



Immunothérapie

Mythes et réalités en pratique quotidienne

Immunothérapie

Mythes et réalités en pratique quotidienne

1. Principes de l'immunothérapie & Principales indications
2. Toxicités et gestion des effets secondaires
3. Interactions médicamenteuses
4. Conclusion / Questions

Introduction

« Nouvelle » approche thérapeutique dans le traitement du cancer

Utiliser les défenses immunitaires du patient pour détruire les cellules cancéreuses

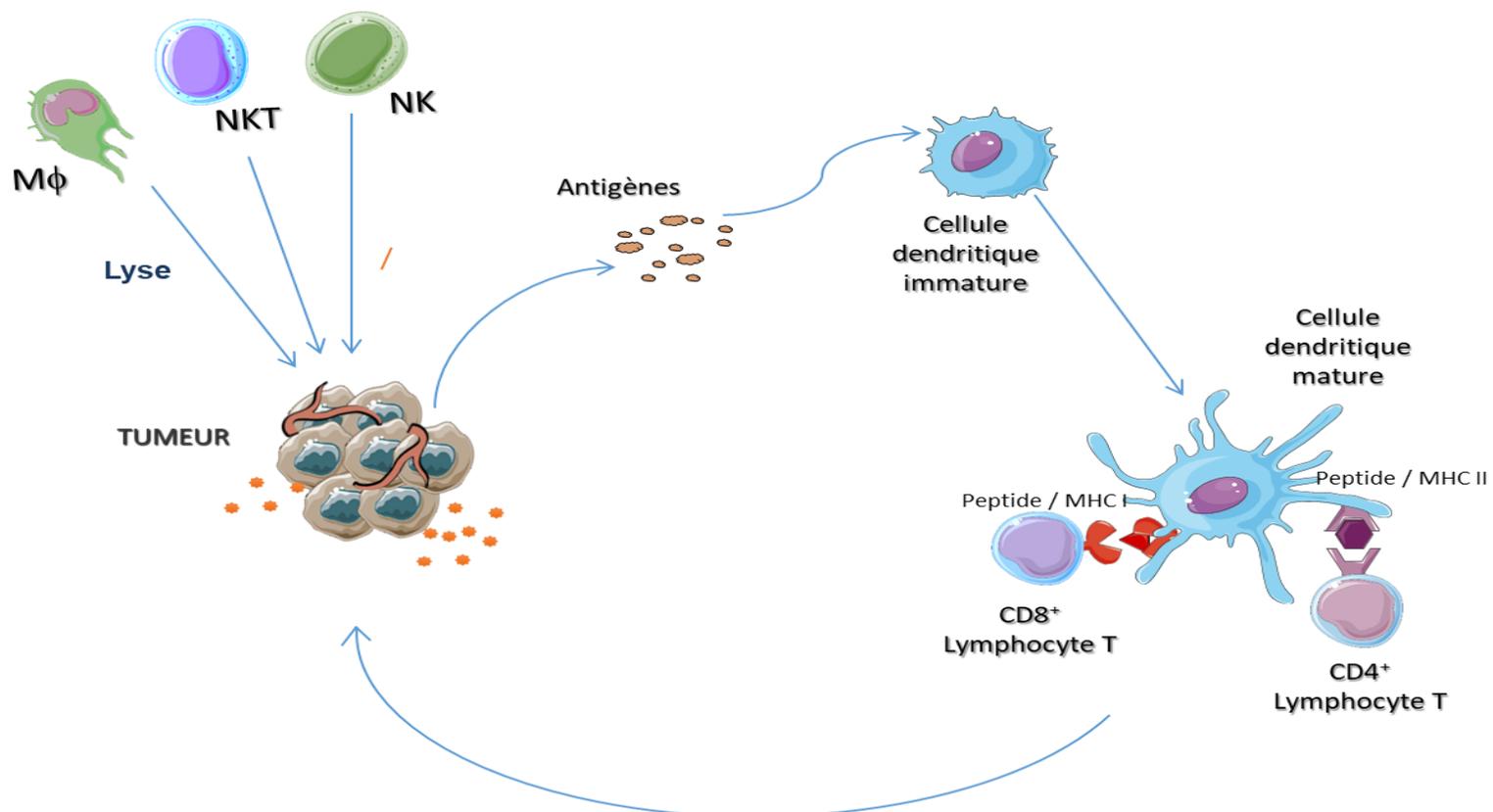
Principes de l'immunothérapie

Principales indications

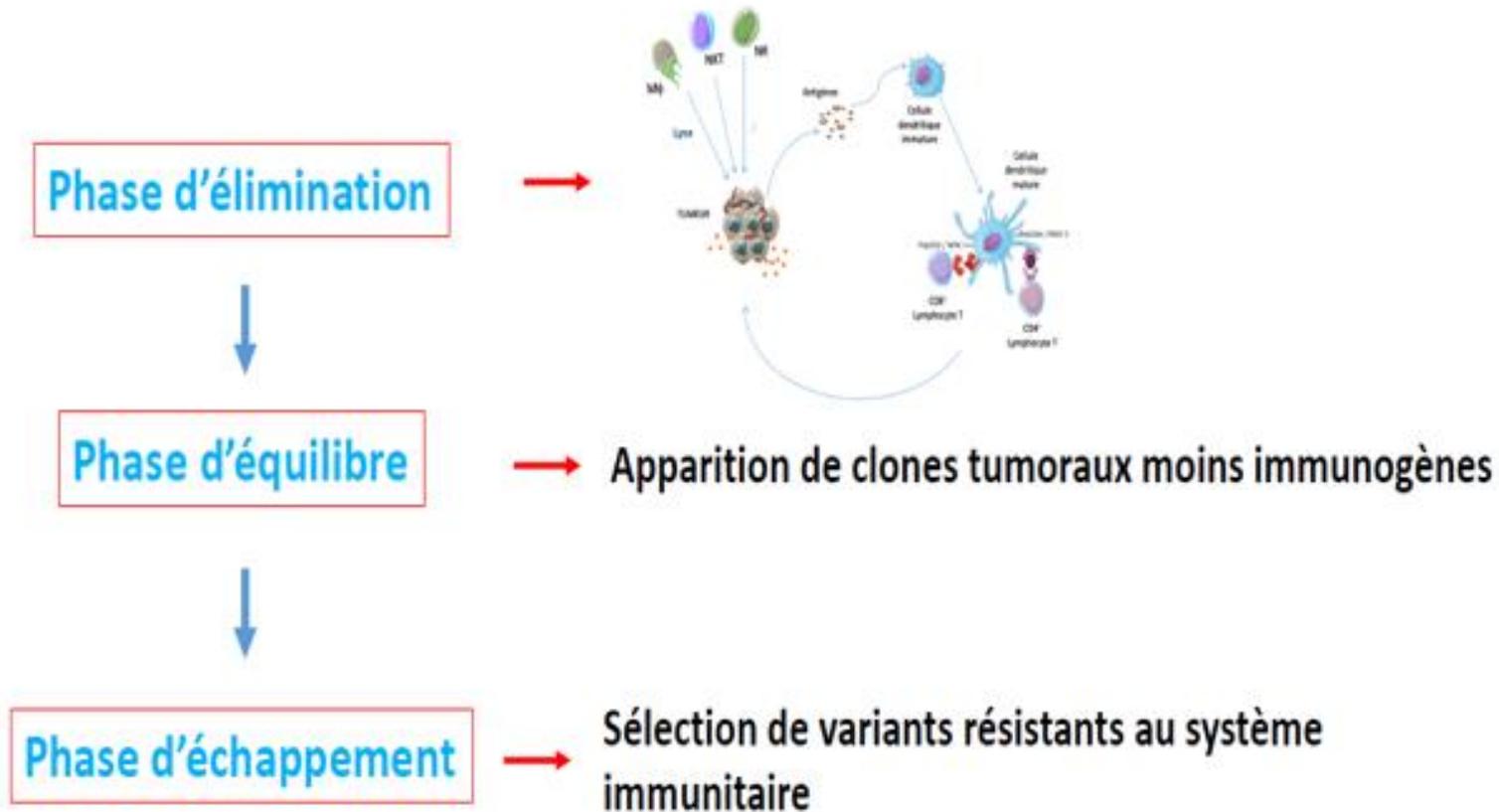
Deux types de réponse immunitaire :

Réponse immunitaire innée

Réponse immunitaire adaptative



Evolution de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales



A. Chimiothérapie

- action directe sur les cellules cancéreuses en les détruisant ou en bloquant leur réplication cellulaire

B. Thérapies ciblées

- action directe sur les cellules cancéreuses par blocage ciblé des voies impliquées dans les mécanismes de la prolifération tumorale

C. Immunothérapie :

- **action sur le système immunitaire pour stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules tumorales.**

Objectif : rétablir une réponse immunitaire adaptée contre les cellules tumorales

Différents mécanismes d'action :

- Vaccin thérapeutique : stimuler et diriger le système immunitaire d'un patient spécifiquement contre les cellules cancéreuses
- Le transfert adoptif de cellules : sélectionner ou créer des cellules immunitaires plus puissantes : CAR-T (lymphocytes T génétiquement modifiés) (Leucémie aigue)
- **Les inhibiteurs de points de contrôle : déverrouiller le système immunitaire +++**

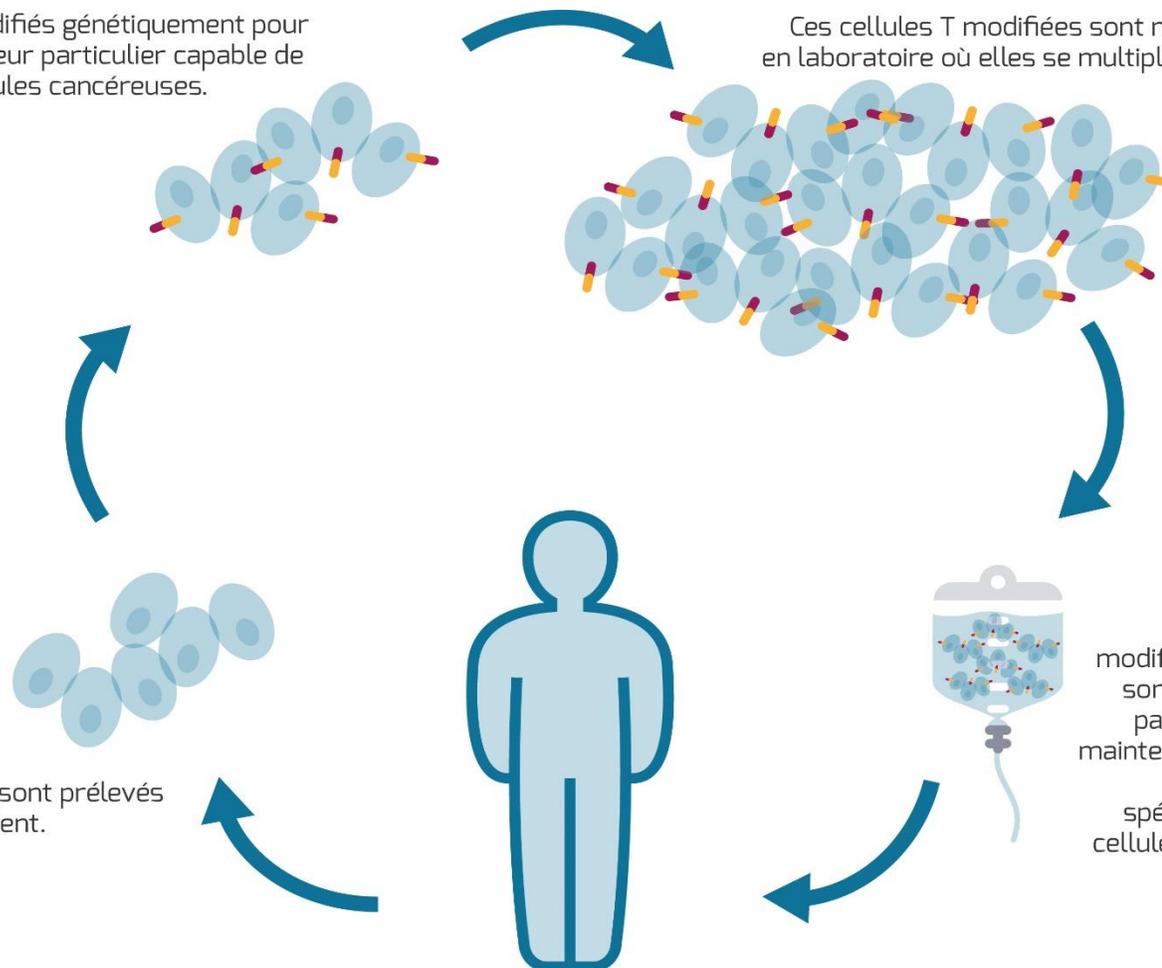
CAR T

Ils sont ensuite modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur particulier capable de reconnaître les cellules cancéreuses.

Ces cellules T modifiées sont mises en culture en laboratoire où elles se multiplient par million.

Ces cellules modifiées, les CAR-T, sont reinjectées au patient. Elles sont maintenant en mesure d'attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient.

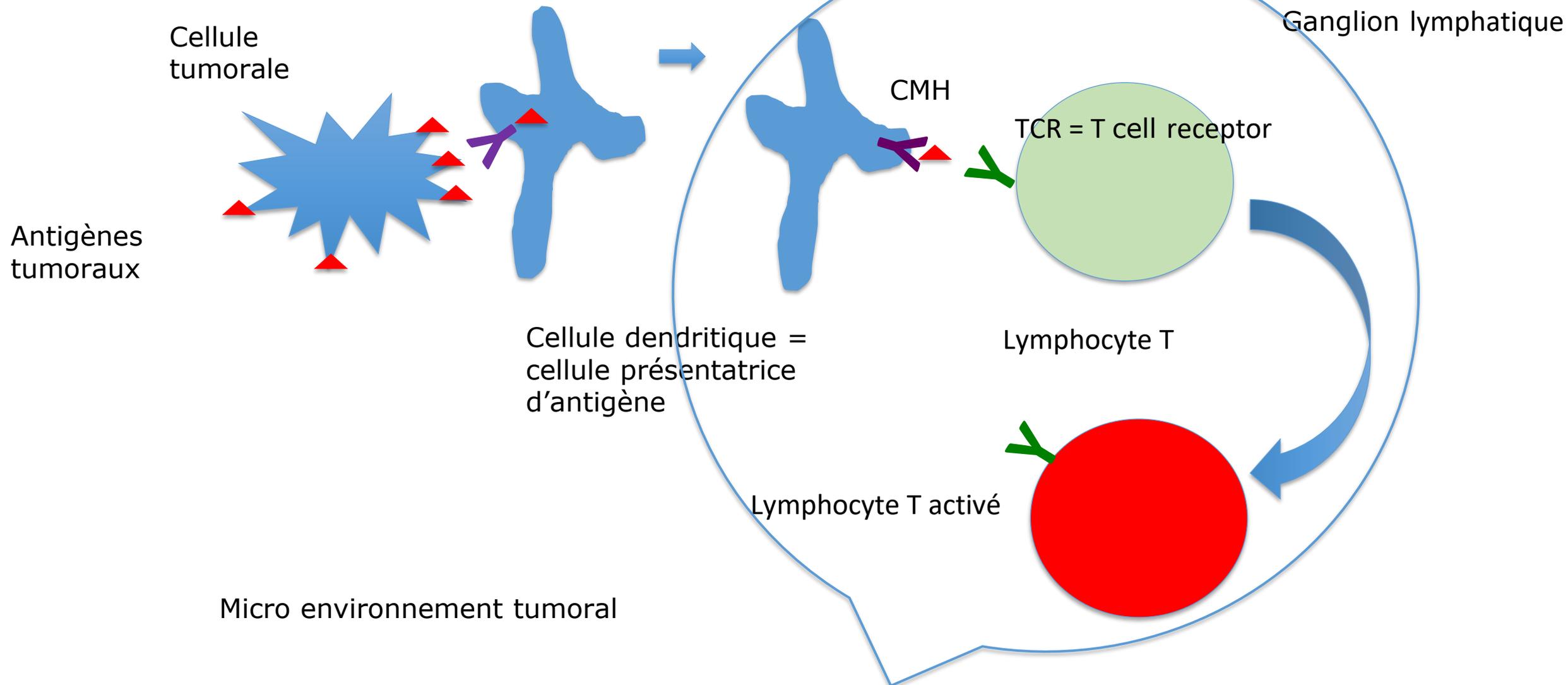


Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (checkpoints immunologiques)

Objectif : rétablir une réponse immunitaire adaptée contre les cellules tumorales

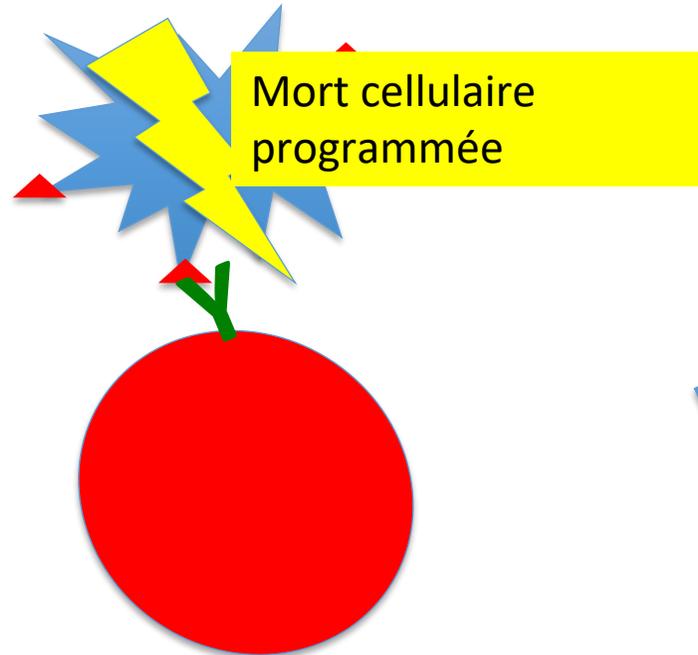
- **Comment ça marche ?**

PHASE ACTIVATRICE



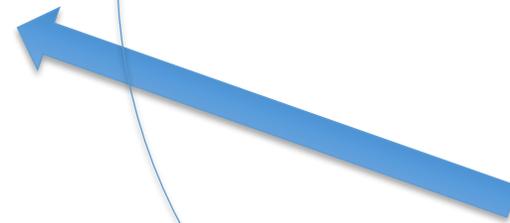
PHASE EFFECTRICE

Cellule
tumorale

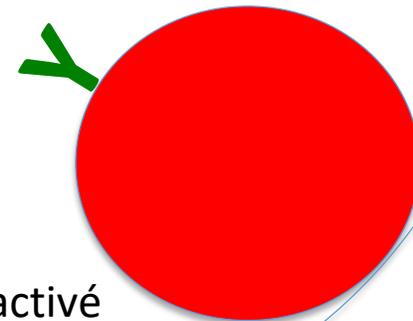


Micro environnement tumoral

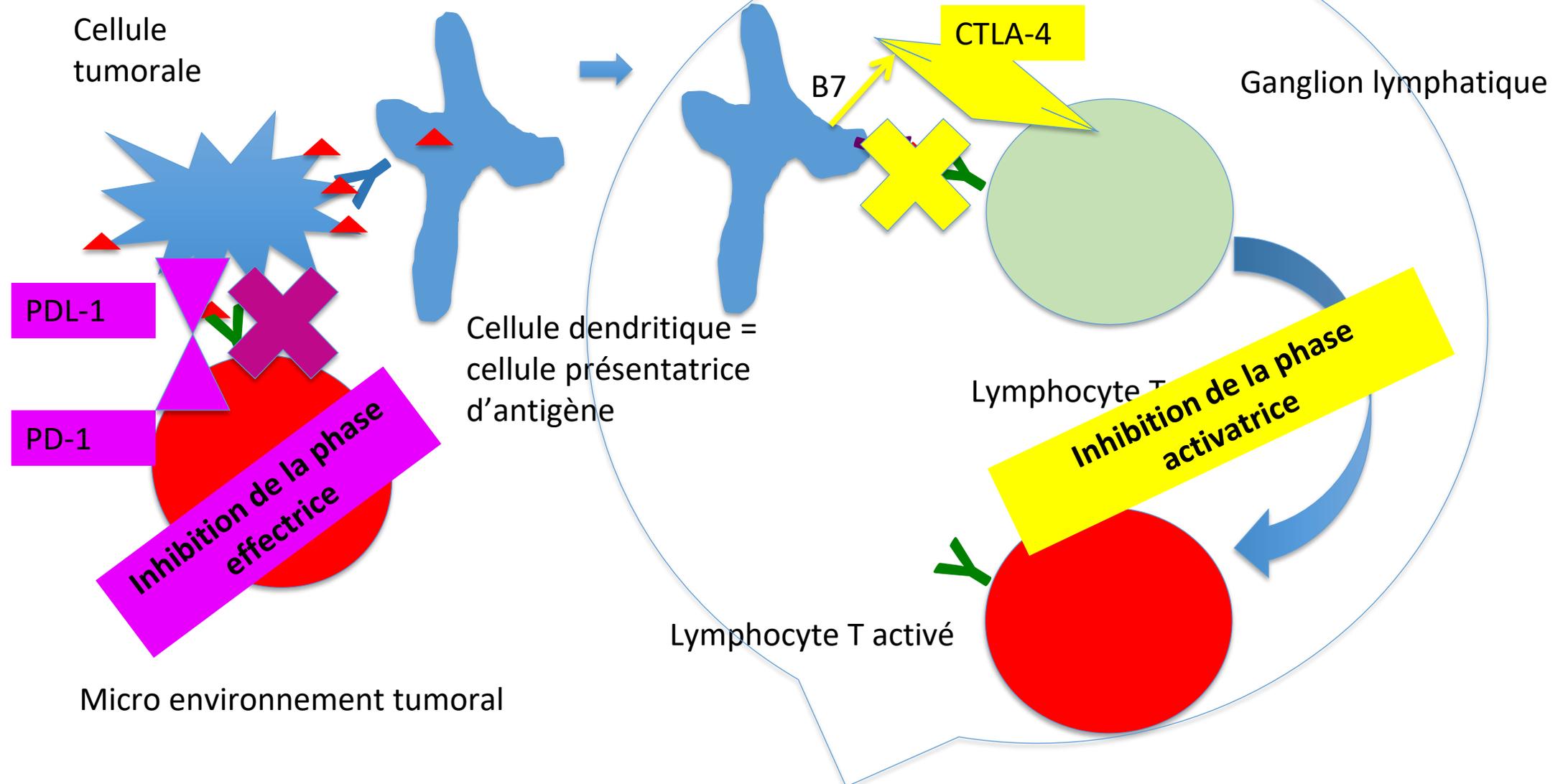
Ganglion lymphatique



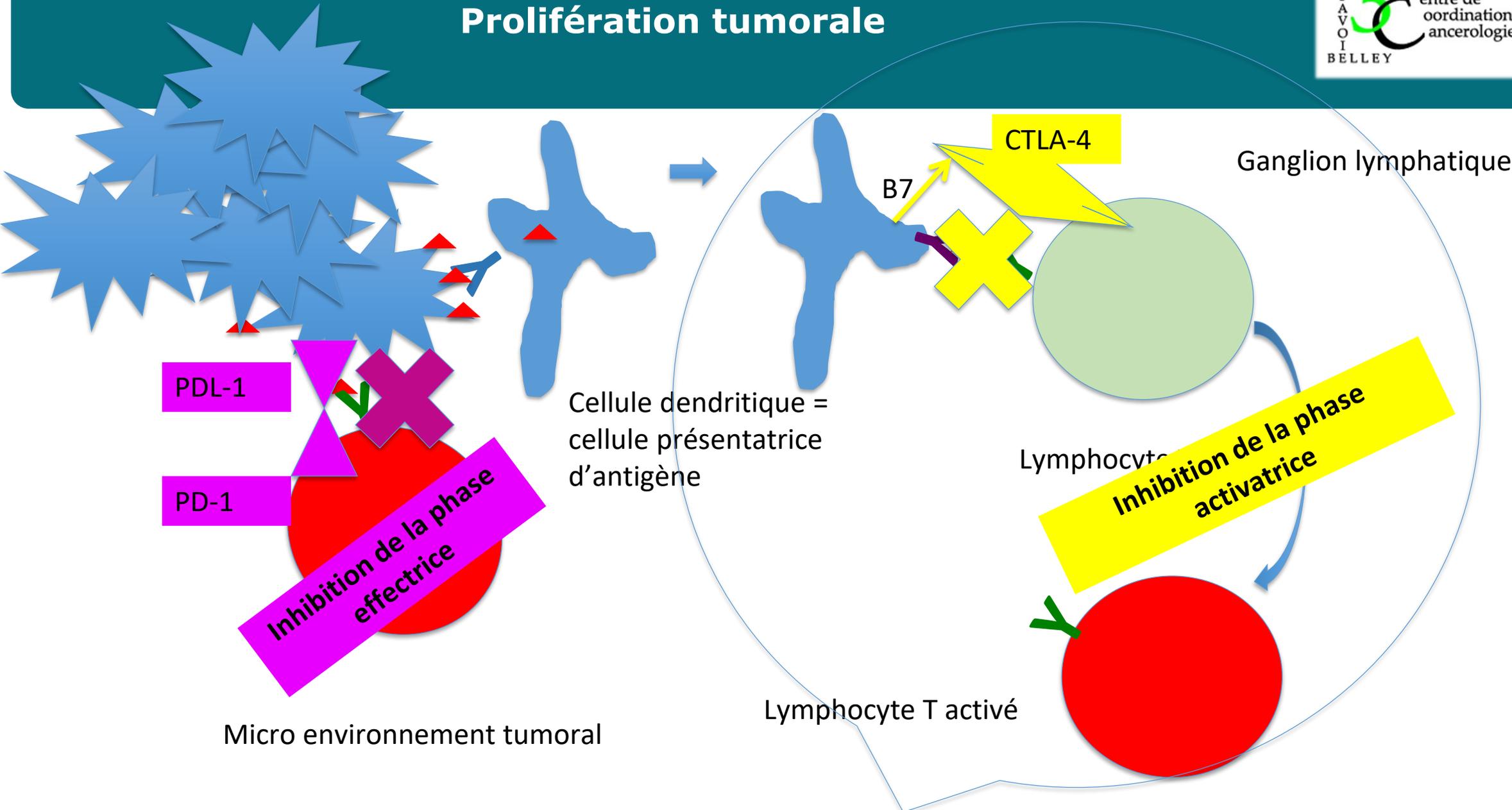
Lymphocyte T activé



REGULATION



Prolifération tumorale

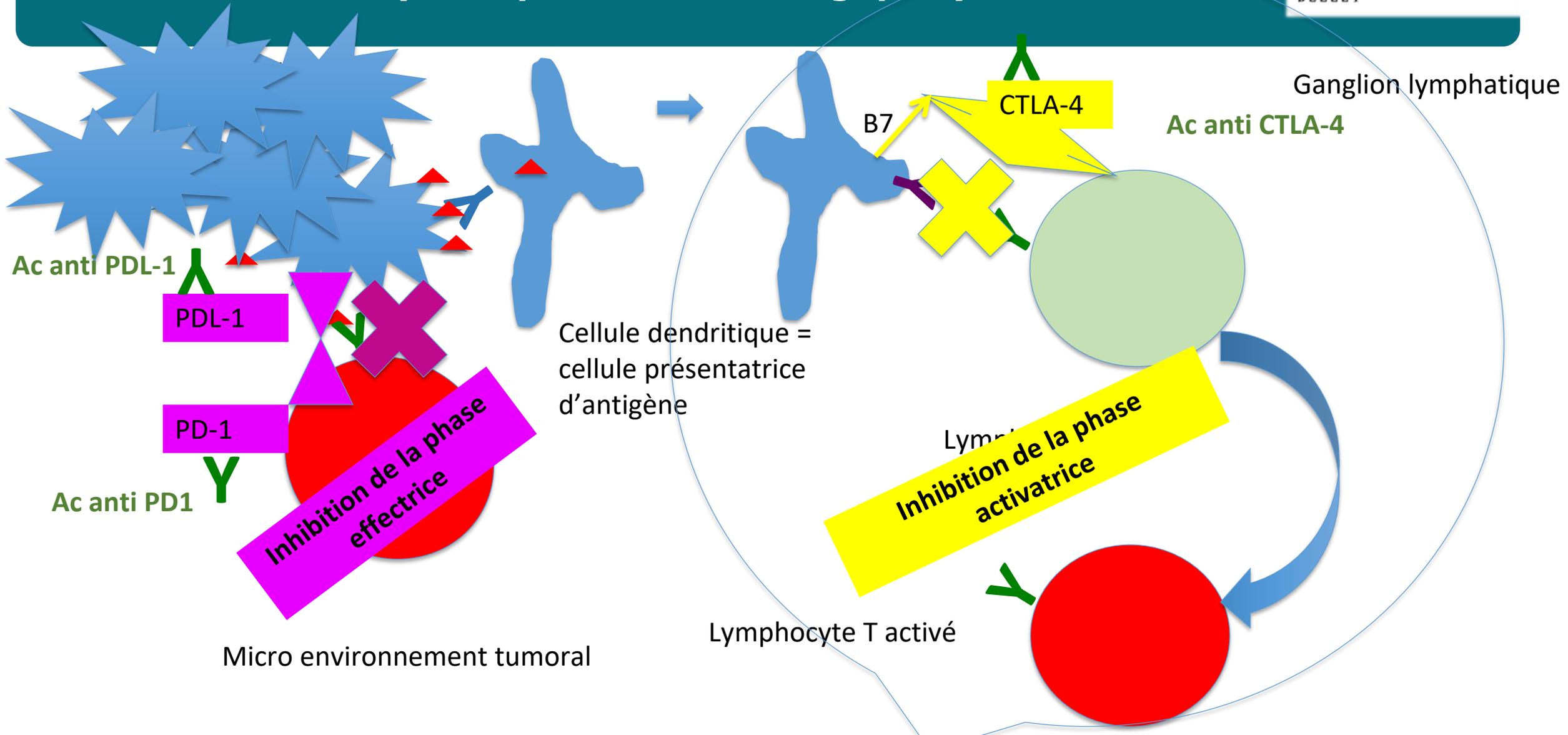


Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (checkpoints immunologiques)

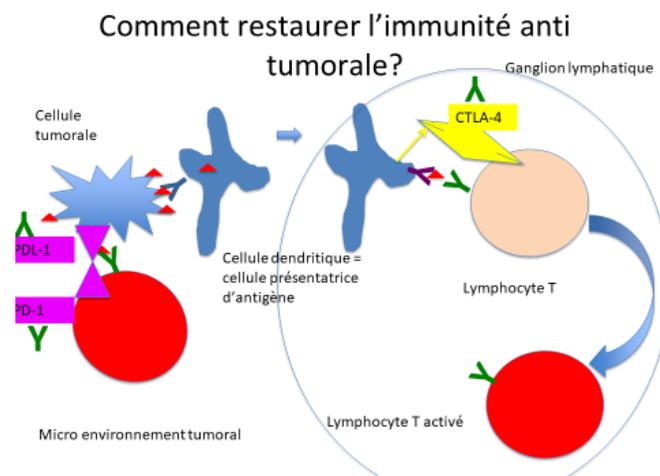
Objectif : rétablir une réponse immunitaire adaptée contre les cellules tumorales

- **anticorps monoclonaux**
- **dirigés contre des points de contrôle immunitaires situés au niveau des lymphocytes T et les cellules tumorales :**
 - anti CTLA-4;
 - anti PD1;
 - anti PDL1

Inhibition des points de contrôle immunitaires (checkpoints immunologiques)



Inhibiteurs des checkpoint immunitaires (ICI ou IO)



cible	DCI	AMM et remboursement* en France en 2023	Accès précoce
CTLA-4	Tremelimumab		
	Ipilimumab (en association avec nivolumab)	Mélanome , rein, mésothéliome	
PD-1	Nivolumab	Mélanome , Poumon NPC , rein , Hodgkin, ORL, Estomac, oesophage	urothélial, colorectal MSI
	Pembrolizumab	Mélanome, rein, poumon NPC, urothelial,	sein triple négatif, colon MSI, œsophage, endomètre , col
PDL-1	Durvalumab	CPC	Voies biliaires
	Atezolizumab	Poumon , CHC	
	Avelumab	Urothélial, carcinome de Merkel	

* Sous conditions

Immunothérapie en association

Rationnel = Rendre une tumeur « froide » (faiblement immunogène) plus immuno-sensible avec association immunothérapie + :

- **Autre immunothérapie (combinaison)**
- **Thérapie ciblée**
- **Chimiothérapie**
- **Radiothérapie**

Conclusions

Sujet d'actualité

- **Incontournable dans la prise en charge du cancer**
- **Explosion des indications en monothérapie ou en association en 2022**
- **Peu de résultats dans certains cancers (pancréas, tumeur cérébrale)**
- **Environ 20 % des patients sont répondeurs**

Réponse parfois impressionnante et prolongée

Changement des pratiques

Toxicités et gestions des effets secondaire de l'immunothérapie

Objectifs :

**Reconnaître les effets secondaires de
l'immunothérapie**

Savoir prendre en charge ces effets indésirables

Un profil de toxicité spécifique

Chimiothérapie	Thérapies ciblées	Immunothérapie
<ul style="list-style-type: none">-Nausées Vomissements-Alopécie-Neutropénie-Neutropénie fébrile-Mucite...	<ul style="list-style-type: none">-Rash cutané-Syndrome main pied-HTA-Protéinurie-Troubles lipidiques-Hypo ou hyperthyroïdie-Pneumopathie-...	<p>Manifestations immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none">- hépatique- pulmonaire- digestive (diarrhée)- endocriniennes thyroïde, surrénale hypophyse- neurologique (GB, myasthénie,...)- cutanées- ...

Effets secondaires de l'immunothérapie en oncologie

Tous les organes peuvent être atteints

Fréquents > 60 % des patients

(66,4 % à 86,8 % selon la molécule considérée)

Très différents des toxicités des cytotoxiques ou Thérapies ciblées

Large spectre de toxicités auto-immunes de sévérité variable :

Peau, colon, système endocrinien, foie et poumon ...

Effets secondaires graves ou léthaux :

Anticorps anti-CTLA-4 +++

Désordres neurologiques

Myocardite

Hypophysite

Anti-CTLA-4 : 1 % Anti-PD-(L)1 : rare
Combinaison : 8 %
DD : métastases, AVC,
carcinose leptoméningée
A prévoir : bilan des axes hypophysaires
+ IRM cérébrale
TTT : substitution hormonale

Pneumonie

Anti-CTLA-4 : < 1 % Anti-PD-(L)1 : 2,7 %
Combinaison : 10 %
DD : progression tumorale, infection
A prévoir : CT thorax, bronchoscopie
TTT : corticoïdes

Hépatite

Anti-CTLA-4 : 5-10 % Anti-PD-(L)1 : 5-10 %
Combinaison : 25-30 %
DD : infection (virus), toxique
(alcool, médicaments, herbes),
progression tumorale, thrombose
porte
A prévoir : sérologies virales,
stop toxiques, US hépatique ± biopsie
TTT : corticoïdes



Thyroïdite

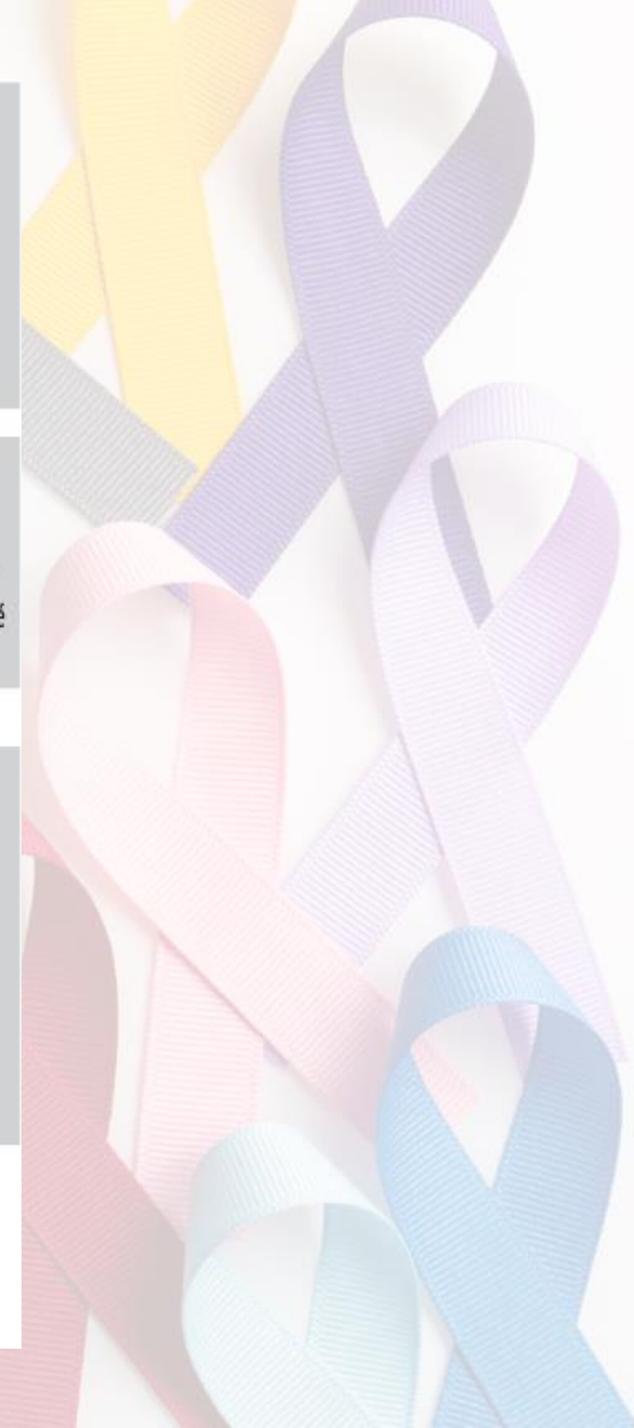
Anti-CTLA-4 : 1-5 % Anti-PD-(L)1 : 5-10 %
Combinaison : 20 %
DD : autre pathologie thyroïdienne
A prévoir : bilan thyroïdien complet
± US thyroïdien
TTT : substitution hormonale

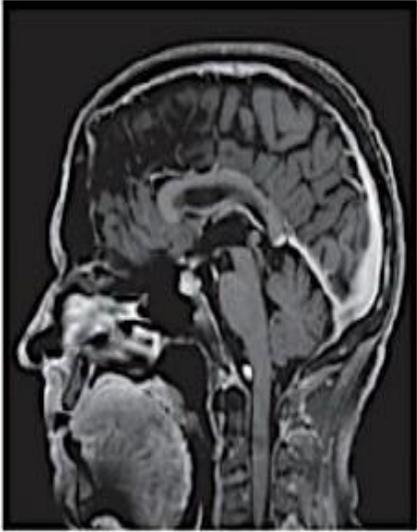
Rash cutané

Anti-CTLA-4 : 24 % Anti-PD-(L)1 : 15 %
Combinaison : 40 %
DD : infection, toxicité médicamenteuse
A prévoir : biopsie cutanée selon sévérité
TTT : corticoïdes local ± systémique

Colite

Anti-CTLA-4 : 8-22 % Anti-PD-(L)1 : 10 %
DD : infection bactérienne, virale (CMV)
A prévoir : culture selles
+ recto-sigmoïdoscopie/colonoscopie
TTT : corticoïdes





Effets secondaires de l'immunothérapie en oncologie

Facteurs de risque des toxicités immuno-induites :

Interrogatoire pré-thérapeutique ++

Antécédents personnels ou familiaux maladie auto immune

Obésité

Insuffisance Rénale grade 3

Ac Anti CTLA4

Sexe masculin

Survenue : Premières semaines à 3 mois

Mais possibilité d'EI plus d'un an après le traitement

Bilan clinique et biologique pré thérapeutique +++ et pendant le traitement

INTERROGATOIRE ET
EXAMEN CLINIQUE

APPARITION DE NOUVEAUX SYMPTÔMES OU
AGGRAVATION DE SYMPTÔMES EXISTANTS

BILAN BIOLOGIQUE
INITIAL

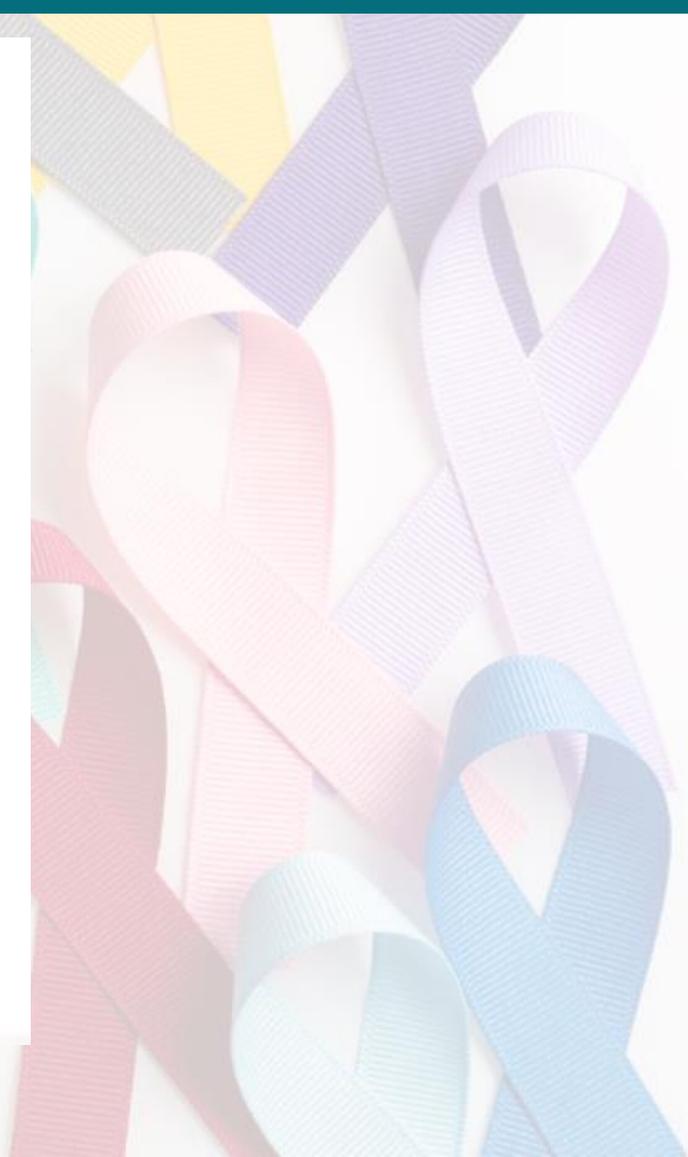
Hématologique	NFS, bilan d'hémostase (TP, TCA), LDH
Inflammatoire	CRP
Rénal	Ionogramme, protéinurie, créatininémie, ECBU
Hépatique	ASAT, ALAT, γ -GT, PAL, bilirubinémie totale
Pancréatique	Lipasémie
Endocrinien	TSH, T3, T4, cortisolémie, glycémie à jeun
Sérologique	VHB, VHC, VIH \pm CMV, EBV
Immunologique	Anticorps : anti-nucléaires, anti-TPO, anti-thyroglobuline

- Gastro-intestinaux** Nombre de selles/j, douleurs abdominales
- Cutanés** Rash, prurit, vitiligo
- Endocriniens** Asthénie/fatigue, céphalées, nausées, anorexie, perte/prise de poids, polyurie, nausées, vomissements, constipation, diarrhées
- Hépatiques** Douleur de l'hypochondre, ictère
- Pulmonaires** Toux, dyspnée
- Neurologiques** Céphalées, faiblesse musculaire, neuropathies périphériques, troubles visuels, vertiges, confusion, hallucinations
- Rénaux** Œdème, réduction de la quantité ou modification de la couleur des urines
- Oculaires** Uvéite, épisclérite, blépharite, conjonctivite, syndrome d'œil sec
- Musculo-squelettiques** Arthralgie, myalgie

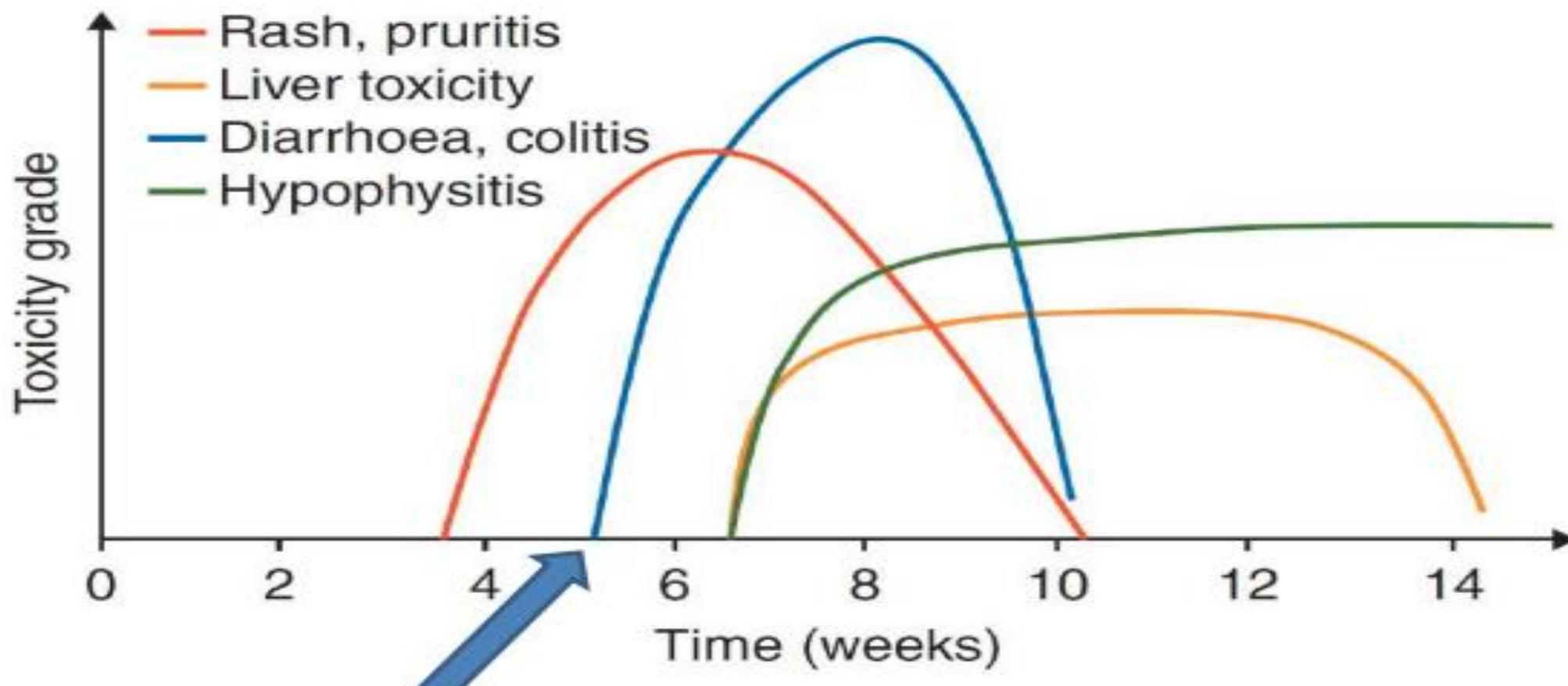
PRINCIPAUX EXAMENS	PENDANT LE TRAITEMENT	APRÈS LE TRAITEMENT*
Imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvienne)	Tous les 3 mois	NS
Bilan hématologique (NFS, bilan d'hémostase, LDH)	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ -GT, PAL, bilirubinémie)	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan endocrinien (TSH, T4, anticorps anti-thyroïdiens)	1 fois/semaine au cours des deux premiers mois, puis à chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan inflammatoire (CRP)	À chaque administration	NS
Glycémie à jeun	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan de la fonction rénale (ionogramme, créatininémie, protéinurie)	À chaque administration	Tous les 3 mois

CHECKLIST / SURVEILLANCE

- Cliniques:
 - Diarrhées, colite, douleurs abdominales, sang/mucus selles
 - Rash, prurit
 - Dysthyroïdie
 - Hypotension, déshydratation, asthénie
 - Pneumopathie
- Biologiques:
 - TSH
 - Ionogramme sanguin
 - Bilan hépatique
 - Fonction rénale



Délais de survenue



Asthénie et immunothérapie en oncologie

Incidence : anti-CTLA4 : 15-30 % ; anti-PD1 : 15-35 % ; anti-CTLA4+anti-PD1 : 40 %

Symptômes : Fatigue inhabituelle, avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne

Révélatrice de nombreux effets indésirables liés à l'immunité : Endocriniens, pulmonaires

Diagnostics à rechercher (symptômes associés ?):

► **Causes habituelles en cancérologie** : progression tumorale, traitements associés (chimiothérapie)

iatrogénie médicamenteuse (opiacés, anxiolytiques...), sepsis

► **Toxicités dysimmunitaires** (immuno-induites):

- Endocrinologiques : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète, hypophysite
- Neurologiques : encéphalite, Guillain-Barré, myasthénie
- Anémie hémolytique, pneumopathie, myocardite

Toxicité cutanée et immunothérapie en oncologie

Incidence : anti-CTLA4 : 24 % ; anti-PD1 : 15 % ; anti-CTLA4+anti-PD1 : 40 %

Délai : Survenue la plupart du temps dans les premières semaine

Toxicités sévères rares

Diagnostic : classiquement, rash maculo-papuleux affectant le tronc et/ou les membres, +/- prurigineux.

Traitement :

Rash peu sévère (grade 1-2)

Emollient, dermocortocoides locaux, antihistaminiques (prurit)
Poursuite immunoT

Rash avec signes de gravité (grade 3-4) ou absence de réponse au traitement

Poursuite du traitement local
Prise en charge spécialisée systématique (dermatologue)
Corticothérapie systémique orale voire IV 1-2 mg/kg

Toxicité endocrinienne et immunothérapie en oncologie

Thyroïde :

- **Hypothyroïdie** (+ fréquente)
- **Hyperthyroïdie** rapportées (initiale)

Incidence: 5 à 10%

Plus fréquent avec les anti-PD1/PDL1 ou la combinaison (20%)

Rarement > grade 2

Traitement (Le plus souvent au long court):

- Même si hypothyroïdie subclinique: Lévothyroxine
- Si hyperthyroïdie: β -bloqueur; rarement, besoin de stéroïdes ou méthimazole

Avis endocrinologue systématique

Toxicité endocrinienne et immunothérapie en oncologie

Hypophyse : Hypophysite (ins surrénalienne)

Rare avec anti-PD1/PDL1

Surtout avec ipilimumab (1%) et combinaison (8%)

Symptômes: céphalée et troubles visuels → éliminer métastases cérébrales

IRM: hypophyse enflée

Biologie (bilan préthérapeutique et de surveillance) : Cortisolémie 8H↓ TSH, ↓ ACTH, ↓ FSH
Hypothyroïdie et hypocortisolémie

Traitement : Interruption de traitement si \geq grade 2

Thérapie de remplacement hormonale à long terme : hydrocortisone

Avis endocrinologue systématique

Diabète < 1 %

Reprise de l'immunothérapie sous traitement antidiabétique

Toxicité hépatique et immunothérapie en oncologie

Incidence : Monothérapie: 5 à 10 % Grade 3: 1 à 2 %
 Combinaison: 25 à 30 Grade 3: 15 %

- Surveillance biologique** : transaminases et bilirubine, peu de signes cliniques
- Éliminer d'autres causes**: hépatites virales, Echographie Hépatique (métastases ; dilatation biliaire , etc.)

Biopsie hépatique parfois nécessaire (cas réfractaires)

Avis hépatologue

Toxicité de grade 2: suspendre Traitement et dosage 2x/sem bilan hépatique
Si persiste > 1 à 2 semaines : méthylprednisolone 1 mg/kg/j et reprendre immunothérapie
Si pas d'amélioration : méthylprednisolone 2 mg/kg/j et arrêt définitif immunothérapie

Toxicité de grade 3 ou 4: cesser immunothérapie et méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j
Si pas de réponse après 2 à 3 j: mycophénolate mofétil 1 000 mg

Sous traitement, l'hépatite se résorbe en 4 à 6 semaines

Diarrhée et immunothérapie en oncologie

Incidence : Diarrhée: 27 à 54 %

Colite: 8 à 22 %

Anti-CTLA4 +++

Moins sévère et meilleure réponse au Traitement pour anti PD1

Le plus souvent dans les 1^{ers} mois mais peut survenir à distance arrêt traitement

Toxicité souvent de grade 3

1 % de décès par entéro-colite, perforations coliques ...

Symptômes: diarrhée (92 %), douleurs abdominales, perte de poids, rectorragies, fièvre, vomissements

Coloscopie et biopsie parfois nécessaire (atteinte rectale et sigmoïde ++ :60%)

Avis gastro-entérologue

Traitement :

Grades 1 et 2 : lopéramide, électrolytes, fluides

Grade 2 persistant et +: prednisone 0,5 à 1 mg/kg ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg iv

Relais per os après 3 à 5 j puis sevrage sur 4 à 12 semaines

La reprise du traitement après une entérocolite est risquée

Pneumopathie et immunothérapie en oncologie

Surtout avec anti-PD1/PDL1 (1,5 à 2 x plus fréquentes qu'avec anti-CTLA4) ou en combinaison

Symptômes pulmonaires fréquents: toux et dyspnée: 20-40 %

TDM Thorax : Pneumopathie interstitielle: 2-4 % avec 1-2 % de grade 3 ou plus
Fatales: 0,2 %

Traitement :

Grades 1 et 2: prednisone 1 mg/kg/j puis sevrer sur 4 à 6 semaines
et reprise de l'immunothérapie lorsque prednisone \leq à 10 mg

Grade 3 et + : méthylprednisolone 2 à 4 mg/kg/j et arrêt permanent de l'immunothérapie
Sevrage de corticostéroïdes sur 6 semaines et plus

Rhumatologie et immunothérapie en oncologie

Incidence : : 2-12 % (anti-PD1 surtout)

Données de vie réelle plus proche des 35 %

Symptômes : **Myalgie/arthralgie**

Autres symptômes : vascularite, polymyosite, myosite, artérite temporale

Survenue avec une médiane de 70 jours

Rythme inflammatoire, séro-négative (AC)

Traitement souvent efficace : Corticoïdes oraux 0,5 mg/kg

Échec : AINS, Anti TNF

Neurologie et immunothérapie en oncologie

Incidence: 1 % mais entre 3,8 et 12 % quand combinaison

Début des symptômes : 6 à 13 semaines

Pathologies :

Polyneuropathie

Paralysie du nerf facial

Myasthénie grave

Syndrome de Guillain-Barré

Leucoencéphalopathie postérieure réversible

IRM cérébrale ou médullaire : Myélite transverse ; Encéphalite ; Méningite aseptique...

Traitement :

Sauf si grade 1: suspendre immunothérapie au diagnostic

Symptômes modérés: prednisone 0,5 à 1 mg/kg

Toxicité neurologique significative: 1 à 2 mg/kg de corticoïdes per os ou IV

Atteintes rares et immunothérapie en oncologie

Cardiotoxicité Incidence < 1 % Combinaison : 0,27 % Nivolumab : 0.06%

Pathologies: myocardite, péricardite, arythmie, cardiomyopathie, dysfonction ventriculaire

Surveillance biologique : Troponine +++

Traitement: haute dose de stéroïdes

Toxicité rénale Incidence < 1 % Combinaison: 4,9 %; grades 3-4: 1,7 %
Arrêt de l'immunothérapie Méthylprednisolone 0,5 à 2 mg/kg

Toxicité oculaire Incidence < 1 %
2 types:

Inflammation oculaire/orbitale : Kératite ulcérationnelle, uvéite, sclérite ...

Maladie rétinienne et choroïdienne, néovascularisation choroïdienne

Traitement: corticostéroïde topique ou systémique

Toxicité hématologique Rarement décrite

Anémie aplasique létale, Anémie hémolytique auto-immune, Trombopénie ; PTI,

Traitement: Corticothérapie et médicaments immunosuppresseurs

Effets secondaires

Toxicités fréquentes (>10%)

Ipilimumab (anti CTLA-4)

Diarrhée, rash cutané, prurit, asthénie, nausée, perte d'appétit et douleur abdominale

Nivolumab (anti PD-1)

Asthénie, rash cutané, prurit, diarrhée et nausée

Pembrolizumab (anti PD-1)

Diarrhée, nausée, prurit, rash cutané, arthralgies et asthénie

Toxicités rares (<10%) sévères

Colite avec risque de perforation

Pneumopathie interstitielle

Choc anaphylactique

Acido-cétose diabétique

Syndrome de Stevens Johnson

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Anémie hémolytique

Thrombopénie ou neutropénie auto-immune

Syndrome de Guillain Barré

Encéphalopathie

Myocardite

Insuffisance surrénale aiguë

Epanchement pleural ou péricardique

Néphropathie

Principaux symptômes/manifestations nécessitant une prise en charge rapide

SYSTÈME	SYMPTÔMES
Nerveux	Céphalées, confusion, faiblesse musculaire, engourdissement
Endocrinien	Asthénie, perte de poids, nausées, vomissements, augmentation de l'appétit ou de la soif, polyurie
Respiratoire	Toux, souffle court
Digestif	Diarrhée, sang ou mucus dans les selles, douleur abdominale sévère
Cutané	Rash étendu, prurit sévère
Musculo-squelettique	Arthralgie, myalgie, douleurs articulaires
Signes généraux et autres symptômes	Fièvre, syndrome hémorragique, perte de vision importante d'un ou des deux yeux



Effets secondaires et immunothérapie en oncologie

Importance de connaître les facteurs de risques de toxicité immunitaire

Les effets secondaires sont très diversifiés et peuvent apparaître n'importe quand même après la fin des traitements

Importance bilan biologique pré thérapeutique et pendant le traitement

Formation des professionnels de santé

Education thérapeutique des patients afin de repérer et traiter au début des symptômes :
Notices informations aux patients et médecins traitants

Coopération médecin traitant et oncologue avant, pendant et après traitement +++

Effets secondaires et immunothérapie en oncologie

Souvent bonne réponse aux traitements corticoïdes

Possibilité de poursuite immunothérapie si toxicité légère à modérée

Souvent besoin d'avis de spécialités et de multidisciplinarité.

Formation des oncologues et des spécialistes d'organes et création de réseau de soins

RCP Toximm : territoriale 3C / 1 fois par mois (CH Métropole Savoie et Médipole)

RCP de recours avec CLB

Référents par spécialité : pneumologue, cardiologue, endocrinologue, gastro-entérologue, dermatologue, neurologue

Interactions médicamenteuses ?

Interactions et microbiote intestinal

- Les constituants du microbiote (bactéries, virus, levures ...)
 - sont influencés par de nombreux facteurs internes et externes
 - Interagissent les uns avec les autres et avec le système immunitaire
 - Faible diversité du microbiote = maladies inflammatoires digestives, diabète de type 1, maladie coeliaque, obésité ...
 - Quels médicaments altèrent le microbiote ?
 - **ATB, IPP, corticoïdes (médicaments prescrits aux patients atteints de cancer)**

- **Antibiotiques**
 - → **dysbiose intestinale** → **éradication de la flore commensale et**
↳ **certaines espèces**
 - **Prendre en compte le temps de reconstitution du microbiote, jusqu'à plusieurs mois**
 - **Selon les individus et la classe d'ATB**
- **Éviter les ATB les 2 semaines qui précèdent l'immunothérapie et à l'initiation**
 - **Cela revient à retarder l'immunothérapie si possible**
 - **Mécanismes inexpliqués**
 - **OS/ population ATB dans les 30-42 jours avant l'immunothérapie**
< OS/population ATB en même temps que l'immunothérapie
 - **Réflexion sur utilisation de l'ATB pour rééquilibrer la flore (éradiquer une espèce trop présente)**

- **IPP**
 - ↘ **flore de certaines espèces bactériennes**
 - ↘ **qualité du microbiote**
 - ↗ **risque Clostridium difficile**
 - ↗ **autres infections gastro-intestinales**
 - → **reconsidérer la pertinence de la prescription d'IPP**
 - → **remplacer par anti-H2 chaque fois que possible**

Interactions et microbiote intestinal

■ Corticoïdes

- **Immunosuppresseurs = √ effet de l'immunothérapie**
- **CI relative avec l'immunothérapie**
- **√ Qualité du microbiote**
- **Dose seuil de 10mg équivalent prednisone ?**
- **Dose > 10mg vs dose < 10mg**
- **= ↗ infections et √ survie**

- **Éviter les corticoïdes en adaptant :**
 - **Métastases cérébrales : utiliser la dose la plus faible efficace dès que possible**
 - **Effets indésirables de l'immunothérapie : traiter selon indications**
 - **CI hors indications : fatigue, douleur, perte d'appétit, fièvre**

- **Tout cela est nouveau et doit être vérifié**
- **D'autant que ces interactions ne reposent sur aucune étude ciblée sur les interactions**
- **Associer les règles hygiéno-diététiques**
 - **Apport bénéfique des fibres, des aliments fermentés, yaourt nature, privilégier la diversité des aliments**
 - **Rôle des probiotiques : effet théorique (bactéries) mais contre indiqué en pratique**
 - **Suivi/diététicien**

Merci de votre attention