

Thérapies ciblées et immunothérapie: effets systémiques

Dr Anne-Laure CHENE
Service de pneumologie
CHU de Nantes

23/03/2023

Plan

- Quelques définitions
- Généralités
- Comment ça fonctionne?
- Indications
- Effets systémiques/secondaires
- Conclusion

Quelques définitions

- Immunothérapie (Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires-Immune checkpoint inhibitors):
 - méthode de traitement consistant à modifier les réactions immunitaires de l'organisme
 - traitement qui vise à stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses
- Effets systémiques:
 - qui a un effet sur l'ensemble de l'organisme

Généralités

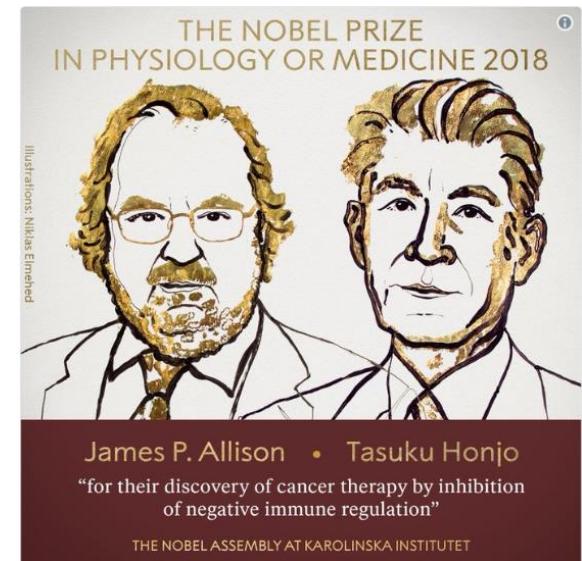
Le Monde

PRIX NOBEL

Le Nobel de médecine récompense des recherches sur le traitement du cancer

L'Américain James P. Allison et le Japonais Tasuku Honjo ont été récompensés conjointement pour leurs travaux sur l'immunothérapie.

Le Monde avec AFP • Publié le 01 octobre 2018 à 11h55 - Mis à jour le 01 octobre 2018 à 16h37



« Allison et Honjo ont montré comment différentes stratégies d'inhibition des freins du système immunitaire pouvaient être utilisées dans le traitement du cancer. »

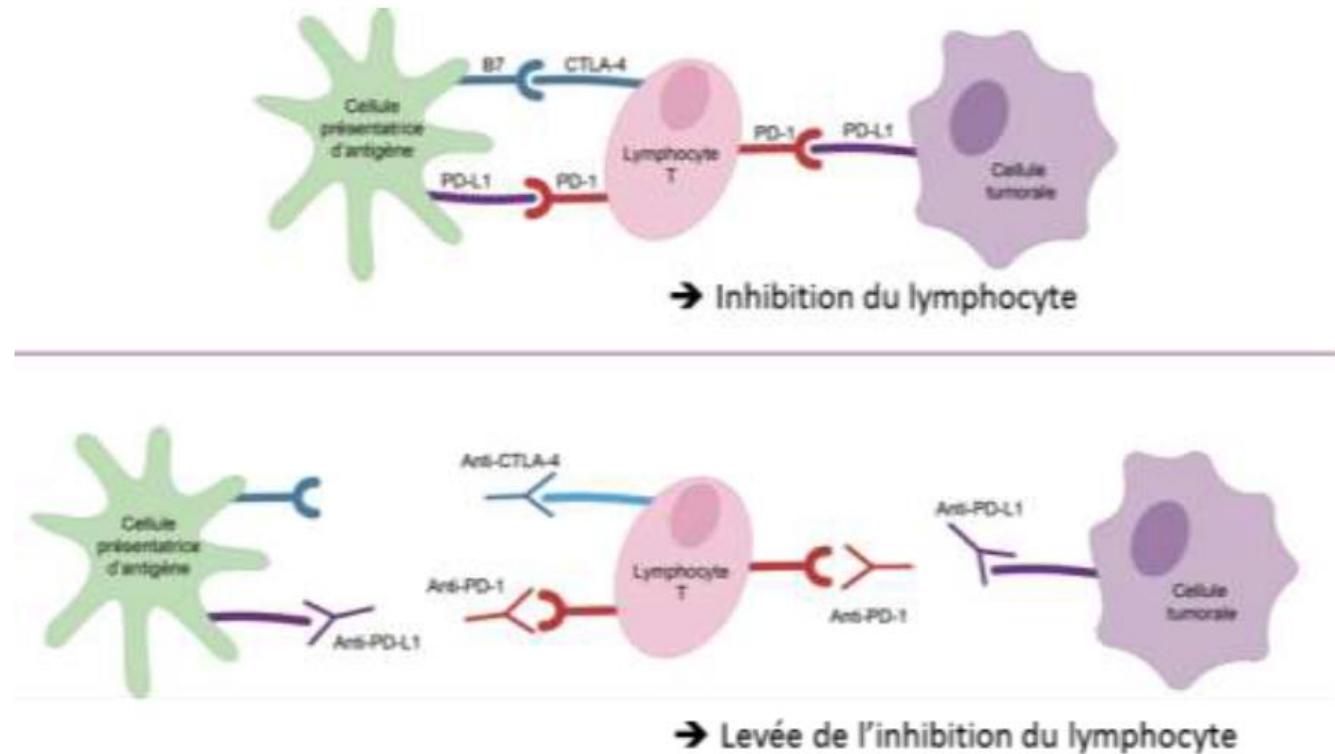
Comment ça fonctionne?

- Mécanisme d'échappement tumoral
- Utiliser le système immunitaire du patient pour traiter le cancer
- 2 principes essentiels:
 - Lever le frein immunitaire
 - Stimuler la réponse immunitaire

Comment ça fonctionne?

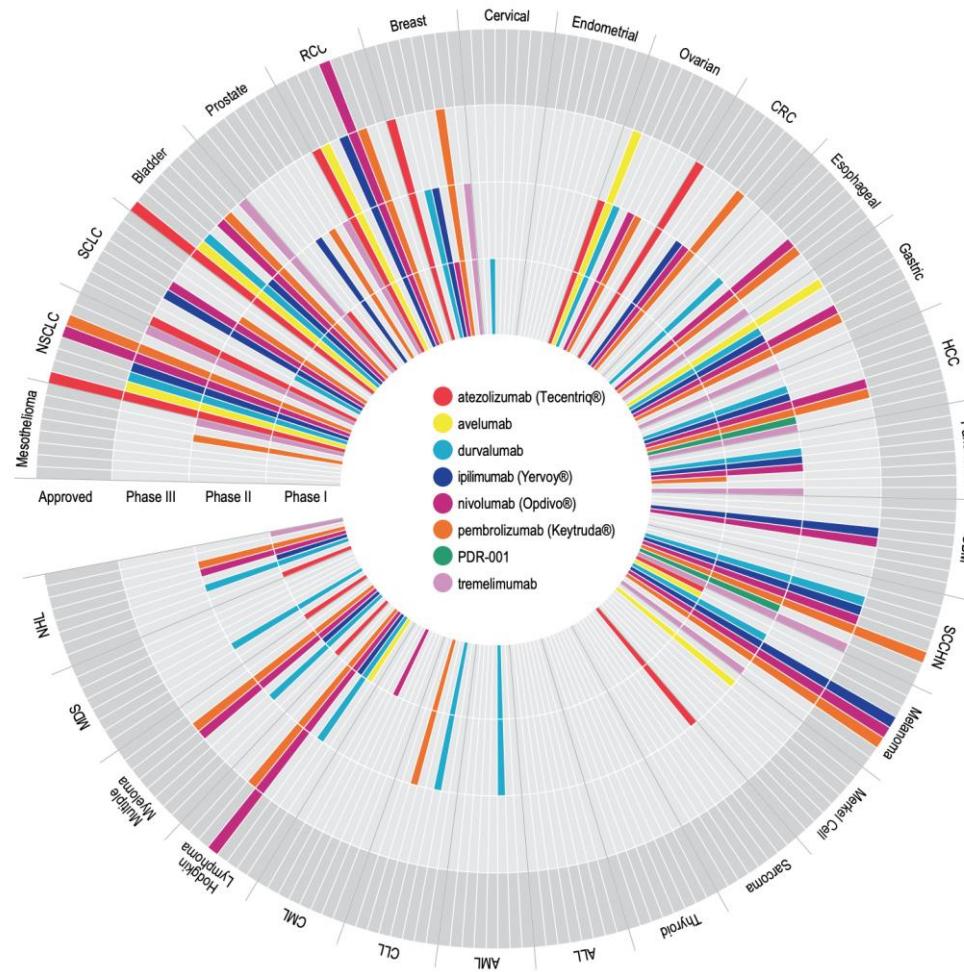
Figure 3. Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4

- **Anti-CTLA-4 :**
ipilimumab (2011)
- **Anti-PD1 :**
pembrolizumab et
nivolumab (2014)
- **Anti-PDL1 :**
atézolizumab (2017)
durvalumab



Source : INCa.

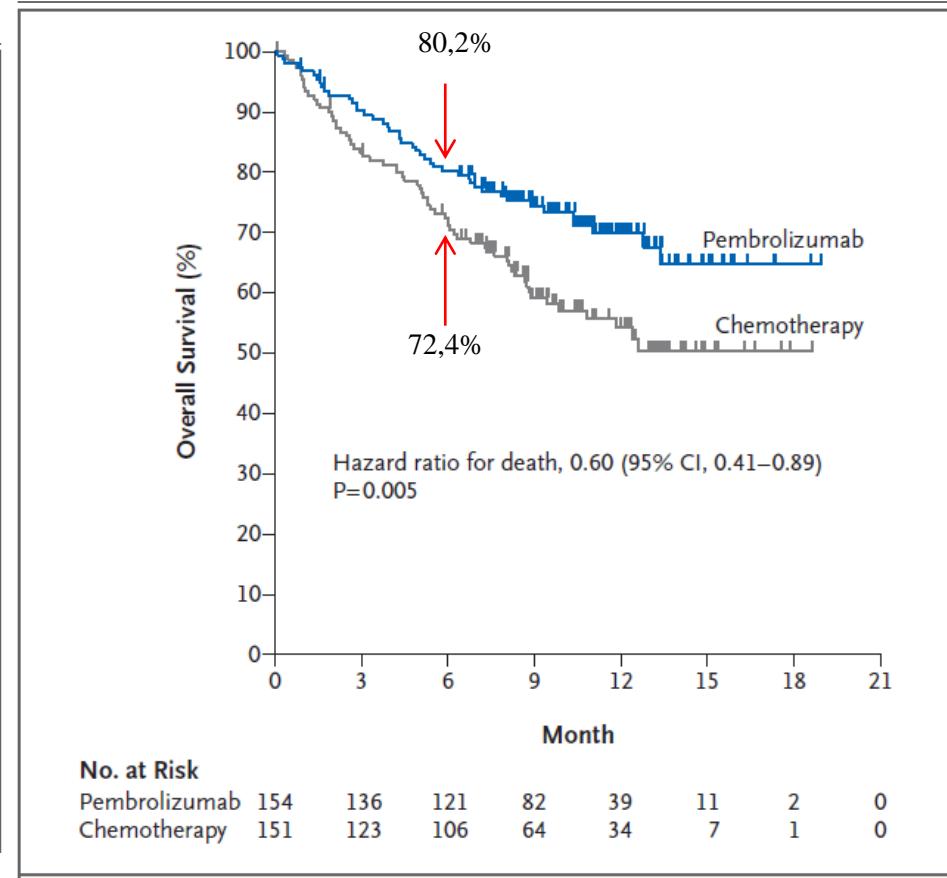
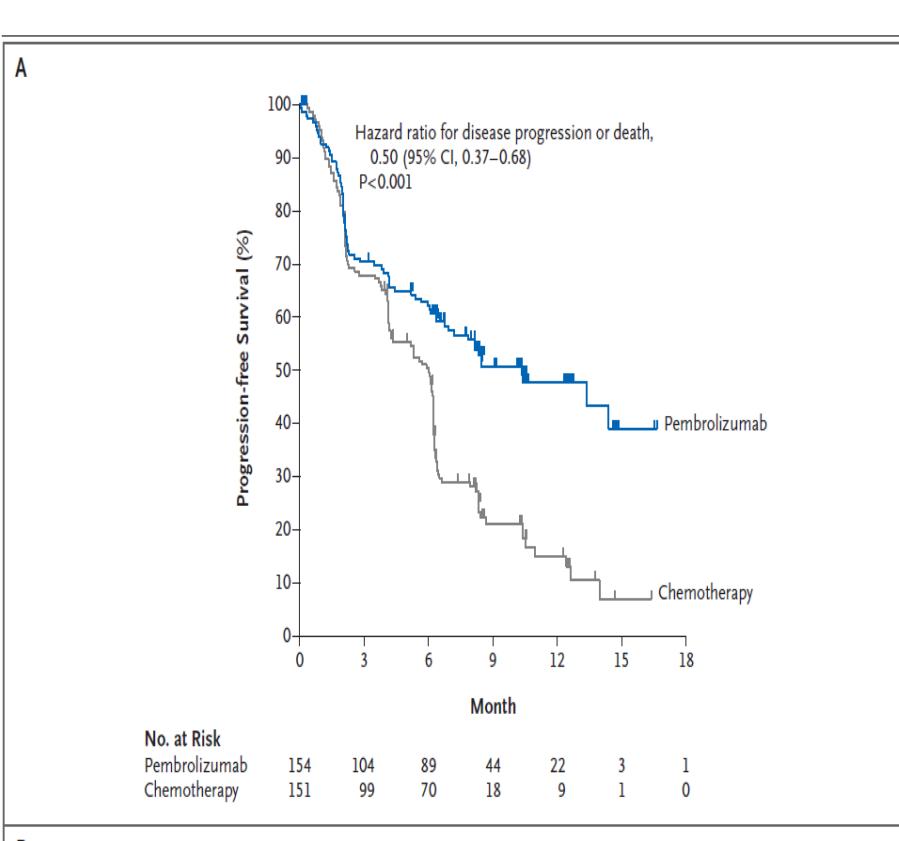
Indications



J Mazieres, 2017, GOLF

Pratique clinique

Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en 1^{ère} ligne CBNPC, PDL1>50%)



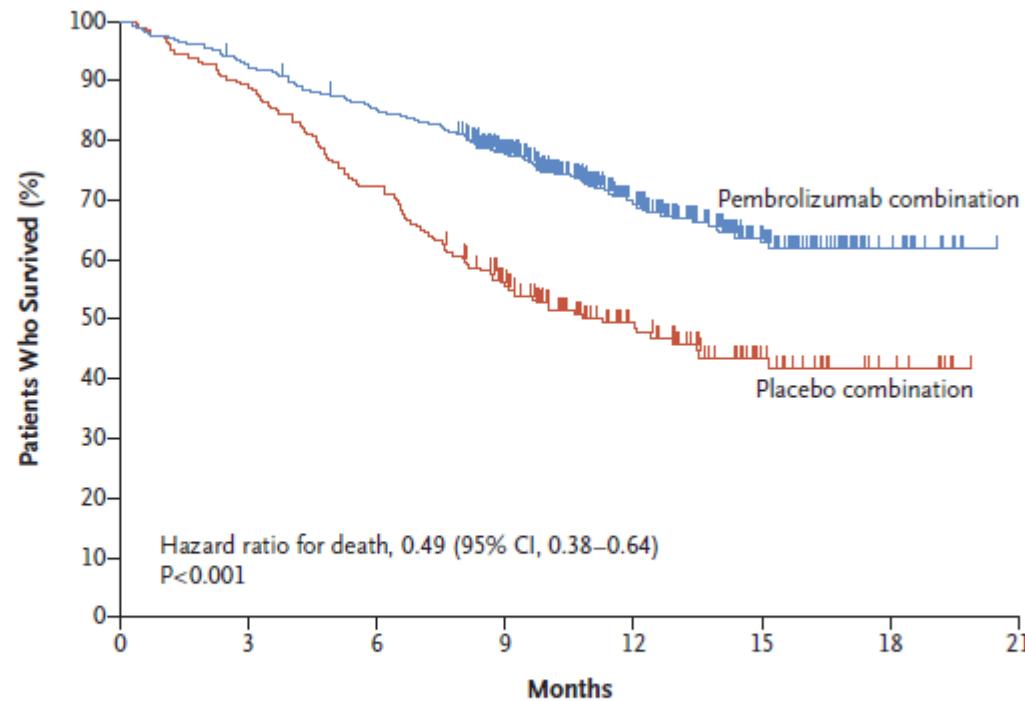
Survie médiane sans progression: 10,3 mois vs 6 mois (p<0,001)

Reck M et al, NEJM 2016

Pratique clinique

Essai KEYNOTE 189 (pembrolizumab-chimio vs chimiothérapie en 1^{ère} ligne CBNPC)

A Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab combination
Placebo combination

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 410 | 377 | 347 | 278 | 163 | 71 | 18 | 0 |
| 206 | 183 | 149 | 104 | 59 | 25 | 8 | 0 |

Effets secondaires

- Liés à la perfusion: réaction allergique peu fréquente
- Asthénie
- Liés à des effets immuns

Effets systémiques

« Effets indésirables reliés à l'immunité »

- Attaque par les LT activés d'auto-antigènes
- Début retardé par rapport aux effets classiques des chimiothérapies
- Durée peut être prolongée sans traitement

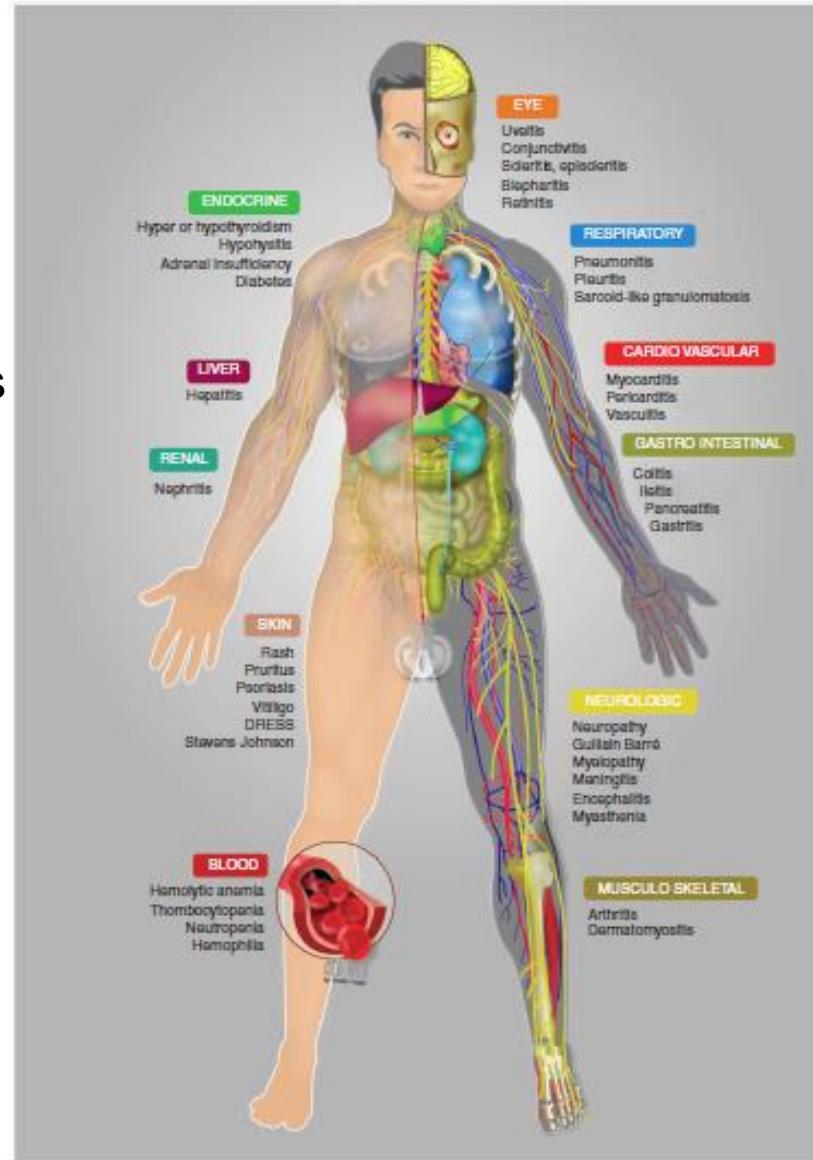


Figure 2. Spectrum of toxicity of immune checkpoint blockade agents.

Champiat S et al,
Annals of oncology 2016

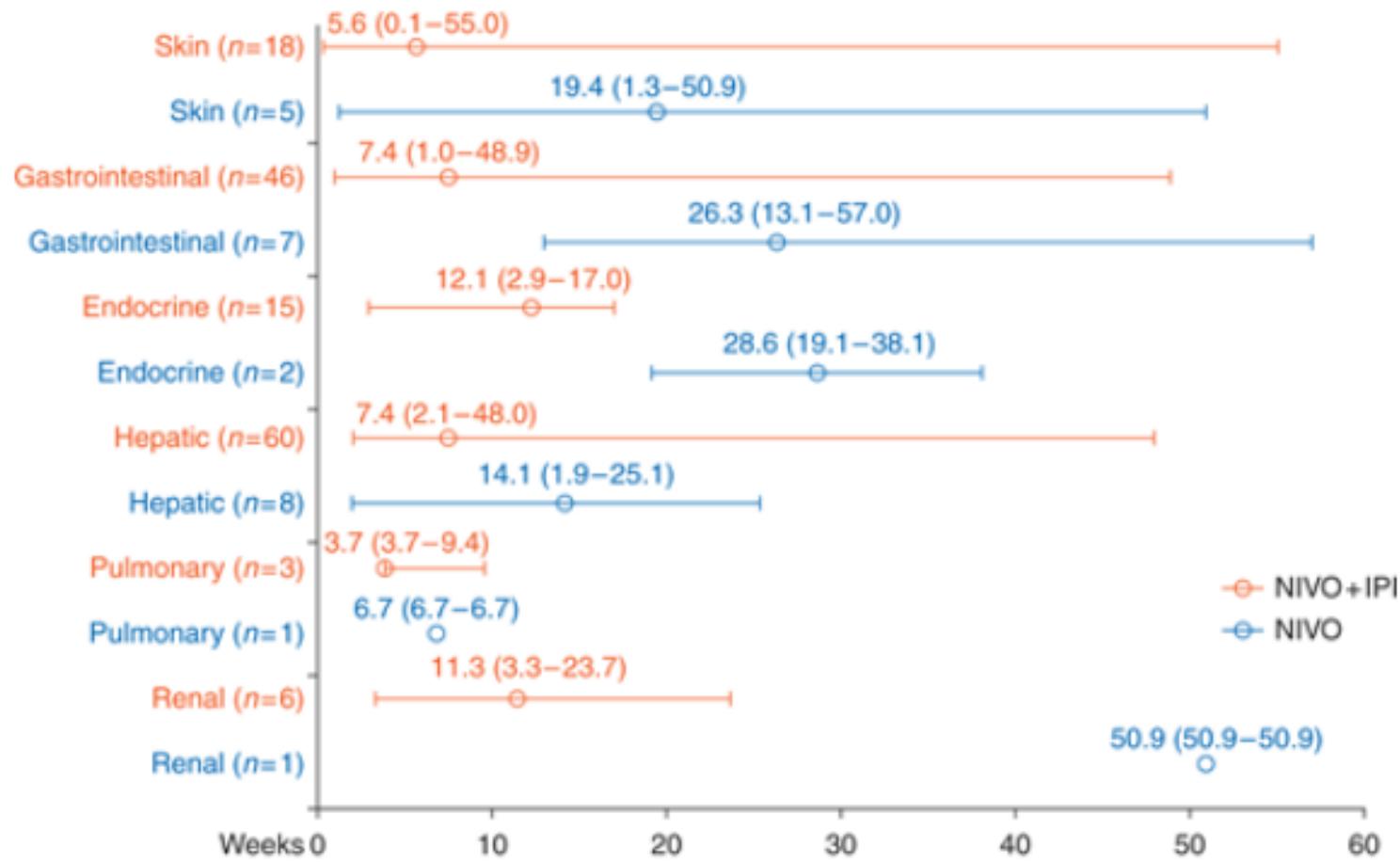
Incidence

| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|--|---|---|--|
|  | Pneumopathie interstitielle diffuse | De 1% à 5% | Peu décrit | 6,6% |
|  | Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale | De 37,4 à 41,9% | De 43,7 à 58,7%, Jusqu'à 71,3% | |
|  | Hypophysite Dysthyroidie Diabète type 1 Insuffisance surrénnalienne | Hypophysite : <1% Dysthyroidies: 6-18% | Hypophysite : 1-17% Dysthyroidies : 6% | Hypophysite : 8% Dysthyroidies : 22% |
|  | Diarrhées Entérocolites | 15% | 30% | 35 à 40% |
|  | Hépatite auto-immune | 5 à 10 % | <4% | 10 à 20% |
|  | Myocardite | 0,09% | Plusieurs cas rapportés | 0,027% |
|  | Arthralgies Polyarthrite | 5% | 5 à 10% | Jusqu'à 10% |
|  | Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse | 1% | 1% | Jusqu'à 6% |

Delaunay M et al, RMR 2018

Figure 1. Incidence globale des toxicités, tous grades de sévérité, induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires par organe.

Délai apparition



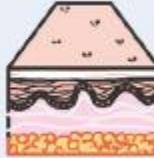
Circles represent medians; bars signify ranges

Combination ipilimumab + nivolumab:

Single agent nivolumab:

Larkin J et al, Eur J cancer 2015

Toxicité cutanée

| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|--|---|---|--|
|  | Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale | De 37,4 à 41,9% | De 43,7 à 58,7%, | Jusqu'à 71,3% |

- Effets indésirables les plus fréquents
- Exanthème maculo-papuleux prurigineux non spécifique
- Peu grave dans la majorité des cas
- Traitements: dermocortocoïdes, émollients, anti-histaminiques

Toxicité cutanée

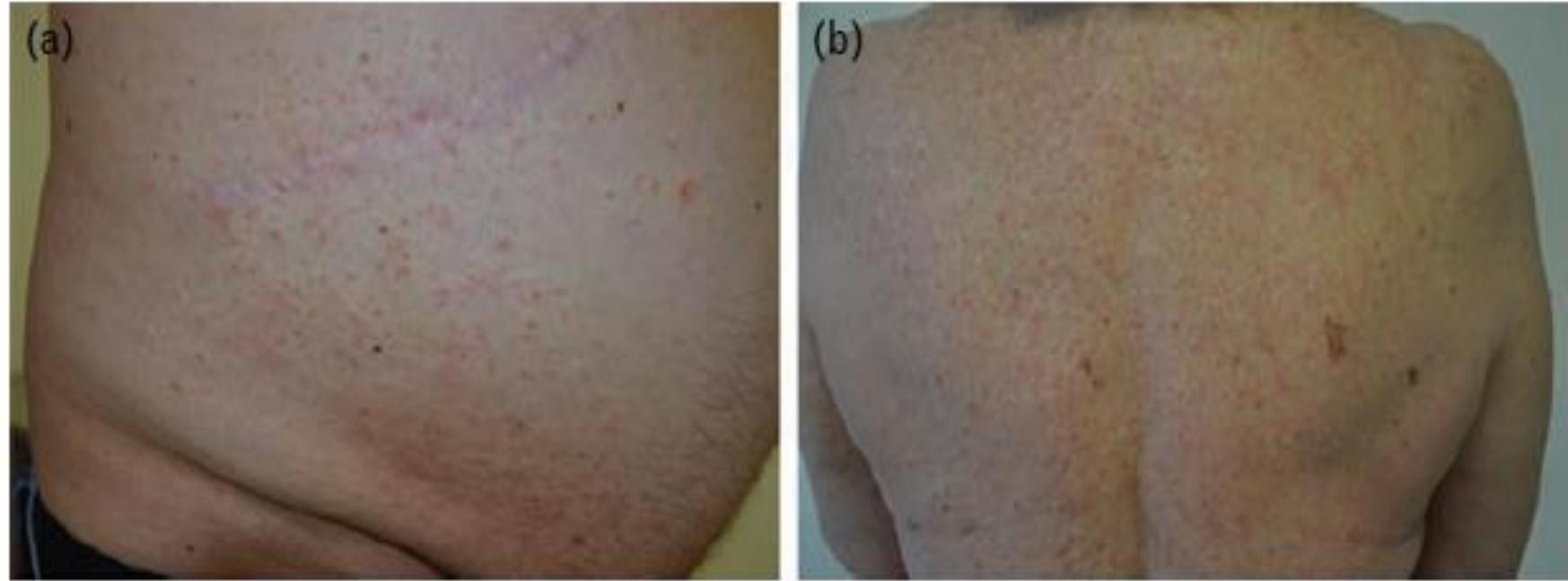


FIGURE 1. (a) Grade 1 and (b) grade 2 pruritic maculopapular rash (anti-PD-1 antibodies).

Sibaud V et al, Curr Opin Oncol 2016

Toxicité cutanée

A Acrofacial vitiligo



B Vitiligo on the arm and hand



Clinical Photographs of a Patient With Vitiligo Occurring During Pembrolizumab Treatment of Melanoma

A Vitiligo on scalp



A Vitiligo on scalp



Hua C et al, JAMA dermatol 2016

Patient with bullous pemphigoid secondary to anti-PD-1 antibody therapy with nivolumab. (A and B)

Jour G, J cutan pathol 2016

Toxicité cutanée

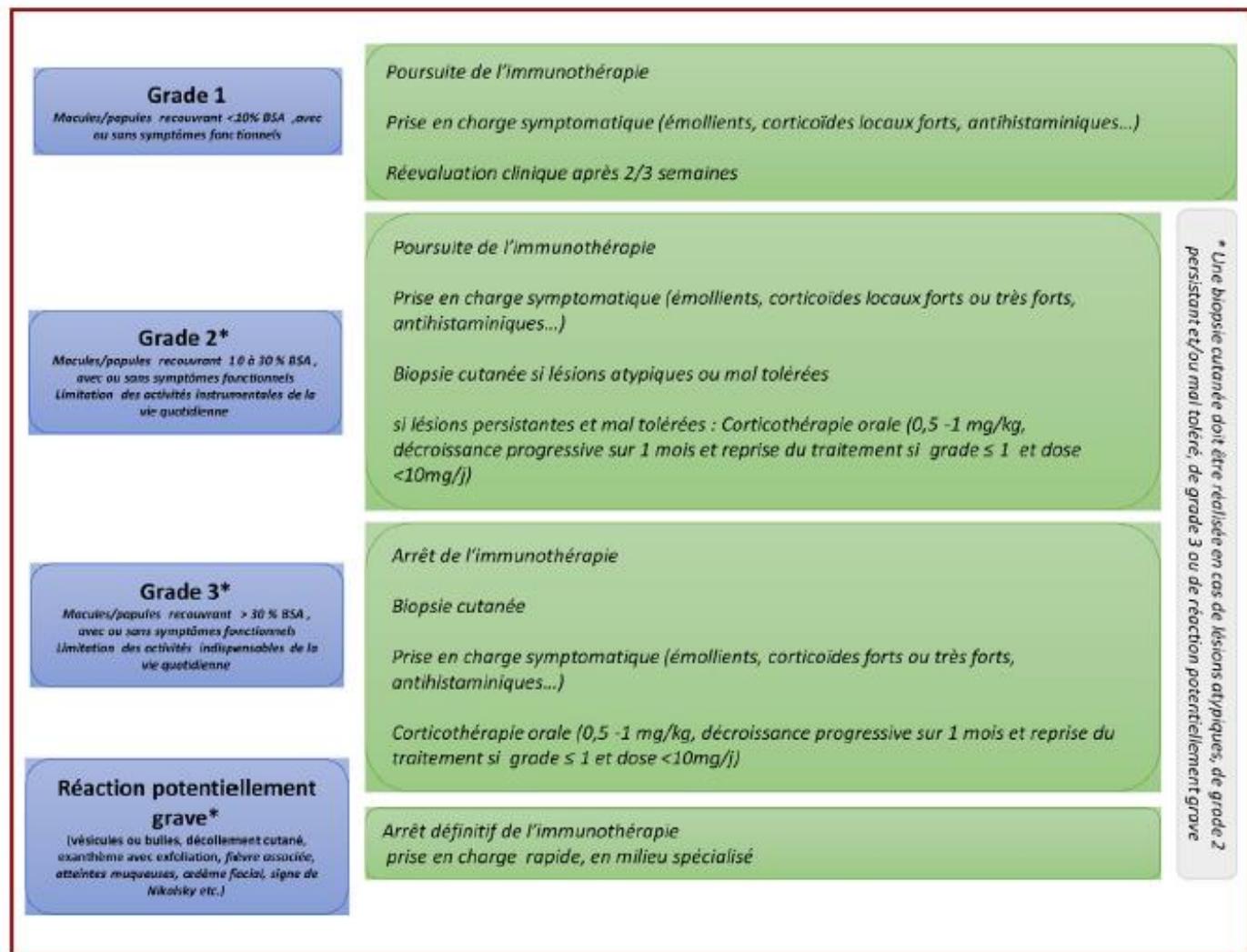
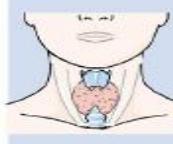


Figure 2. Prise en charge de la toxicité cutanée.

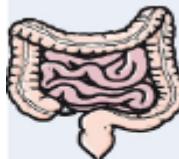
Delaunay M et al, RMR 2018

Toxicité endocrinienne

| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|---|---|---|--|
|  | Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne | Hypophysite : <1% Dysthyroidies: 6-18% | Hypophysite : 1-17% Dysthyroidies : 6% | Hypophysite : 8% Dysthyroidies : 22% |

- Dysthyroïdie (hyper ou hypo-thyroïdie)
- Hypophysite
- Diabète type 1
- Insuffisance surrénalienne
- Dosages hormonaux systématiques
- Traitement hormonal substitutif
- Poursuite du traitement possible

Toxicité digestive/hépatique

| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|---------------------------|---|---|--|
|  | Diarrées Entérocolites | 15% | 30% | 35 à 40% |
|  | Hépatite auto-immune | 5 à 10 % | <4% | 10 à 20% |

- Symptômes: diarrhée, douleur abdominale
- Colite: certaines caractéristiques de maladie de Crohn
- Eliminer diagnostic différentiel (infectieux, métastase...)
- Recto-sigmoïdoscopie avec biopsies, biopsie hépatique
- TDM abdominal pour évaluer l'étendu
- Traitement: corticoïdes voire autre immunosupresseurs

Toxicité pulmonaire

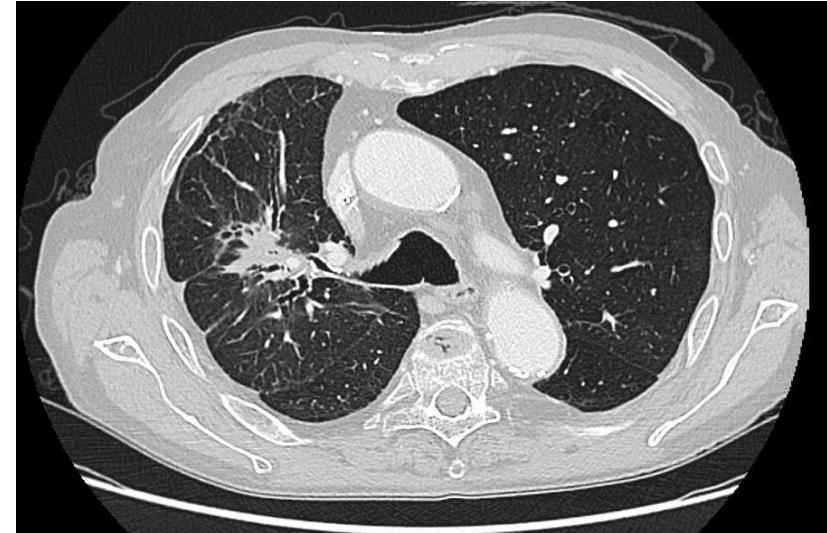
| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|-------------------------------------|---|---|--|
|  | Pneumopathie interstitielle diffuse | De 1% à 5% | Peu décrit | 6,6% |

- **Présentation clinique:** dyspnée, toux, fièvre
- **Présentation radiologique:** condensations, verre dépoli
- **Anatomopathologie:** lymphocytose, mécanisme d'hypersensibilité
- **Diagnostic:** éliminer diagnostic différentiel, association symptômes, lésions scanographiques et LBA compatibles

Evolution après l'arrêt de l'immunothérapie et CTC

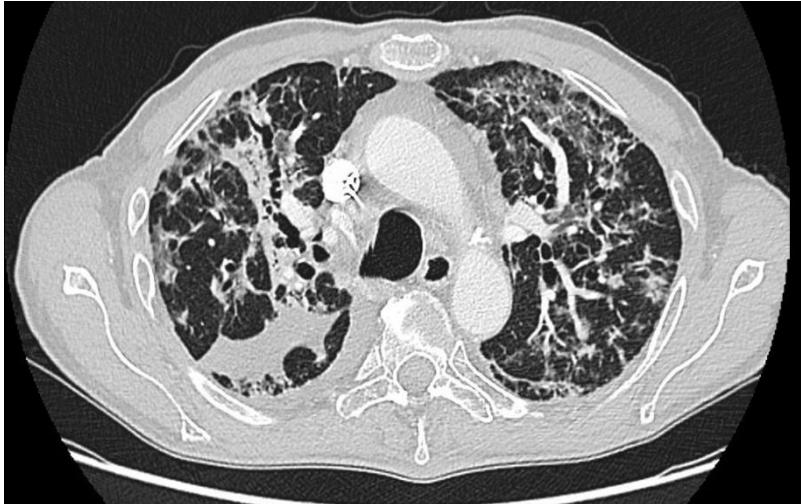


Juillet 2018



Condensation

Janvier 2019



Juillet 2018



Octobre 2018

Verre dépoli, condensations, éléments fibrosants

Instituts
thématisques

Inserm

CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

UNIVERSITÉ DE NANTES

Toxicité pulmonaire

| Grade de sévérité (CTCAE 4:0) Trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire. | Grade 1 Asymptomatique; Image radiologique isolée. | Grade 2 Symptomatique; nécessitant un traitement médical; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Grade 3 Symptômes sévères; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne; Oxygénothérapie requise | Grade 4 Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence |
|--|--|--|--|---|
| Interruption de l'immunothérapie | | | | |
| Corticoïdes | À discuter à faible dose | Faible dose (0,5 à 1mg/Kg) | Forte dose (2 à 4 mg/kg) | Forte dose (4mg/kg ou bolus IV) |
| Reprise de l'immunothérapie après résolution de l'épisode | Non applicable | | | |
| Contrôle TDM à 3 semaines | | | | |

Figure 6. Prise en charge suggérée en fonction du grade de sévérité de la PID.

Delaunay M et al, RMR 2018

Effets systémiques

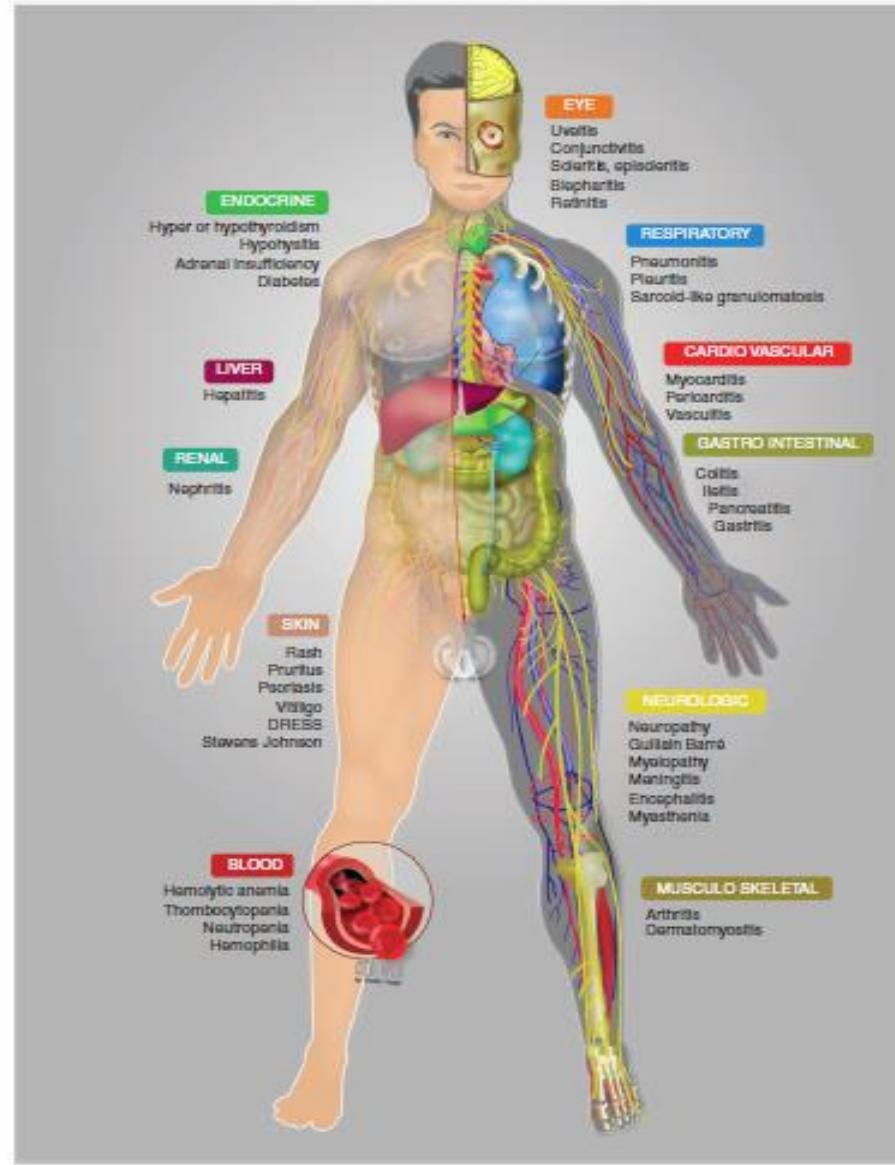


Figure 2. Spectrum of toxicity of immune checkpoint blockade agents.

Champiat S et al, Annals of oncology 2016

Toxicités fatales

C Cases and fatality rates

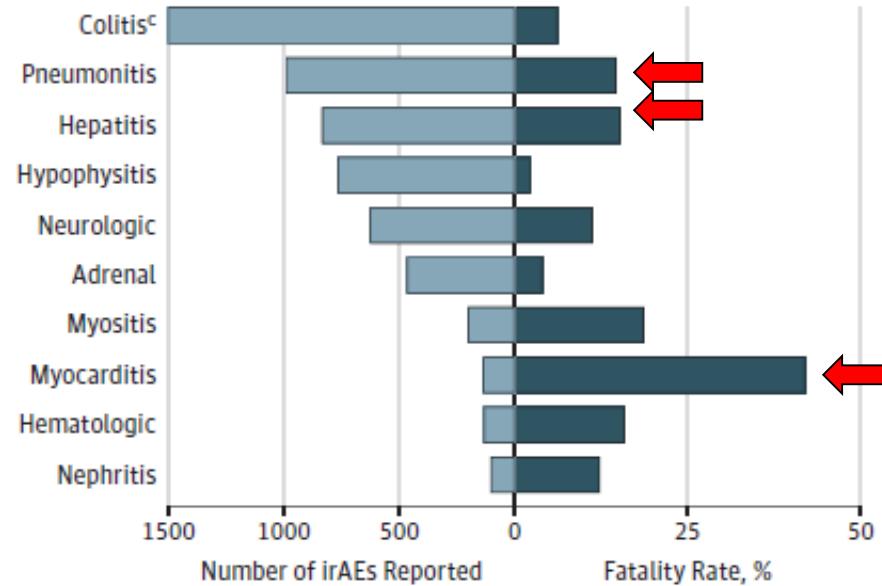
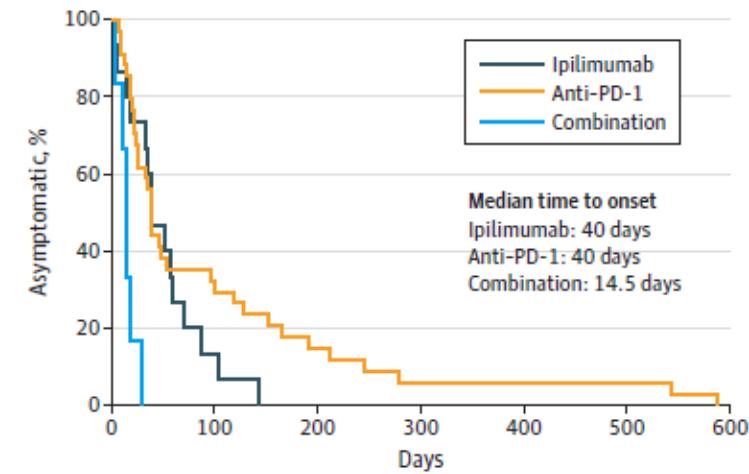


Figure 2. Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen



| No. at risk | Ipilimumab | Anti-PD-1 | Combination | Ipilimumab | Anti-PD-1 | Combination |
|-------------|------------|-----------|-------------|------------|-----------|-------------|
| Initial | 15 | 34 | 6 | 15 | 34 | 6 |
| At Day 10 | 13 | 23 | 4 | 13 | 23 | 4 |
| At Day 20 | 11 | 18 | 2 | 11 | 18 | 2 |
| At Day 50 | 9 | 12 | 0 | 9 | 12 | 0 |
| At Day 100 | 7 | 8 | 0 | 7 | 8 | 0 |
| At Day 200 | 5 | 5 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| At Day 300 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| At Day 400 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| At Day 500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| At Day 600 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Anti-PD-1 indicates anti-programmed death-1.

- Vigilize: 613 cas fatals de 2009 à janvier 2018
- Revue rétrospective: 0,6% (3545 patients) cas fatals

Wang DY et al, JAMA oncology 2018

Conclusion

- Immunothérapie: véritable révolution en cancérologie
- Population de patients longs répondeurs
- Nouvelles toxicités qui touchent de nombreux organes

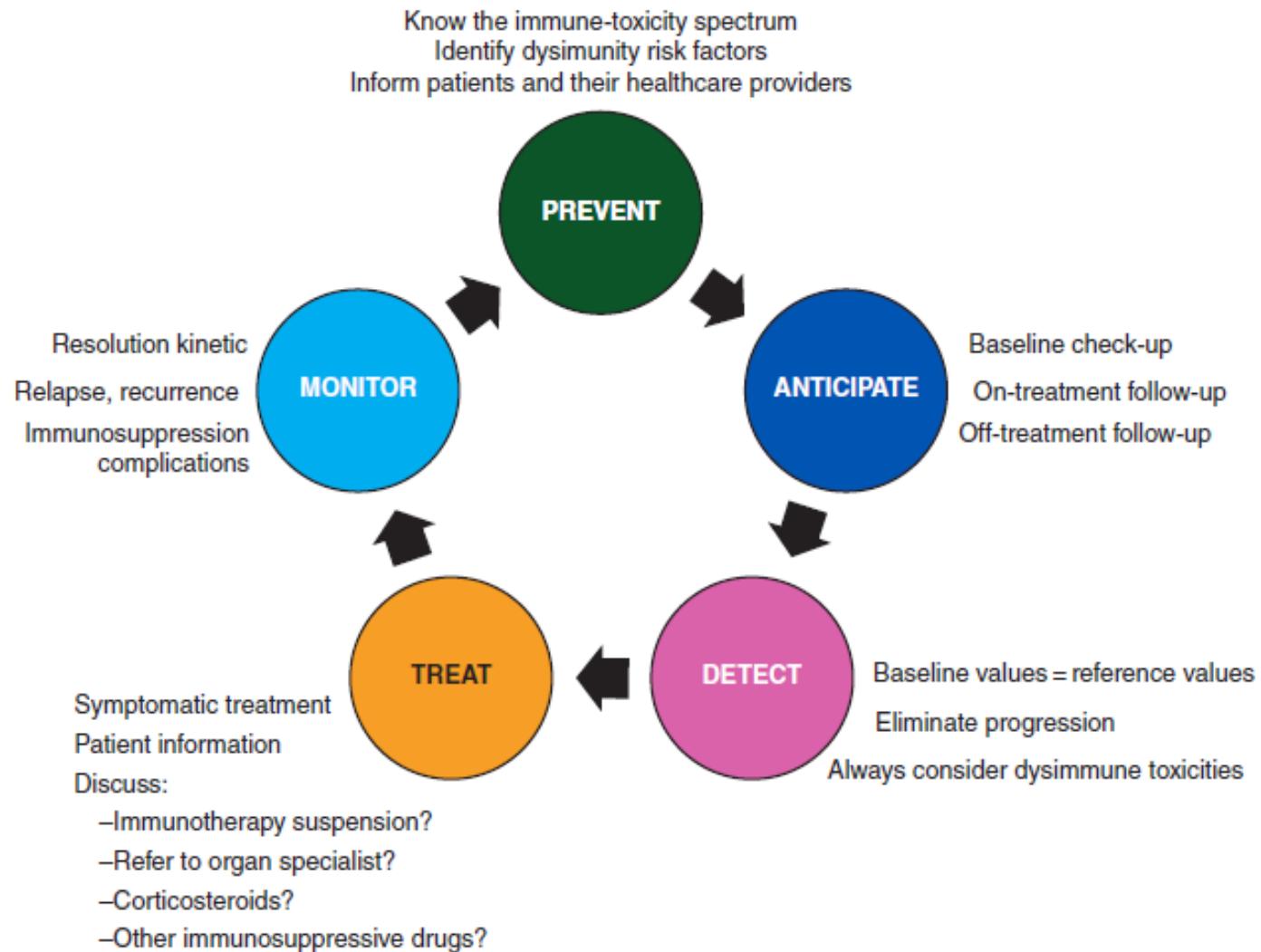


Figure 1. The five pillars of immunotherapy toxicity management.