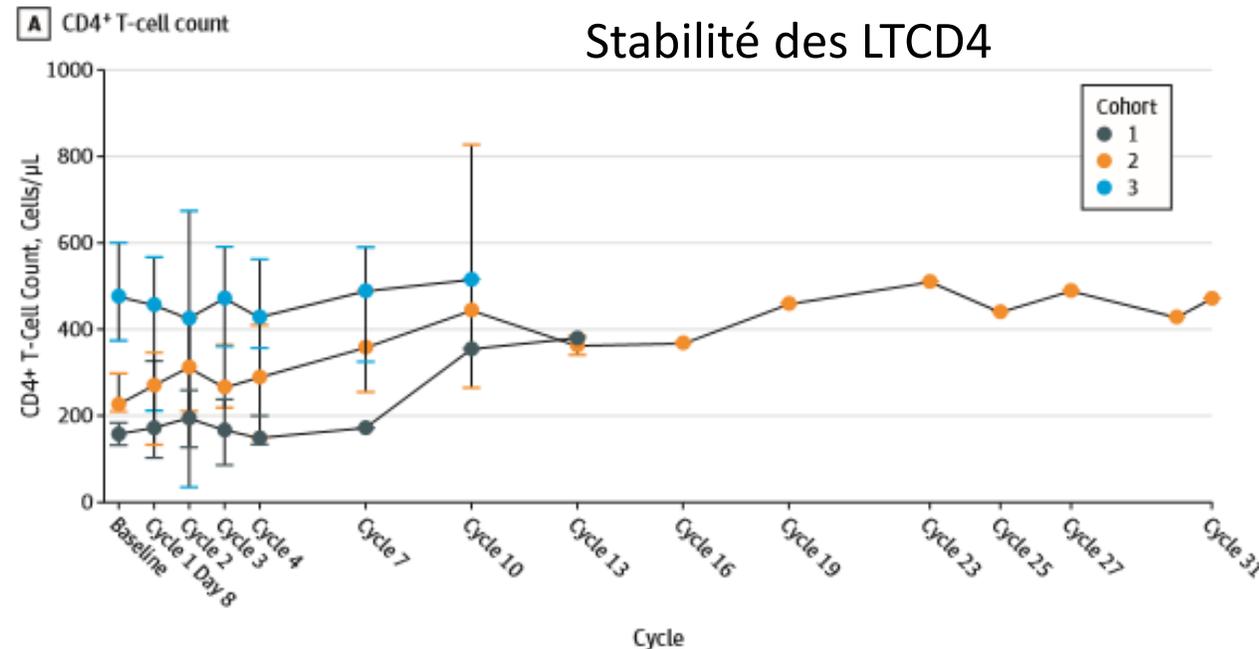
6 Sarcome de Kaposi, 5 LMNH

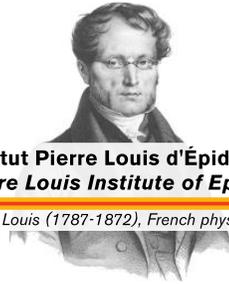
1RC, 2RP, 17 SD

28 irAEs

1 DC : Castelman sur SKaposi

Figure 1. CD4 and HIV Monitoring





# ANRS CO24 ONCOVIHAC

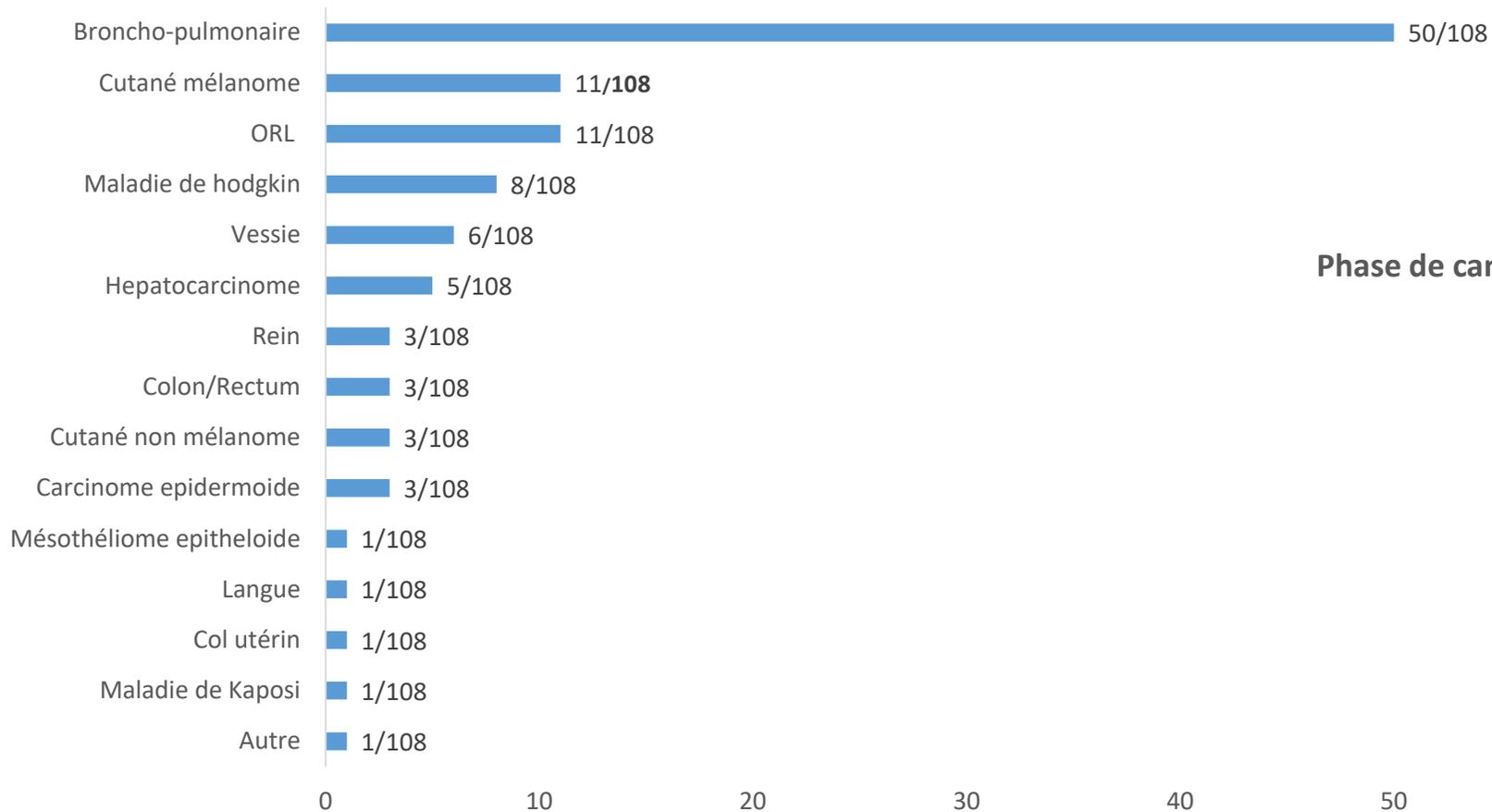


A Multicenter Observational Cohort for HIV  
Infected Patients with a Cancer treated by  
Immune-Checkpoint Inhibitors (icpi)

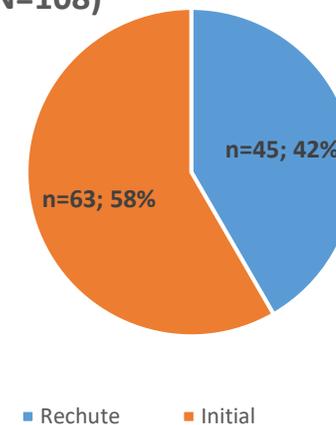
Pr. J.P. Spano & Pr. O. Lambotte

**ANRS CO24 ONCOVIHAC**

Types de cancer (N=108)



Phase de cancer (N=108)



51 décès

# Tolérance OncoVIHAC

Hyperthyroïdie	4
-Hypothyroïdie	1
-Élévation de la bilirubine totale	2
-Insuffisance rénale	2
-Autre manifestation cutanée	2
-Colite et Diarrhée	1
-Élévation des ASAT/ALAT	1
-Neuropathie auto-immune	1
-Méningo-radiculite inflammatoire	1
-Myocardite (fatale)	1



Revue de 73 cas de littérature

**Tolérance de l'immunothérapie très acceptable, similaire à la population VIH neg  
=> ne pas se limiter car PVVIH**

**Pas d'impact significatif sur le taux de LTCD4 et le ratio CD4/CD8**

**Pas d'impact significatif sur les charges virales ARN plasmatiques et ADN cellulaires**

# Anti PD-1 et sarcome de Kaposi

- Efficacité anti-tumorale
- 8 cycles pembrolizumab
- Bonne sécurité mais question signal myocardite (3 décès dans la littérature et un irAE grave dans l'étude)

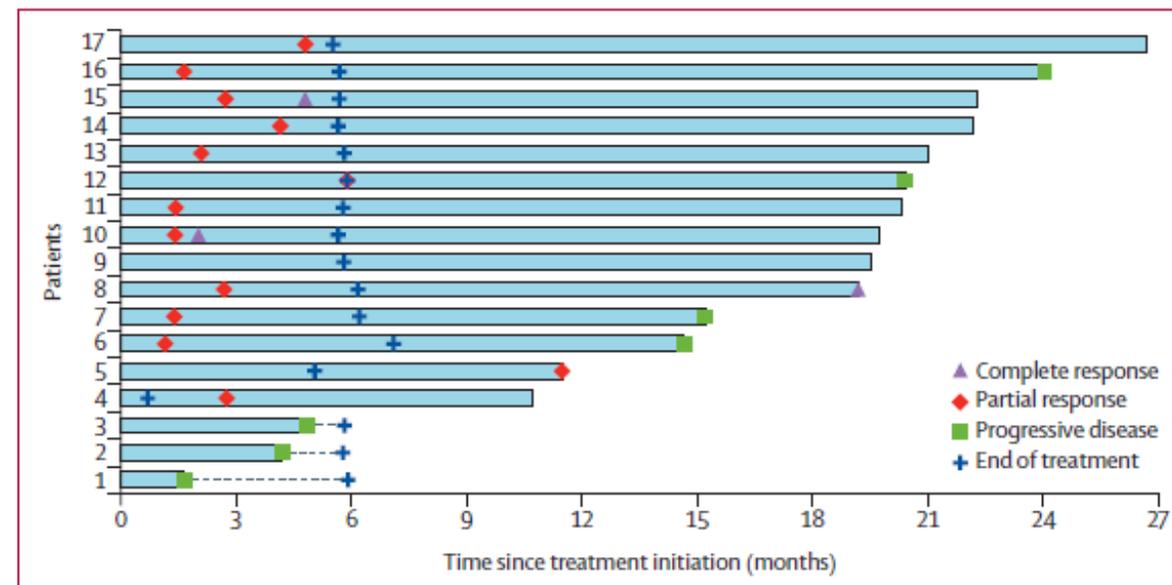


Figure 2: Clinical efficacy of pembrolizumab

Duration of response (blue bars, defined as stable disease, partial response, or complete response), with time to partial response (diamond), complete response (triangle), or progression (square), and duration of treatment (cross). Patients 2, 3, 8, 9, 12, and 13 had extracutaneous Kaposi sarcoma involvement at baseline.

## PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study



Julie Delyon, Lucie Biard, Marion Renaud, Matthieu Resche-Rigon, Jérôme Le Goff, Stéphane Dalle, Valentine Heidelberger, Laetitia Da Meda, Laurie Toullec, Guislaine Carcelain, Samia Mourah, Sophie Caillat-Zucman, Vincent Allain, Maxime Battistella, Céleste Lebbe

### Summary

**Background** Although the treatment of iatrogenic and HIV-related Kaposi sarcoma is well defined and mostly based *Lancet Oncol* 2022

# Autres infections chroniques

- Pas de signal d'alerte si HPV+
- **Attention HTLV-1 !!**

[N Engl J Med](#). 2018 May 17;378(20):1947-1948. doi: 10.1056/NEJMc1803181.

## **Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy.**

[Ratner L](#)<sup>1</sup>, [Waldmann TA](#)<sup>2</sup>, [Janakiram M](#)<sup>3</sup>, [Brammer JE](#)<sup>4</sup>.

- **Réactivation de tuberculose**

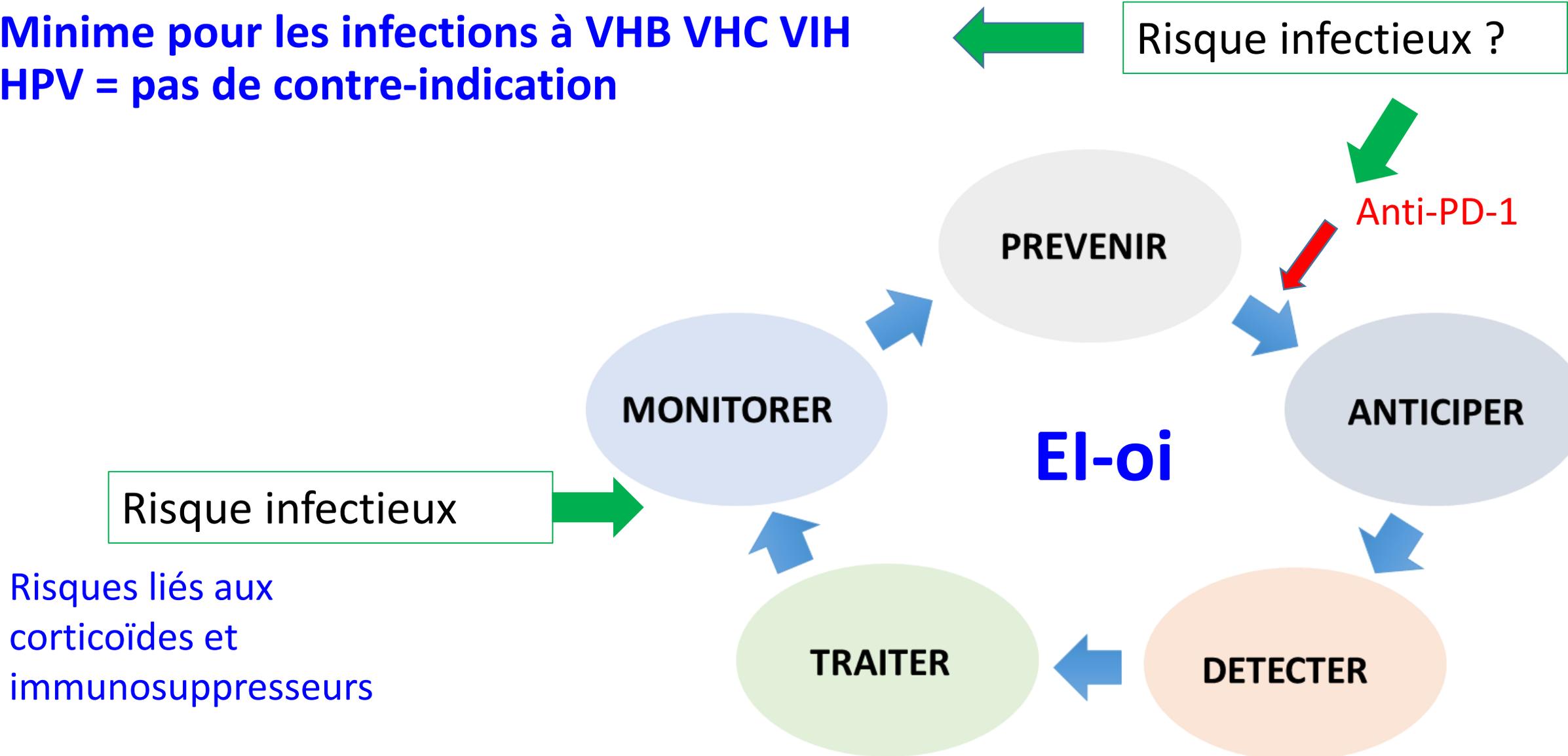
[Clin Microbiol Infect](#). 2018 Mar;24(3):216-218. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.003. Epub 2017 Dec 18.

## **Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment.**

[Picchi H](#)<sup>1</sup>, [Mateus C](#)<sup>2</sup>, [Chouaid C](#)<sup>3</sup>, [Besse B](#)<sup>4</sup>, [Marabelle A](#)<sup>5</sup>, [Michot JM](#)<sup>6</sup>, [Champiat S](#)<sup>5</sup>, [Voisin AL](#)<sup>7</sup>, [Lambotte O](#)<sup>8</sup>.

# Les points de contrôle du Système Immunitaire

Minime pour les infections à VHB VHC VIH  
HPV = pas de contre-indication



Risque infectieux ?

Anti-PD-1

Risque infectieux

Risques liés aux  
corticoïdes et  
immunosuppresseurs

Ei-oi

MONITORER

PREVENIR

ANTICIPER

TRAITER

DETECTER

# Vaccination et immunothérapies anti-checkpoints

- Wijn DH et al. [Eur J Cancer](#). 2018

**Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events.**

- Pan E et al. [Front Immunol](#). 2018

**Immune Protection of SIV Challenge by PD-1 Blockade During Vaccination in Rhesus Monkeys.**

Le blocage de la voie PD-1 semble acceptable en termes d'irAE et efficace pour améliorer les vaccins

# 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<sup>1,2</sup>, Lepage P<sup>3</sup>, Coutzac C<sup>1,4</sup>, Soularue E<sup>1,4,5</sup>, Le Roux K<sup>3</sup>, Monot C<sup>3</sup>, Boselli L<sup>1</sup>, Routier E<sup>6</sup>, Cassard L<sup>1</sup>, Collins M<sup>4,5</sup>, Vaysse T<sup>4,5</sup>, Marthey L<sup>4,5</sup>, Eqqermont A<sup>6,7</sup>, Asvatourian V<sup>8,9</sup>, Lanoy E<sup>8,9</sup>, Mateus C<sup>4</sup>, Robert C<sup>4,6</sup>, Carbonnel F<sup>4,5</sup>.

- 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

### REPORT

## Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors

Bertrand Routy<sup>1,2,3</sup>, Emmanuelle Le Chatelier<sup>4</sup>, Lisa Derosa<sup>1,2,3</sup>, Connie P. M. Duong<sup>1,2,5</sup>, Maryam Tidjani Alou<sup>1,2,3</sup>, Romain D...

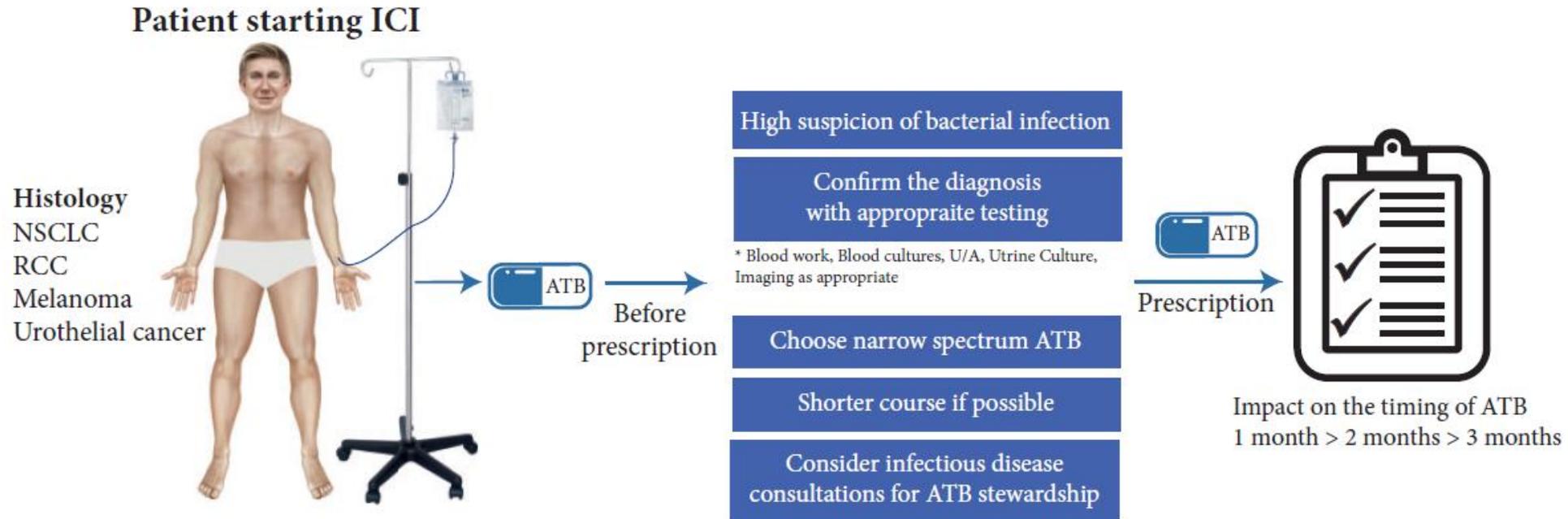
+ See all authors and affiliations

Science 05 Jan 2018:  
Vol. 359, Issue 6371, pp. 91-97  
DOI: 10.1126/science.aan3706

- Efficacité anti tumorale associée à la présence de *Akkermansia muciniphila*.
- Effet délétère d'une antibiothérapie récente avant l'immunothérapie...++

# Impact de l'antibiothérapie sur la réponse anti tumorale

- 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
- 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.

Comment optimiser la gestion des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse ?

# Actions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Saclay 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

- Mise en place d'une RCP de recours ImmunoTOX avec actuellement 2 RCP par mois, développement national

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

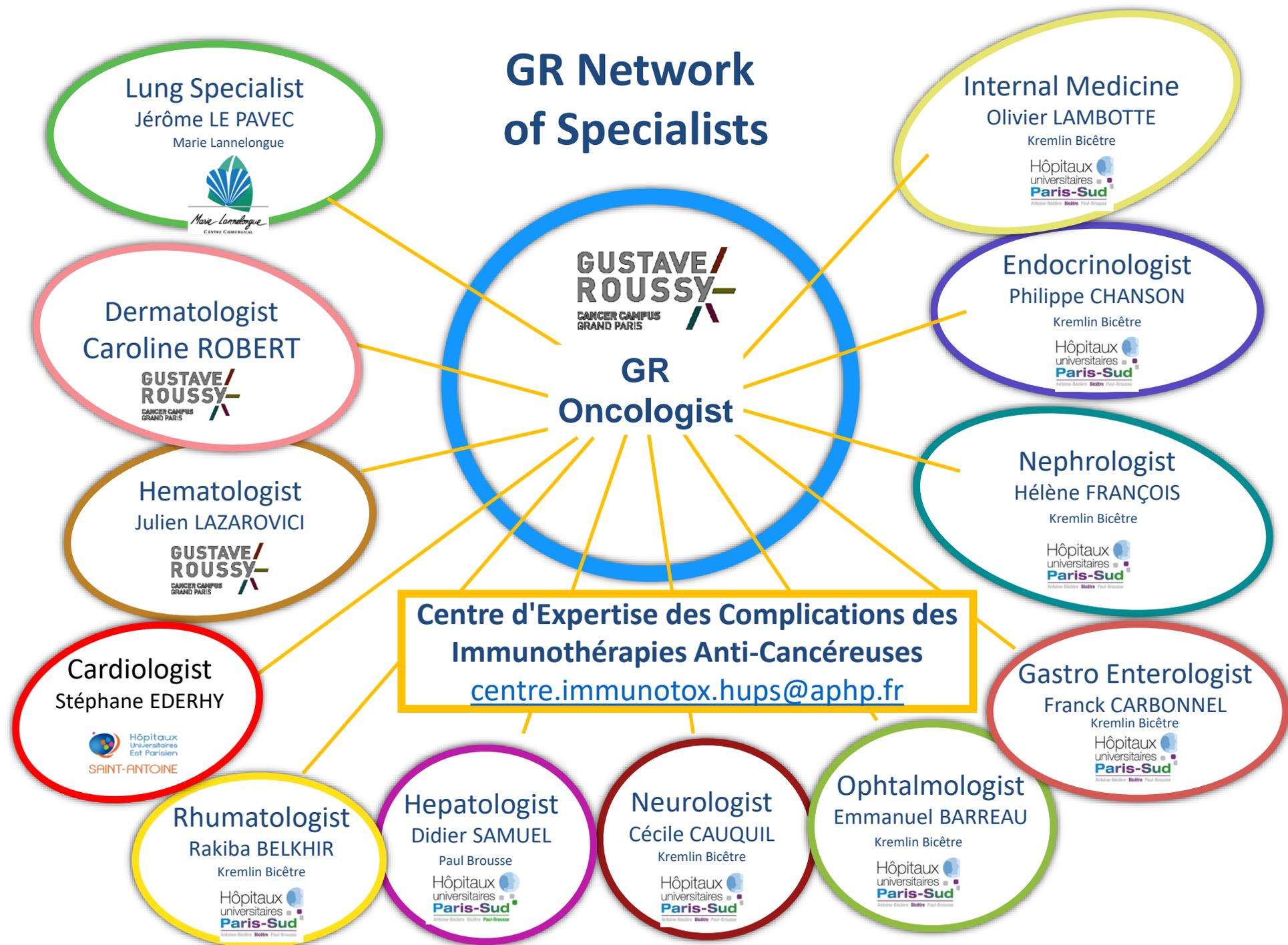
Discussion de dossiers avec toxicité ou à risque de toxicité, de GR et en multicentrique national (conf call et feuille de RCP standardisée)

Contact = [RCP.iTOX@gustaveroussy.fr](mailto:RCP.iTOX@gustaveroussy.fr)

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

Un secrétariat dédié ([centre.immunotox.hups@aphp.fr](mailto:centre.immunotox.hups@aphp.fr), [olivier.lambotte@aphp.fr](mailto:olivier.lambotte@aphp.fr))

# GR Network of Specialists



# Et si les inhibiteurs de checkpoints devenaient des armes dans les maladies infectieuses ?

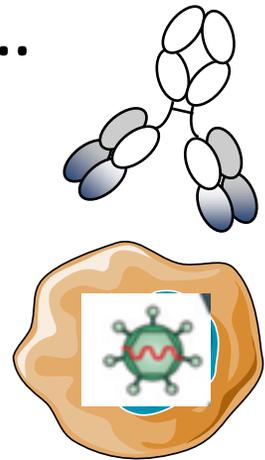
- Le blocage de PD-1 sur les Lymphocytes T anti-viraux pourrait permettre de « booster » la réponse anti-virale et d'optimiser la guérison / contrôle de l'agent pathogène

# Changement de vision en cancérologie et dans les infections virales chroniques : SYNERGIE+++

Paradigme historique:  
Cibler la cellule infectée

Nouveau paradigme:  
Cibler les cellules immunitaires

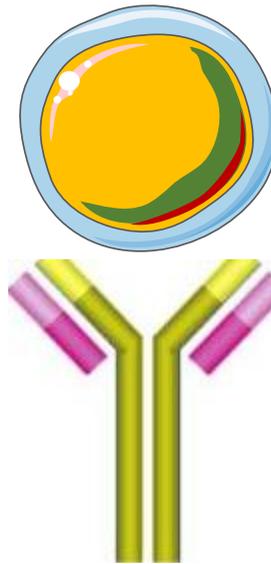
ARV, bNabs, agents  
ciblants la latence...



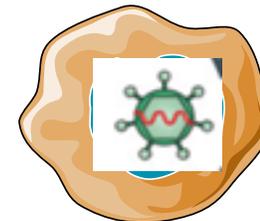
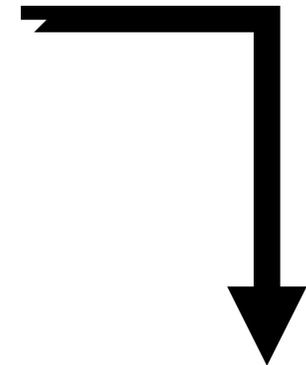
Cellule infectée

+

Lymphocyte



Anti PD1,...



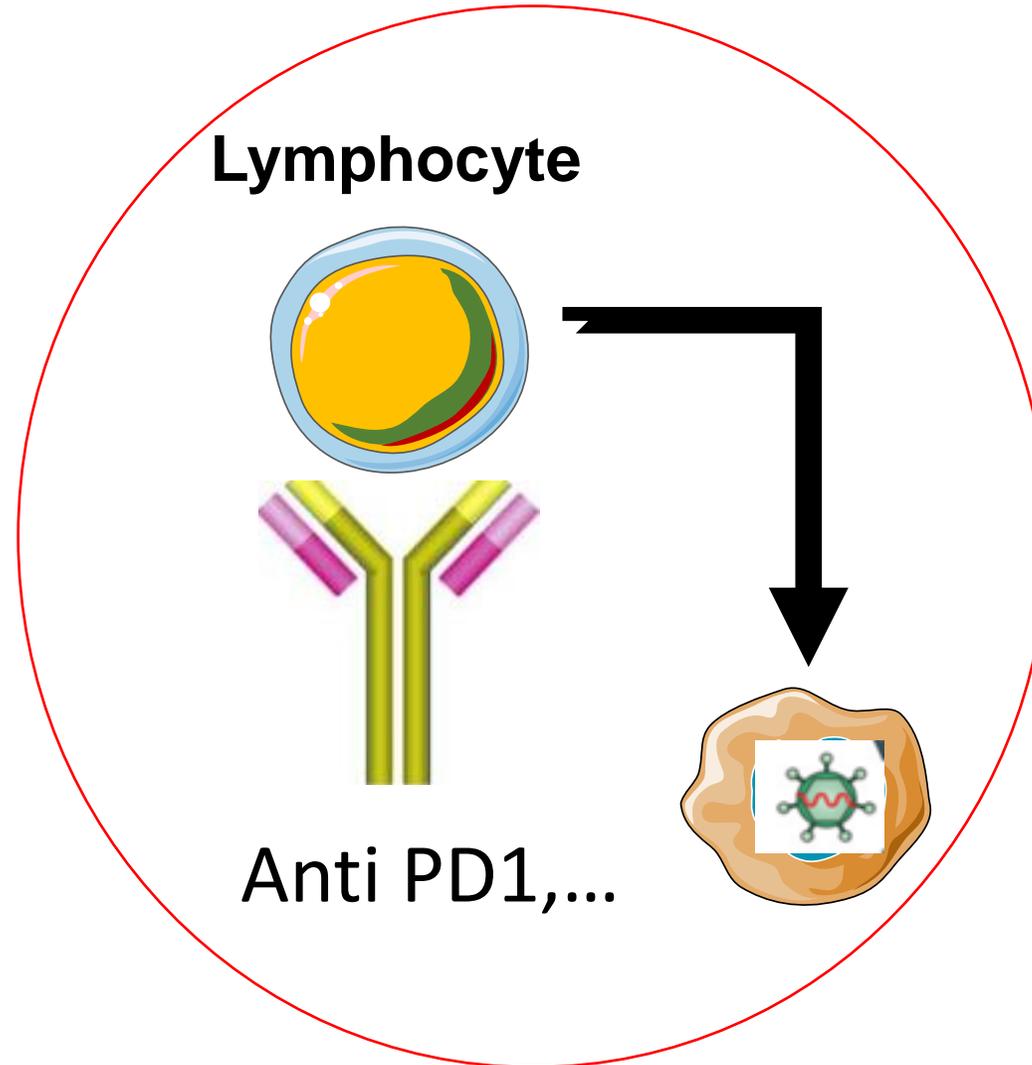
# Quels exemples ?

Infections à LCMV chez la souris

Hépatite B et C

Infections  
fongiques

LEMP



VIH

EBV

Choc septique

# Quels exemples ?

## Hépatite C

OPEN ACCESS Freely available online

2013 PLOS ONE

### A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Assessment of BMS-936558, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

David Gardiner<sup>1\*</sup>, Jay Lalezari<sup>2</sup>, Eric Lawitz<sup>3</sup>, Michael DiMicco<sup>4</sup>, Rheem Ghalib<sup>5</sup>, K. Rajender Reddy<sup>6</sup>, Kyong-Mi Chang<sup>6,7</sup>, Mark Sulkowski<sup>8</sup>, Steven O' Marro<sup>9</sup>, Jeffrey Anderson<sup>1</sup>, Bing He<sup>1</sup>, Vikram Kansra<sup>10</sup>, Fiona McPhee<sup>11</sup>, Megan Wind-Rotolo<sup>10</sup>, Dennis Grasela<sup>1</sup>, Mark Selby<sup>12</sup>, Alan J. Korman<sup>12</sup>, Israel Lowy<sup>13</sup>

66 patients  
nivolumab  
Réduction de la charge virale chez 5 patients  
dont 2 < seuil

## Hépatite B

JCI The Journal of Clinical Investigation

### PD-1 blockade partially recovers dysfunctional virus-specific B cells in chronic hepatitis B infection

Loghman Salimzadeh, ... , Patrick T.F. Kennedy, Antonio Bertoletti

*J Clin Invest.* 2018;128(10):4573-4587. <https://doi.org/10.1172/JCI121957>.

Rationnel présent  
Essais en discussion

# Quels exemples ?

VIH

Fort rationnel scientifique du bénéfice de bloquer la voie PD-1/PD-L1 (> 200 publications)

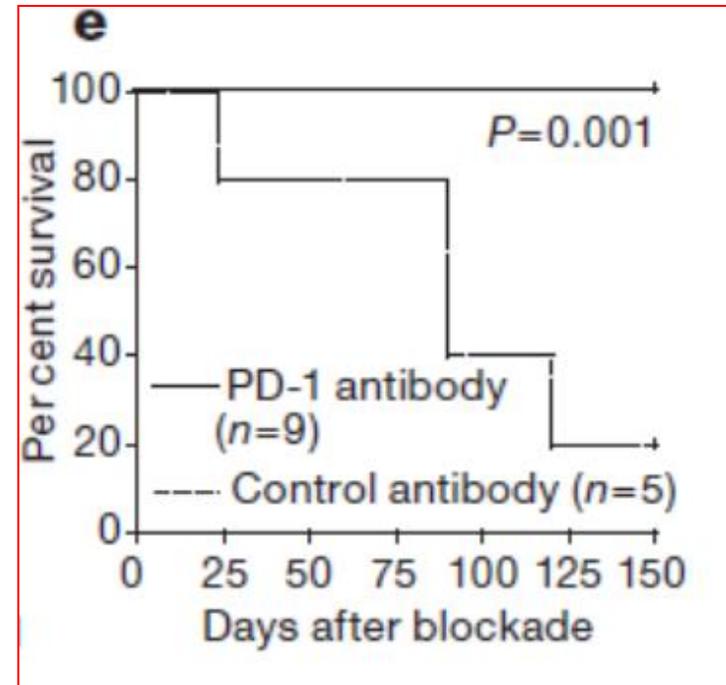
## Letter

*Nature* **458**, 206-210 (12 March 2009) | doi:10.1038/nature07662; Received November 2008; Published online 10 December 2008

## Enhancing SIV-specific immunity *in vivo* by PD-1 blockade

Vijayakumar Velu<sup>1,2,6</sup>, Kehmia Titanji<sup>1,2,6</sup>, Baogong Zhu<sup>3,4</sup>, Sajid Husain<sup>1,2</sup>, Annette Pladevega<sup>1,2</sup>, Lilin Lai<sup>1,2</sup>, Thomas H. Vanderford<sup>5</sup>, Lakshmi Chennareddi<sup>1,2</sup>, Guido Silvestri<sup>5</sup>, Gordon J. Freeman<sup>3,4</sup>, Rafi Ahmed<sup>1</sup> & Rama Rao Amara<sup>1,2</sup>

- ▶ 14 macaques sans traitement antiviral
- ▶ 4 doses anti-PD-1 (n=9)
- ▶ Ig control (n=5)
- ▶ Augmentation réponses T CD8, CD4 et B
- ▶ Augmentation de la survie



Nivolumab : 2 essais chez l'homme (oncologie)  
Pembrolizumab : 3 essais chez l'homme dont un sans cancer

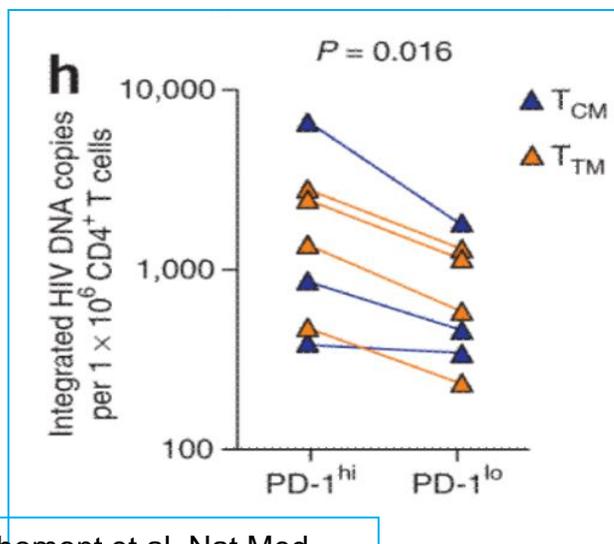
# Les ICIs peuvent cibler et agir sur les réservoirs du VIH en 2022 => sujet d'actualité depuis 2009...



Article

## Impact of Anti PD-1 Immunotherapy on HIV Reservoir and Anti-Viral Immune Responses in People Living with HIV and Cancer

Marine Baron <sup>1,\*</sup>, Cathia Soulié <sup>2</sup>, Armelle Lavolé <sup>3</sup>, Lambert Assoumou <sup>4</sup>, Baptiste Abbar <sup>1</sup>, Baptiste Fouquet <sup>1</sup>, Alice Rousseau <sup>1</sup>, Marianne Veyri <sup>5</sup>, Assia Samri <sup>1</sup>, Alain Makinson <sup>6</sup>, Sylvain Choquet <sup>7</sup>, Julien Mazières <sup>8</sup>, Solenn Brosseau <sup>9</sup>, Brigitte Autran <sup>1</sup>, Dominique Costagliola <sup>4</sup>, Christine Katlama <sup>10</sup>, Jacques Cadranet <sup>3</sup>, Anne-Geneviève Marcelin <sup>2</sup>, Olivier Lambotte <sup>11,12</sup>, Jean-Philippe Spano <sup>5</sup>, Amélie Guihot <sup>1</sup>, The French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) CHIVA-2 Investigators <sup>†</sup> and The ANRS Co 24 OncoVIHAC Study Group <sup>‡</sup>



Chomont et al. Nat Med  
2009

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

HIV

## Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy

Thomas S. Uldrick <sup>1,2,3\*</sup>, Scott V. Adams <sup>1</sup>, Remi Fromentin <sup>4</sup>, Michael Roche <sup>5,6</sup>, Steven P. Fling <sup>1</sup>, Priscila H. Gonçalves <sup>3</sup>, Kathryn Lurain <sup>3</sup>, Ramya Ramaswami <sup>3</sup>, Chia-ching Jackie Wang <sup>7</sup>, Robert J. Gorelick <sup>8</sup>, Jordan L. Welker <sup>8</sup>, Liz O'Donoghue <sup>1</sup>, Harleen Choudhary <sup>1</sup>, Jeffrey D. Lifson <sup>8</sup>, Thomas A. Rasmussen <sup>6,9</sup>, Ajantha Rhodes <sup>6</sup>, Carolin Tumpach <sup>6</sup>, Robert Yarchoan <sup>3</sup>, Frank Maldarelli <sup>3</sup>, Martin A. Cheever <sup>1†</sup>, Rafick Sékaly <sup>10</sup>, Nicolas Chomont <sup>4</sup>, Steven G. Deeks <sup>7</sup>, Sharon R. Lewin <sup>6,11,12\*</sup>

# Anti-PD-1 et LEMP

- Espoir ou désillusion ...
- Mieux comprendre

---

RESEARCH LETTERS

## Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Treatment with Nivolumab

**Martin Martinot, Guido Ahle, Inesa Petrosyan, Camille Martinez, Dragos M. Gorun, Mahsa Mohseni-Zadeh, Samira Fafi-Kremer, Martine Tebacher-Alt**

Author affiliations: Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar, France (M. Martinot, G. Ahle, I. Petrosyan, C. Martinez, D.M. Gorun, M. Mohseni-Zadeh); Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France (S. Fafi-Kremer, M. Tebacher-Alt)

Emerging Infect Dis 2018

ORIGINAL ARTICLE

2019

## Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

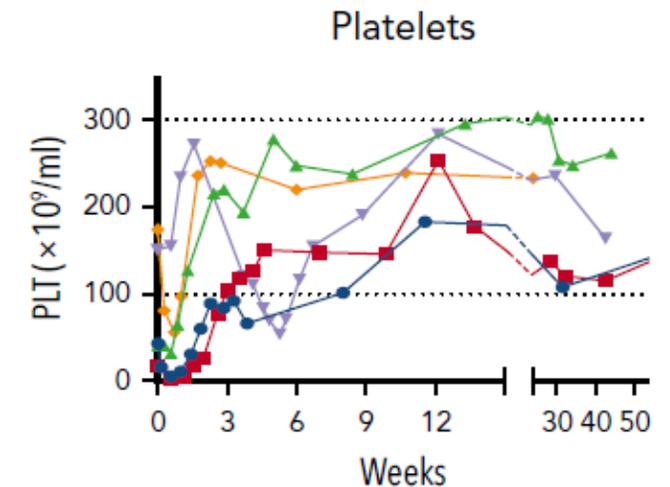
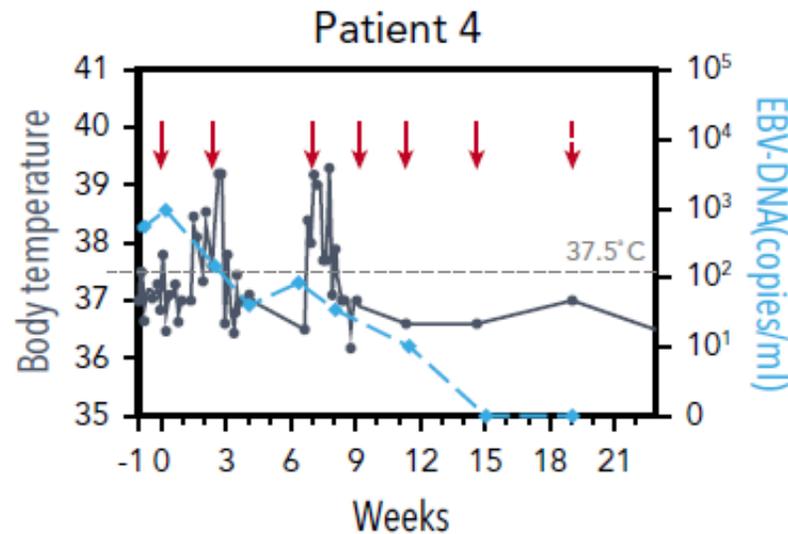
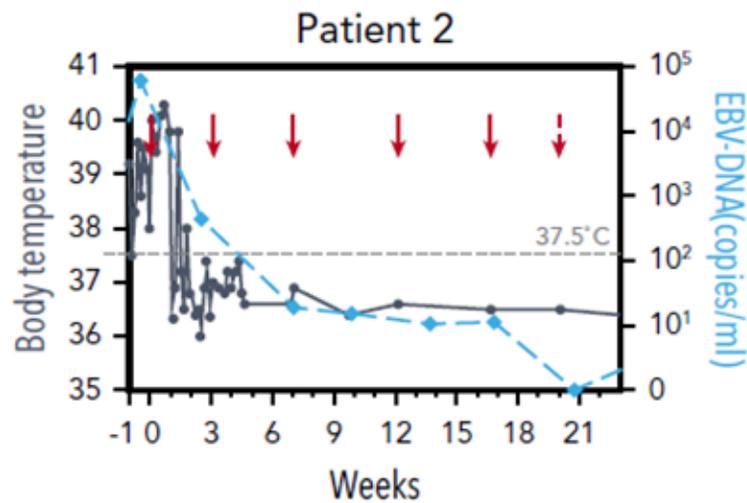
Irene Cortese, M.D., Pawel Muranski, M.D., Yoshimi Enose-Akahata, Ph.D., Seung-Kwon Ha, D.V.M., Ph.D., Bryan Smith, M.D., MariaChiara Monaco, Ph.D., Caroline Ryschkewitsch, B.S., Eugene O. Major, Ph.D., Joan Ohayon, M.S.N., Matthew K. Schindler, M.D., Ph.D., Erin Beck, M.D., Ph.D., Lauren B. Reoma, M.D., Steve Jacobson, Ph.D., Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., and Avindra Nath, M.D.

Travail collaboratif national  
Recueil observations  
Première analyse en cours

# Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults

Pengpeng Liu,\* Xiangyu Pan,\* Chong Chen, Ting Niu, Xiao Shuai, Jian Wang, Xuelan Chen, Jiazhao Liu, Yong Guo, Liping Xie, Yu Wu, Yu Liu, and Ting Liu

- Nivolumab, as a monotherapy, led to complete responses in 5 of 7 r/r EBV-HLH patients
- EBV was cleared in 4 of them
- Nivolumab restored an anti-EBV program in CD8 T cells, as revealed by single-cell RNA-sequencing analysis.



# Quels exemples ?

## Choc septique

Implication de la voie PD-1/PD-L1 pour limiter l'inflammation dans le sepsis mais favorise une phase secondaire d'immunosuppression

Shao et al. *Critical Care* (2016) 20:124  
DOI 10.1186/s13054-016-1301-x

Critical Care

RESEARCH

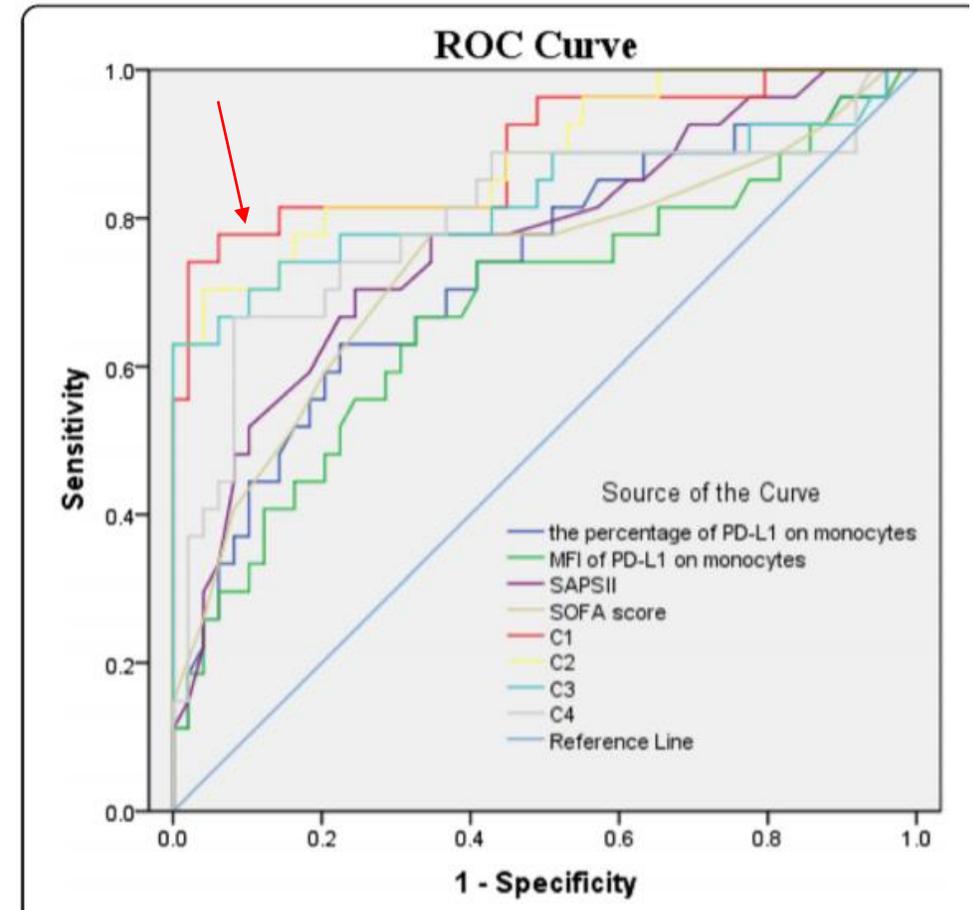
Open Access

Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3–4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study



1 essai négatif chez l'homme avec le nivolumab

Bloquer l'axe PD-1 / PD-L1 : Données expérimentales chez l'animal



C1= % PD-L1 monocytes + SAPSII

# Quels exemples ?

## Infections fongiques

### Observations anti PD-1 + INF gam



#### Nivolumab plus interferon- $\gamma$ in the treatment of intractable mucormycosis

Acquired immunosuppression is an important complication of major trauma and might contribute to the development of severe fungal infections in these patients. Here, we describe a patient with extensive abdominal mucormycosis unresponsive to conventional therapy who was treated successfully with immunostimulating drugs.

A previously healthy 30-year old woman sustained pelvic and femur fractures, extensive soft-tissue abdominal and pelvic damage, pulmonary contusion, and second-degree burns in the terrorist bombing in Brussels in March, 2016. The patient's early hospital course was complicated by sepsis, femur

On day 22, gastrectomy and splenectomy were done; pathology showed invasive mucormycosis in the stomach and spleen with extension into peritoneal and vascular structures, but additional debridement was not feasible. Because of the poor prognosis and immunosuppression, as shown by a low absolute lymphocyte count, low monocyte HLA-DR expression, and increased expression of programmed death-1 (PD-1) on T-cells (appendix), immunoadjuvant therapy with interferon- $\gamma$  (Immukine, Boehringer, Brussels, Belgium; 100  $\mu$ g three times weekly for five doses) was started on day 28, followed by a single 250 mg dose of nivolumab (Opdivo, BMS, Braine l'Alleud, Belgium) on day 30. Subsequent immunological examinations showed increases in absolute lymphocyte count, monocyte HLA-DR expression, and CD8 T-cells, and decreased T-cell PD-1 expression (appendix). The patient

in the treatment of severe sepsis is about to begin (NCT02960854).

Combination immunotherapy has been proposed as a possible advance in sepsis treatment.<sup>5</sup> To our knowledge, this is the first report showing efficacy of such an approach in a patient with life-threatening fungal infection unresponsive to conventional therapy.

RSH has research support funding from Bristol Myers Squibb, the maker of nivolumab, and is also doing clinical trials with anti-PD-L1, an investigational drug made by Bristol Myers Squibb, in sepsis. All other authors declare no competing interests. The patient provided consent for publication of this letter.

*David Grimaldi, Olivier Pradier,  
Richard S Hotchkiss,  
\*Jean-Louis Vincent  
jlvincent@intensive.org*

Department of Intensive Care (DG, J-LV) and Department of Haematology (OP), Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; and Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA (RSH)

See Online for appendix

Lancet  
2017

# Conclusion 1

- Survenue possible à tout moment des irAEs
- Majoration des toxicités si combinaison
- Attention aux diagnostics différentiels +++ (infections fréquentes...)
- Toxicités cortico-résistantes rares++
- Corticothérapie habituellement proposée dès le grade 2
- Les traitements de 2<sup>e</sup> ligne sont à adapter à chaque toxicité

# Conclusion 2

- L'oncologue doit « penser différemment » devant un symptôme imprévu (cancer ? EI-oi ... ou évènement intercurrent...)
- Risque infectieux lié aux traitements corticoïde et immunosuppresseurs des effets indésirables d'origine immunologique
- Urgence de mettre en place autour de chaque centre anti-cancéreux ou service d'oncologie, un réseau de spécialistes d'organe et d'internistes
- Besoin de formation des oncologues, des urgentistes, des réanimateurs, des médecins généralistes, des radiologues, des infectiologues...
- Ouverture de l'infectiologie à de nouvelles stratégies d'immuno-modulation...

# Immunothérapie en maladies infectieuses

2022



20...?



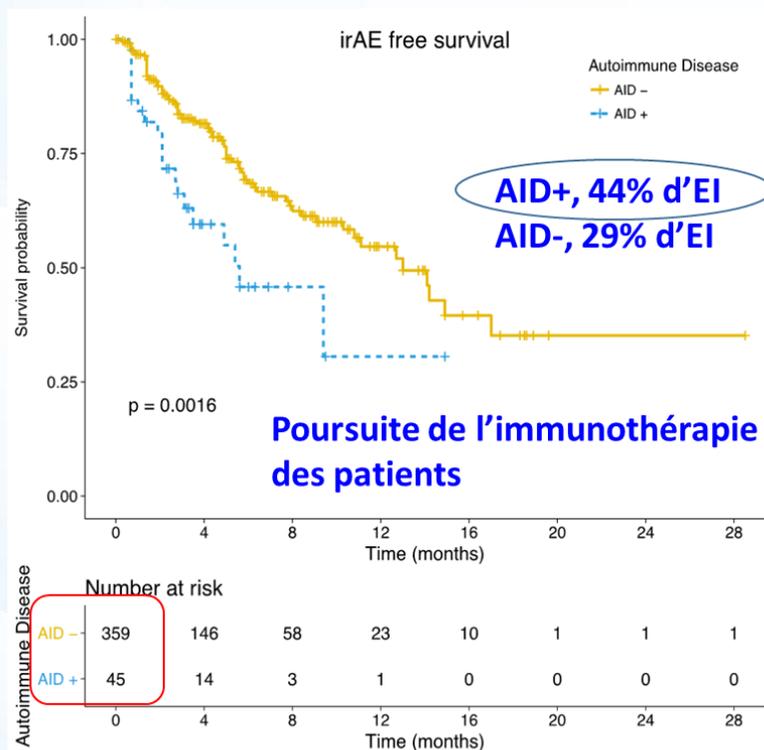
Et c'est fini...



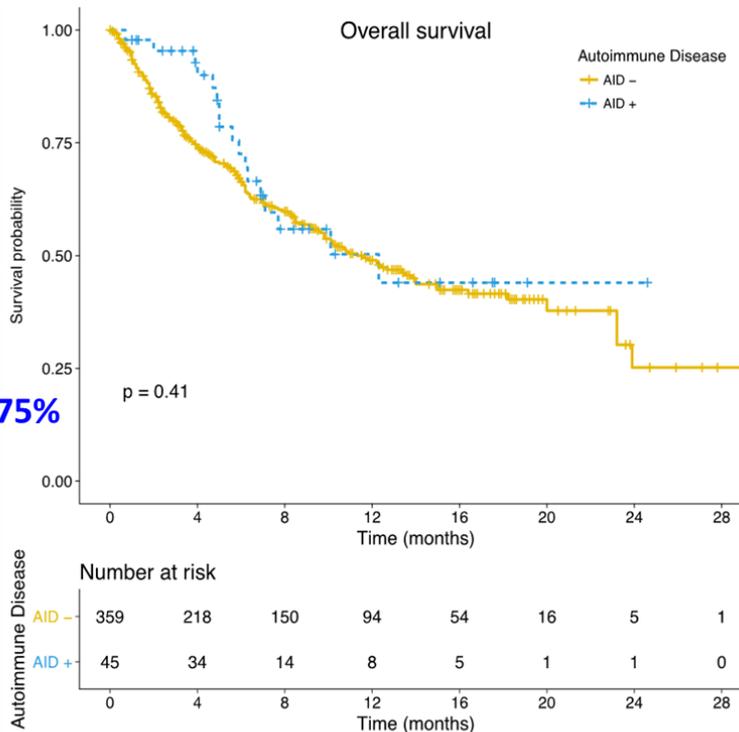
# Prévenir / Anticiper : qui est à risque d'EI-oi ?

## 1/ Terrain personnel de maladie auto-immune

Apparition plus rapide et fréquence accrue d'EI-oi



Pas de surmortalité si MAI



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

Annals of Internal Medicine ORIGINAL RESEARCH

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

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 Berkortel, MD, PhD; Christian U. Blank, MD, PhD; Marge J. Boers-Sonderen, MD, PhD;

2/ Infections virales chroniques (VIH, VHB, VHC) : aucun signal d'alerte

3/ Microbiote ?

# La question du « rechallenge »

- Réintroduction de l'immunothérapie après toxicité
- 80 patients sous anti CTLA-4+anti-PD-1 arrêtés pour irAE:
- colite 41%, hépatite 36%, pneumonie 4% (Pollack et al. Annals Oncol. 2018)

- 96% tt par steroids et 21% par immunosuppresseurs
- Tous « rechallengés » par anti-PD-1 seul
- 18% (n=14) feront le même irAE

7 grade 3-4, 1 dcd

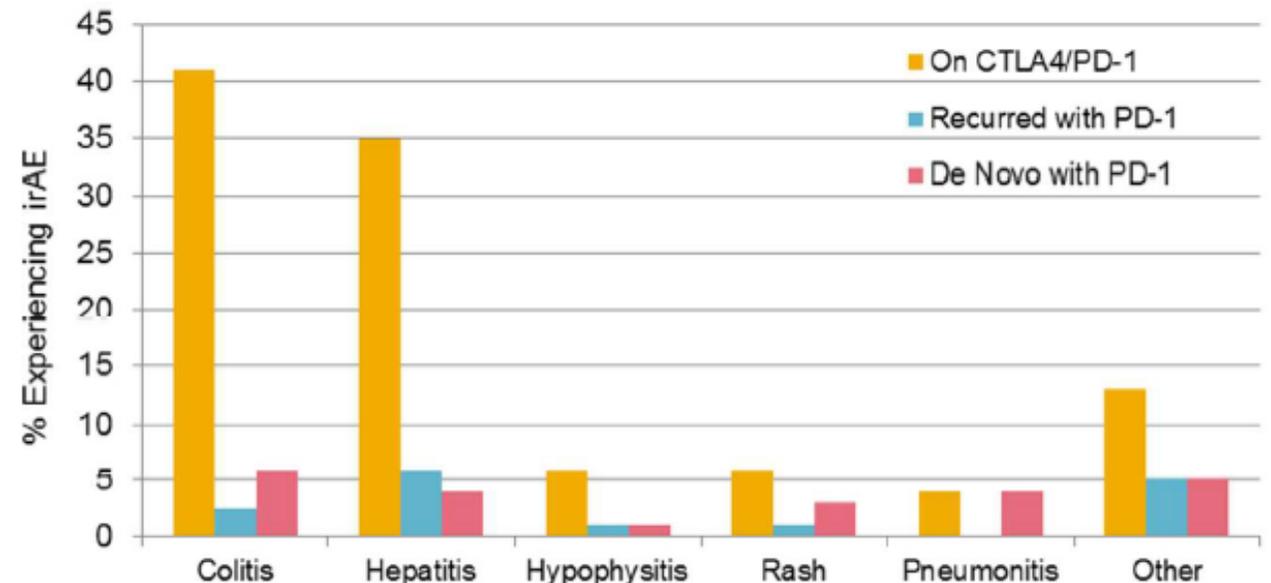
- 21% (n=17) feront un nouvel irAE

6 grades 3-4

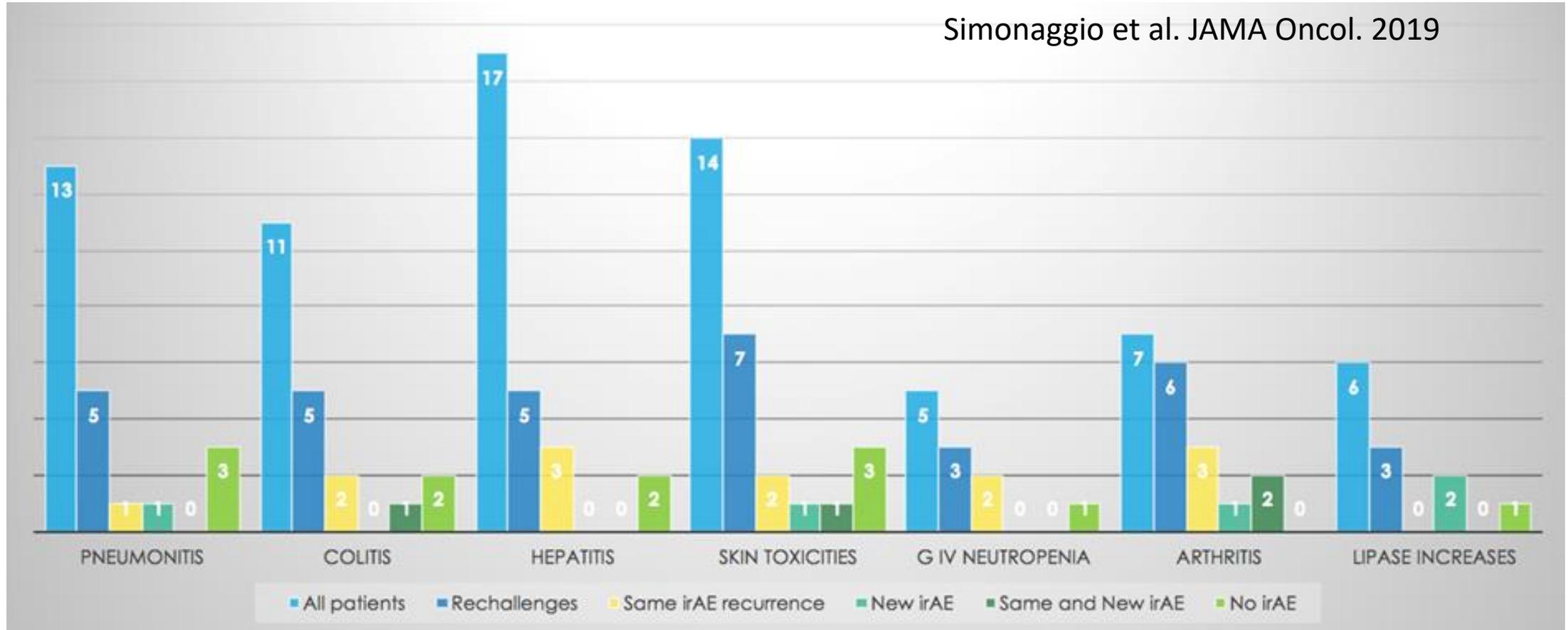
réintroduction possible++

- Rechallenge chez 40 patients en monothérapie anti-PD-1 / L1 : possible

Simonaggio et al. JAMA Oncol. In press



# 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

2018

# Le futur : combinaisons

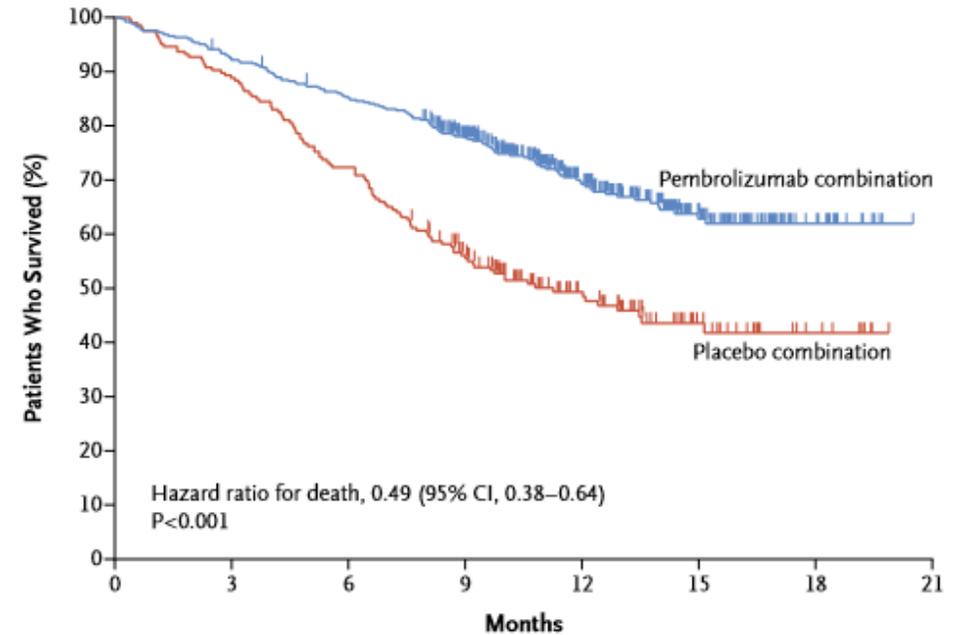
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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\*

A Overall Survival



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

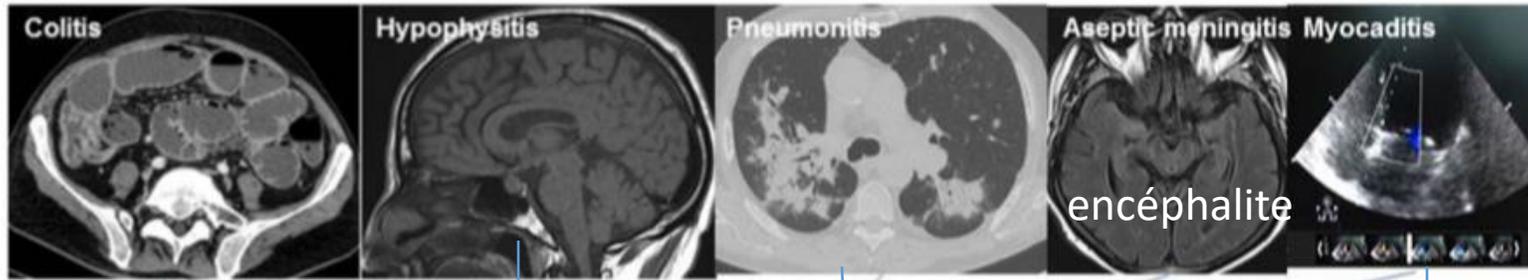
Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.\*

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

EN  
REANIMATION



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

Myosite

Si pas d'amélioration  
à J5

Infliximab  
Vedolizumab  
CI anti IL6-R

Avis  
pluridisciplinaire

Si pas d'amélioration

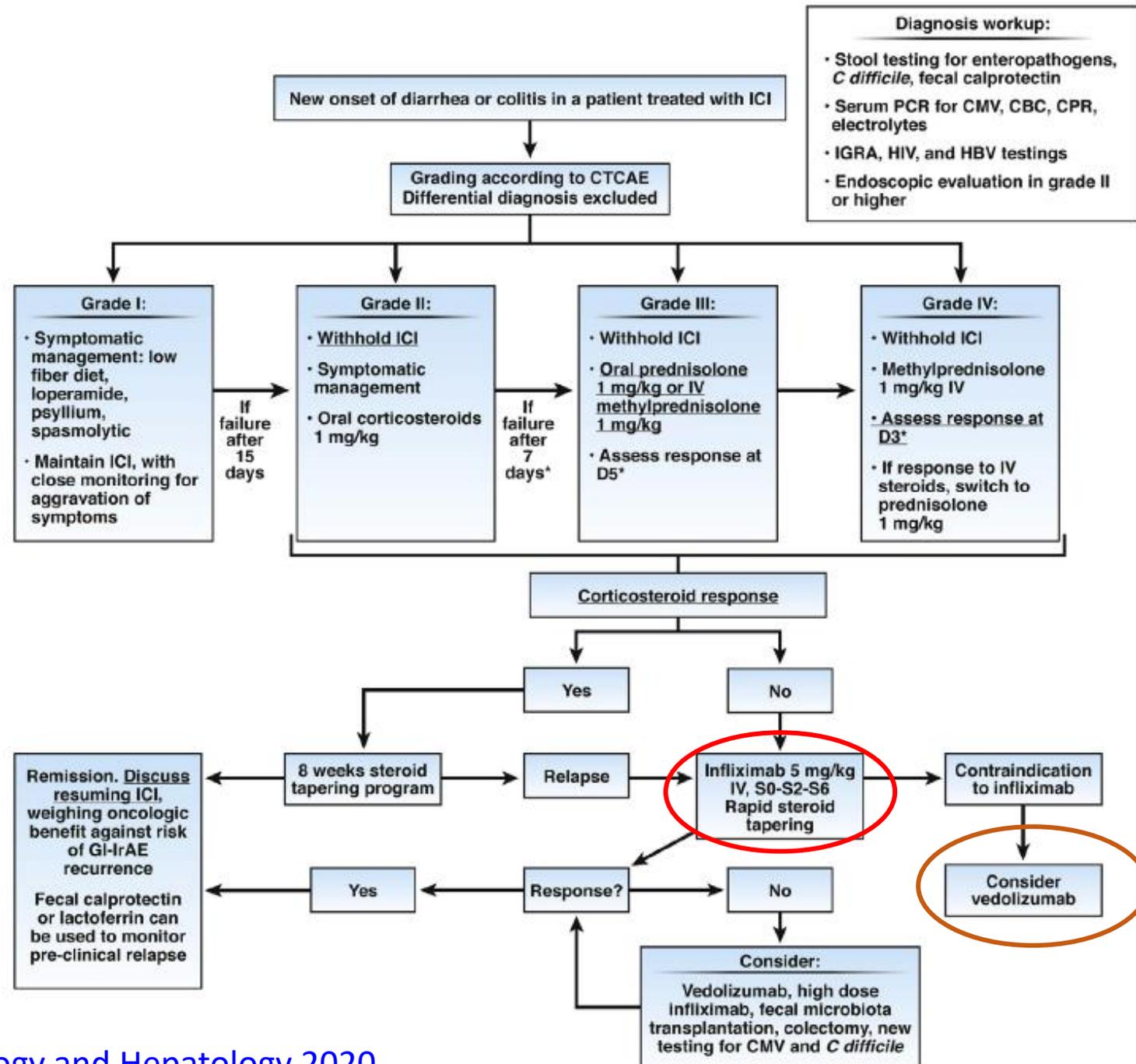
Bolus CYC  
MMF  
IgIV

Si encéphalite :  
Echanges plasmatiques  
IgIV  
Rituximab ++  
Natalizumab

Si myosite:  
IgIV ou échanges  
plasmatiques, rituximab,  
tocilizumab, MTX  
Si myocardite  
Echanges plasmatiques  
MMF  
Tacrolimus  
SAL  
Abatacept si gravité++  
CI IL6-R CI anti TNF ?

# Toxicité digestive cortico-résistante

- Vérifier l'absence de CMV ++
- 70-50% de réponse aux CTS et 15-50% de rechute à la décroissance
- **Infliximab à J3-J5 si pas d'amélioration**



RESEARCH ARTICLE

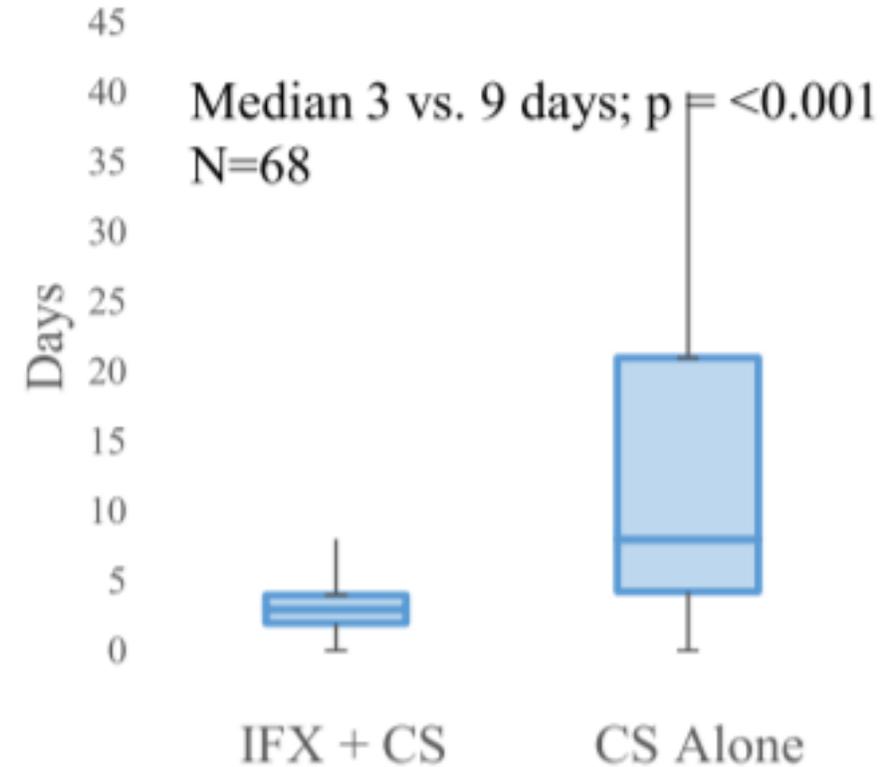
Open Access



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

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

**A**

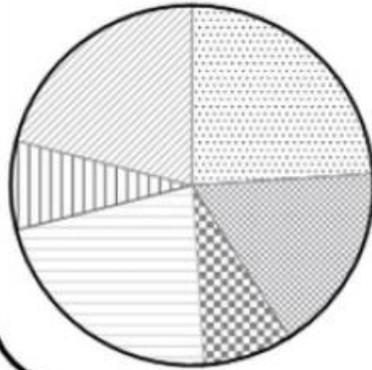


## Toxicité hépatique cortico-résistante

- Si Hépatite grade 3 (AST/ALT >5-20× ULN ou bilirubine totale >3-10× ULN) ou grade 4 (AST/ALT >20× ULN ou bilirubine totale >10× ULN ou insuffisance hépatique)
- Malgré 1-2 mg/kg methylprednisolone ou prednisone pendant 3-5 jours
- Seconde ligne avec mycophenolate mofetil (>> autres immunosuppresseurs, anti-TNFa contre-indiqués)
  
- !! Autres causes ++
- **AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review**

Retrospective case-series of 40 patients presenting with 51 neurological immune-related adverse events (n-irAEs)

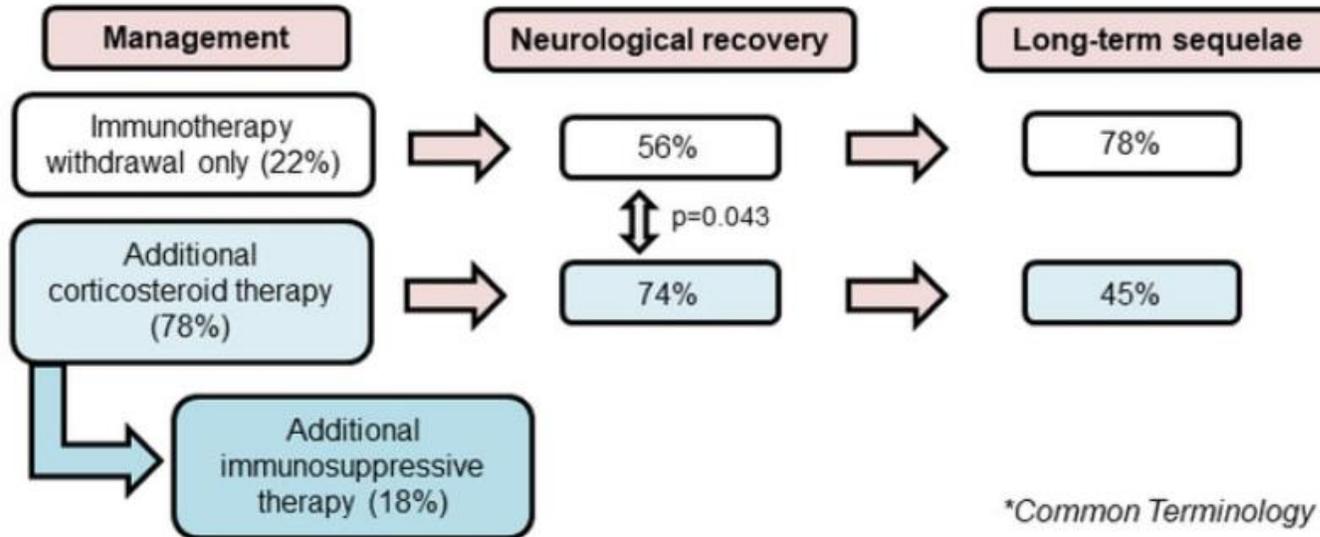
Clinical presentation of 51 neurological immune-related adverse events



- Encephalitis (24%)
- Meningitis (17%)
- Myelitis (8%)
- Inflammatory demyelinating neuropathy (22%)
- Neuromuscular junction disorder (8%)
- Other n-irAEs (21%)

Severity

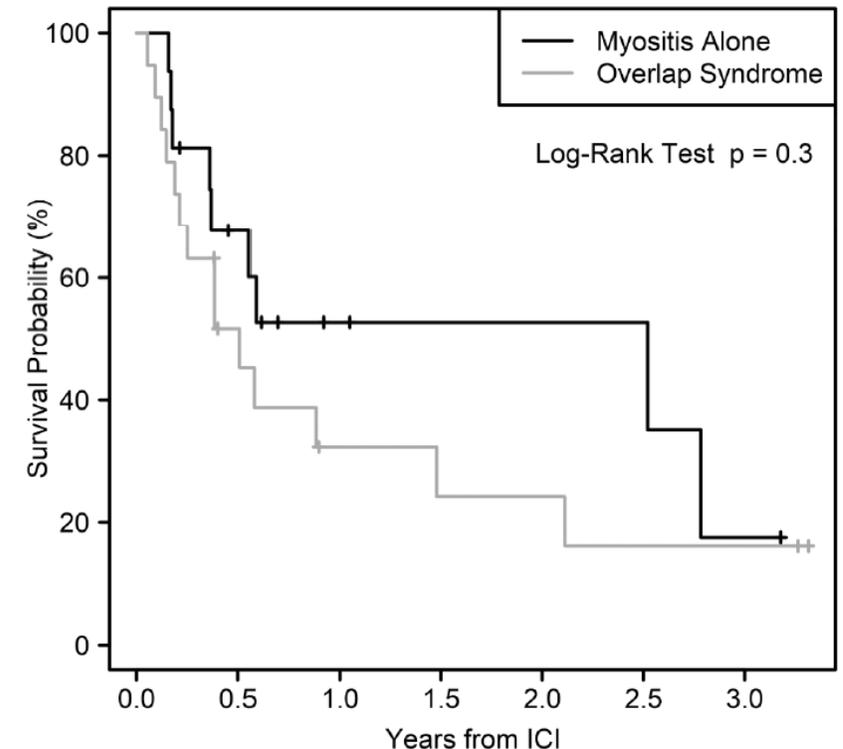
CTCAE\* grade II: 35%  
 CTCAE\* grade III: 48%  
 CTCAE\* grade IV: 10%  
 CTCAE\* grade V: 8%



\*Common Terminology Criteria for Adverse Events

# 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 2<sup>e</sup> 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 ayant myosite + myocardite + myasthénie



# Expérience des formes graves : registre Français Reisamic

European Journal of Cancer xxx (xxxx) xxx



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejancer.com](http://www.ejancer.com)

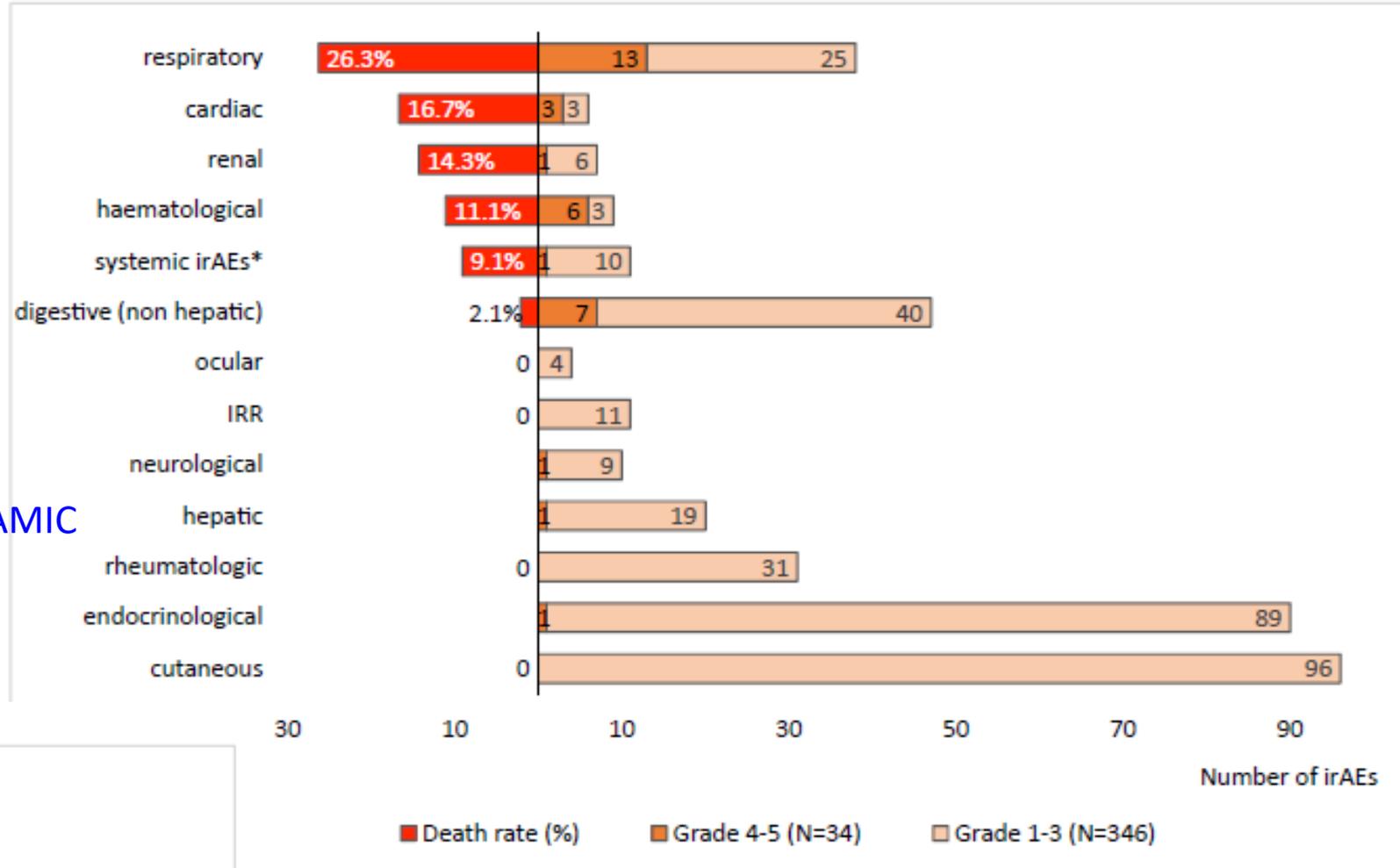


Original Research

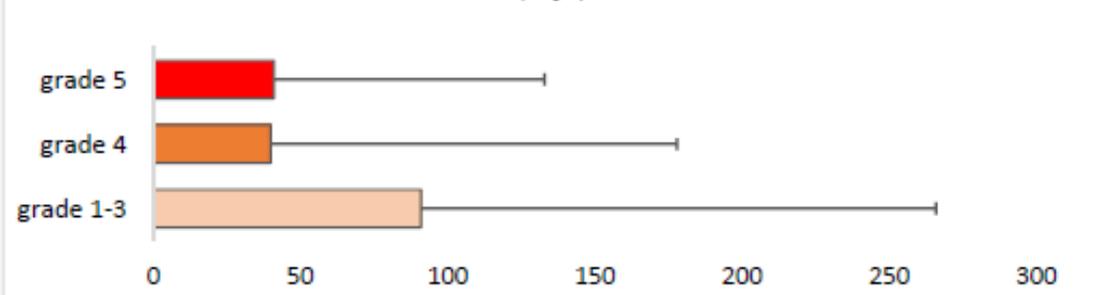
The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors:  
A prospective study of the French REISAMIC registry

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

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



C. Median time to occurrence of the irAE (days)



death (grade V) = 3.95%

# Gérer les toxicités des immunothérapies

Practice Guideline > Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119-iv142.

doi: 10.1093/annonc/mdx225.

## Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

J B A G Haanen<sup>1</sup>, F Carbonnel<sup>2</sup>, C Robert<sup>3</sup>, K M Kerr<sup>4</sup>, S Peters<sup>5</sup>, J Larkin<sup>6</sup>, K Jordan<sup>7</sup>, ESMO Guidelines Committee

Puzanov et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2017) 5:95  
DOI 10.1186/s40425-017-0300-z

Journal for ImmunoTherapy  
of Cancer

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

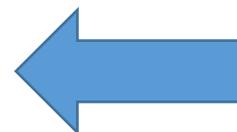
Open Access



## Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group



K. Abdallah<sup>3</sup>, C. O. Bingham III<sup>4</sup>, C. Brogdon<sup>5</sup>, R. Dadu<sup>2</sup>, L. Hamad<sup>1</sup>, S. Kim<sup>2</sup>, M. E. Lacouture<sup>6</sup>,  
han<sup>8</sup>, C. Onofrei<sup>9</sup>, V. Shannon<sup>2</sup>, R. Sharma<sup>1</sup>, A. W. Silk<sup>12</sup>, D. Skondra<sup>10</sup>, M. E. Suarez-Almazor<sup>2</sup>,  
L. Kaufman<sup>12†</sup>, M. S. Ernstoff<sup>1†</sup> and on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer  
Working Group



- Expérience des pathologies hors oncologie
- Physiopathologie T médiée

ASCO special articles

## Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

JCO 2021

Bryan J. Schneider, MD<sup>1</sup>; Jarushka Naidoo, MD<sup>2,3</sup>; Bianca D. Santomaso, MD, PhD<sup>4</sup>; Christina Lacchetti, MHS<sup>5</sup>; Sherry Adkins, MS<sup>6</sup>; Milan Anadkat, MD<sup>7</sup>; Michael B. Atkins, MD<sup>8</sup>; Kelly J. Brassil, PhD<sup>6</sup>; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH<sup>9</sup>; Ian Chau, MD<sup>10</sup>; Marianne J. Davies, DNP<sup>11</sup>; Marc S. Ernstoff, MD<sup>12</sup>; Leslie Fecher, MD<sup>1</sup>; Monalisa Ghosh, MD<sup>13</sup>; Ishmael Jaiyesimi, DO, MS<sup>14</sup>; Jennifer S. Mammen, MD, PhD<sup>15</sup>; Aung Naing, MD<sup>6</sup>; Loretta J. Nastoupil, MD<sup>6</sup>; Tanyanika Phillips, MD<sup>16</sup>; Laura D. Porter, MD<sup>17</sup>; Cristina A. Reichner, MD<sup>18</sup>; Carole Seigel, MBA<sup>19</sup>; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS<sup>20</sup>; Alexander Spira, MD, PhD<sup>21</sup>; Maria Suarez-Almazor, MD<sup>6</sup>; Umang Swami, MD<sup>22</sup>; John A. Thompson, MD<sup>23</sup>; Praveen Vikas, MD<sup>24</sup>; Yinghong Wang, MD<sup>6</sup>; Jeffrey S. Weber, MD, PhD<sup>25</sup>; Pauline Funchain, MD<sup>20</sup>; and Kathryn Bollin, MD<sup>26</sup>