



LES COMPLICATIONS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

Dr Delphine Bonnet - CHU de Toulouse - Rangueil

Médecine Interne et Immunologie Clinique - Pôle Hospitalo-Universitaire des Maladies Digestives



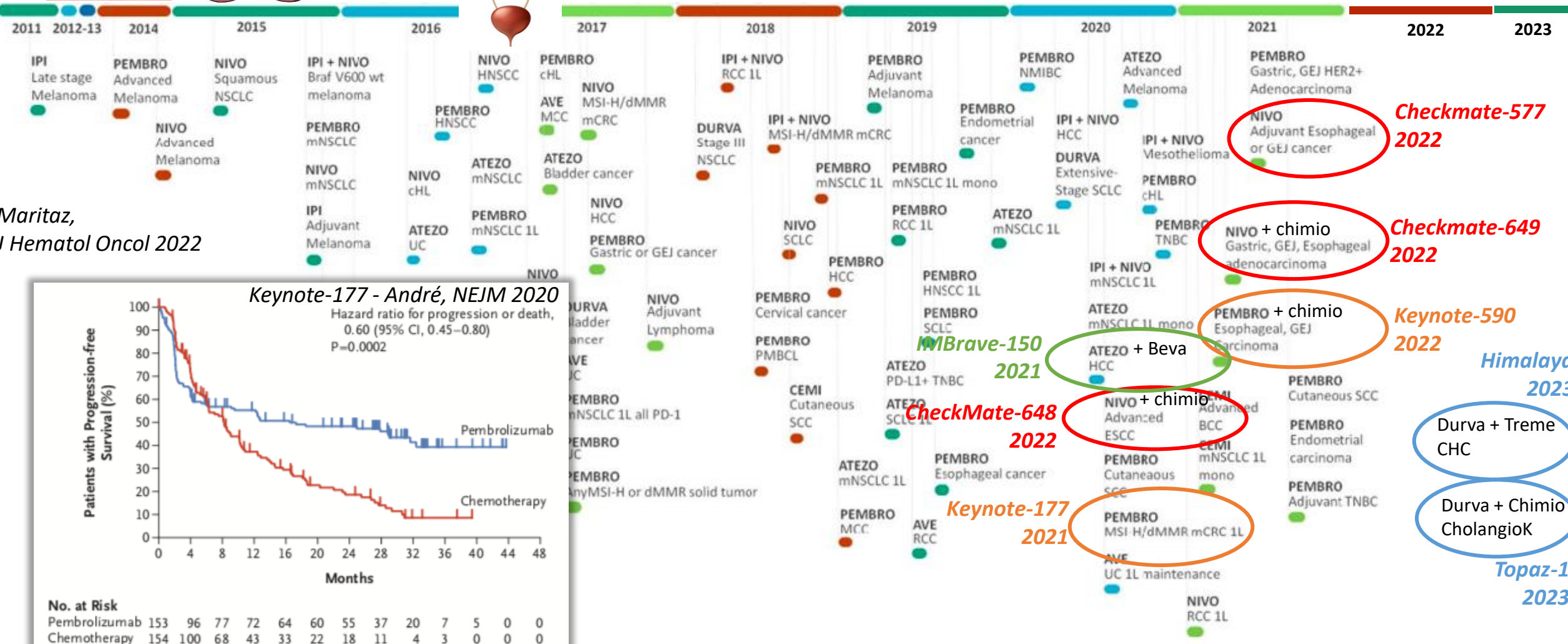
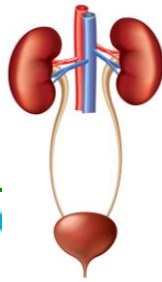
Liens d'intérêts

- L'orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d'intérêts suivants : Initiations à des congrès nationaux ou internationaux : AMGEN | VIATRIS, Cours, formation : ASTRAZENECA | MSD | TAKEDA

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaître les contre-indications absolues et relatives de l'immunothérapie
- Connaître les principales toxicités de l'immunothérapie et leur fréquence
- Connaître le bilan pré-thérapeutique avant de débuter l'immunothérapie
- Connaître la prise en charge de leurs complications

Immunothérapie par Inhibiteurs de Check-Point en Oncologie Digestive



Maritz,
J Hematol Oncol 2022

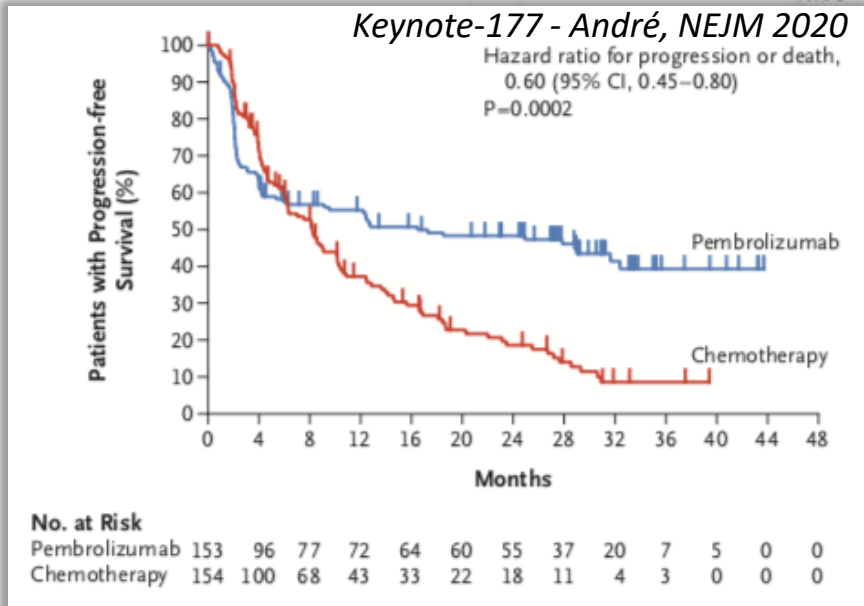
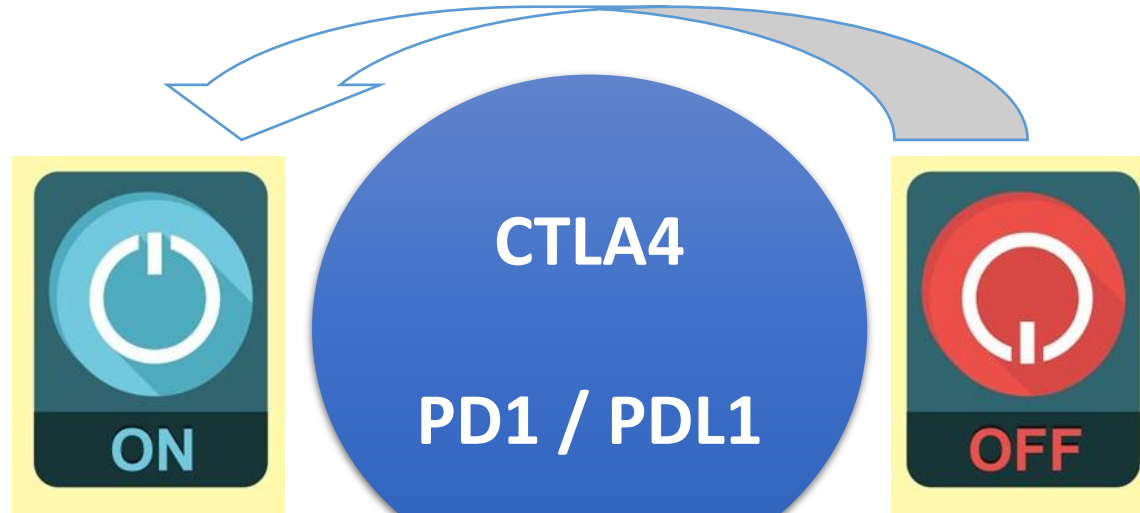


Figure 1. Progression-free Survival in Patients with MSI-H–dMMR Metastatic Colorectal Cancer.

Check-Points Immunitaires (CPI)

Immunotolérance
Soi / Cancer



Restauration
immunité anti-
tumorale

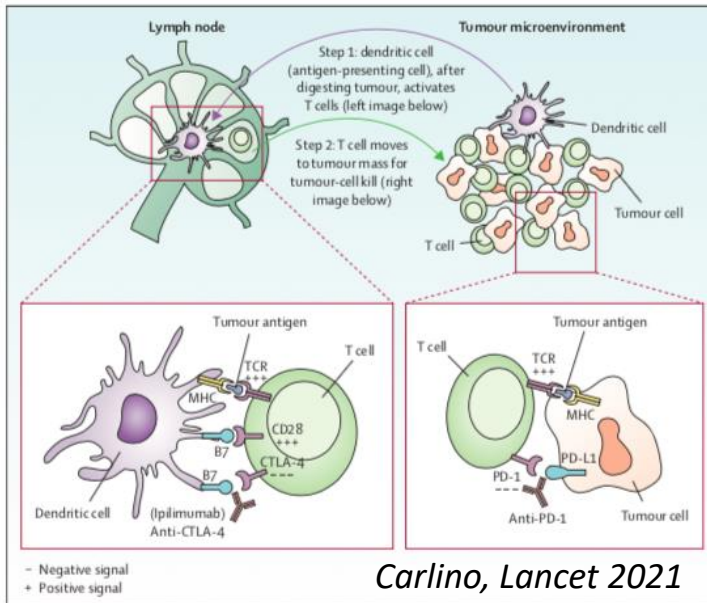
Auto-immunité

Inhibiteurs de CPI (ICPI)

Anti-PD1 Nivolumab, Pembrolizumab

Anti-PDL1 Atézolizumab, Durvalumab

Anti-CTLA4 Ipilimumab, Trémélimumab



Une tolérance bien meilleure que celle des chimiothérapies cytotoxiques

BMJ. 2018; 363: k4226.

Published online 2018 Nov 8. doi: 10.1136/bmj.k4226: 10.1136/bmj.k4226

PMCID: PMC6222274

PMID: [30409774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409774/)

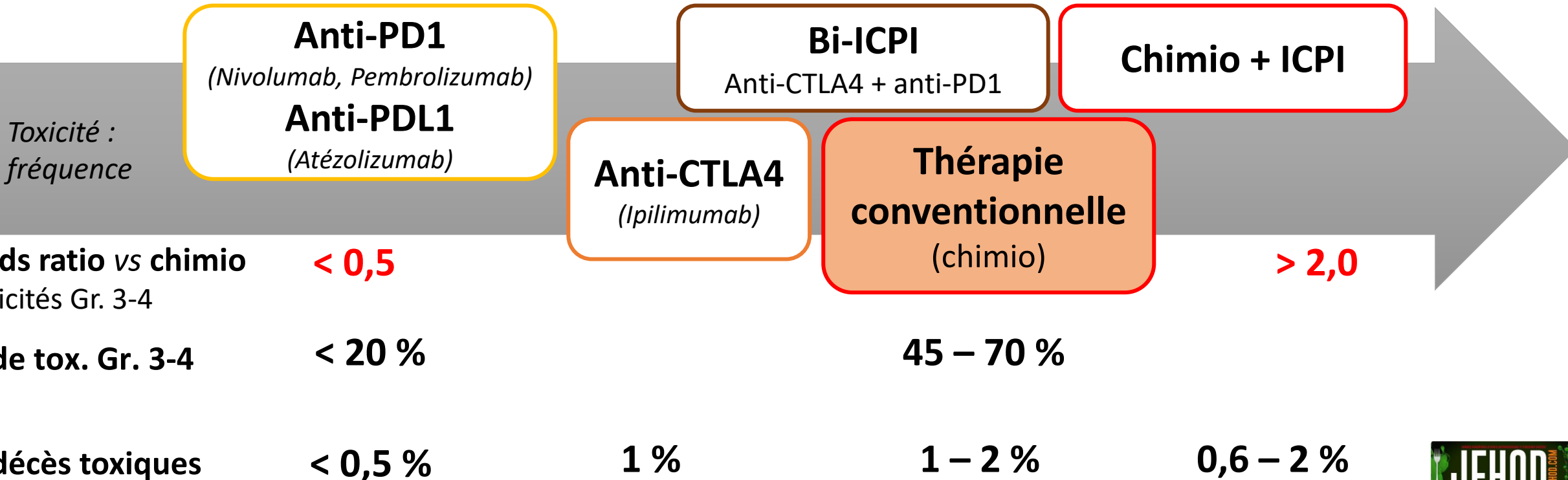


Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis

[Cheng Xu](#), resident physician,¹ [Yu-Pei Chen](#), resident physician,¹ [Xiao-Jing Du](#), associate professor,¹ [Jin-Qi Liu](#), postgraduate,¹ [Cheng-Long Huang](#), postgraduate,¹ [Lei Chen](#), associate professor,¹ [Guan-Qun Zhou](#), fellow,¹ [Wen-Fei Li](#), associate professor,¹ [Yan-Ping Mao](#), associate professor,¹ [Chiun Hsu](#), professor,² [Qing Liu](#), statistician,³ [Ai-Hua Lin](#), statistician,³ [Ling-Long Tang](#), associate professor,¹ [Ying Sun](#), professor,¹ and [Jun Ma](#)¹

Méta-analyse de 31 études de phase II-III
N = 15 370

ICPI vs Thérapie conventionnelle (chimio)



Une tolérance bien meilleure que celle des chimiothérapies cytotoxiques

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 3, 2020

VOL. 383 NO. 23

Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer

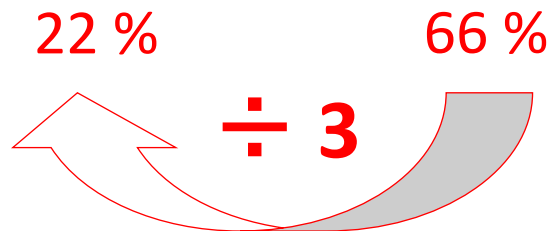
T. André, K.-K. Shiu, T.W. Kim, B.V. Jensen, L.H. Jensen, C. Punt, D. Smith, R. Garcia-Carbonero, M. Benavides, P. Gibbs, C. de la Fouchardiere, F. Rivera, E. Elez, J. Bendell, D.T. Le, T. Yoshino, E. Van Cutsem, P. Yang, M.Z.H. Farooqui, P. Marinello, and L.A. Diaz, Jr., for the KEYNOTE-177 Investigators*

Bi-chimio
+/- Beva / Cetux

Table S2. Treatment-related Adverse Events

Events, n (%)	Pembrolizumab N = 153		Chemotherapy N = 143	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
Any adverse event	149 (97)	86 (56)	142 (99)	111 (78)
Treatment-related adverse event*	122 (80)	33 (22)	141 (99)	94 (66)

Tox. grade 3-4
Attribuables au ttt



Event	Pembrolizumab (N=153) Grade ≥3
Adverse events of interest†	14 (9)
Hypothyroidism	0
Colitis	5 (3)
Hyperthyroidism	0
Pneumonitis	0
Adrenal insufficiency	2 (1)
Hepatitis	4 (3)
Infusion reactions	0
Severe skin reactions	2 (1)
Thyroiditis	0
Hypophysitis	0
Myocarditis	0
Nephritis	0
Pancreatitis	1 (1)
Type 1 diabetes mellitus	1 (1)
Myositis	0

9%
Tox. spécifiques grades 3-4

Effets Indésirables des Inhibiteurs de Check-Points Immunitaires (ICPI)

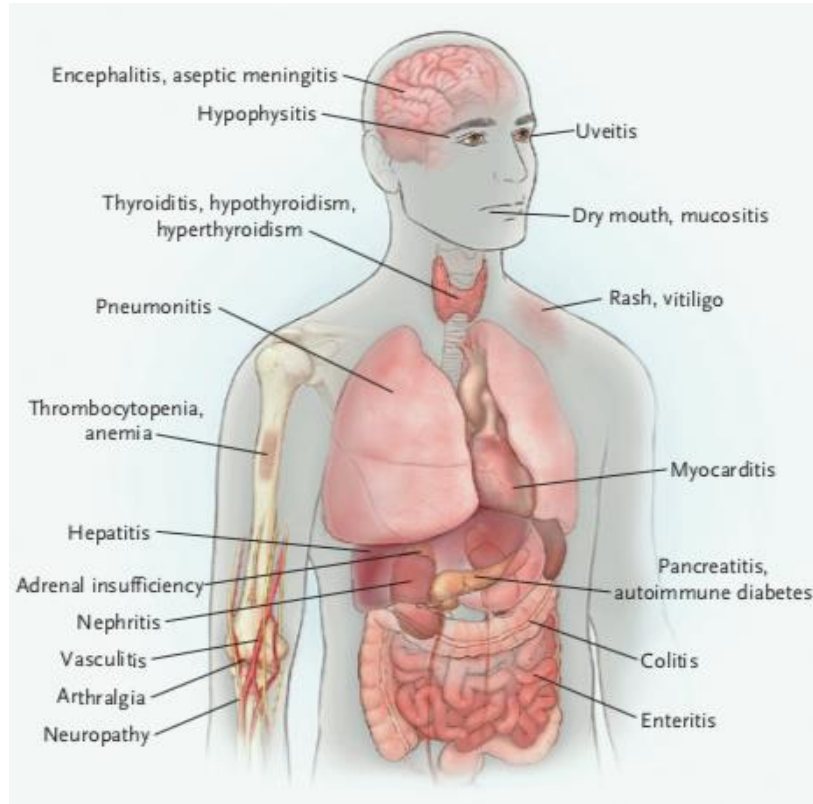
= *irAE* (*immune-related Adverse Events*)

Organes-Barrières

- Peau : > **50%**
- Tube digestif : **10 - 30%** (*anti CTLA4*)
- Foie : **5 - 10%**
- Poumon : < **5%**

Glandes Endocrines

- Thyroïde : **5 - 15%** (*anti PD(L)1*)
- Hypophyse : **5%** (*anti CTLA4*)
- Surrénales
- Pancréas / Diabète : < **5%**

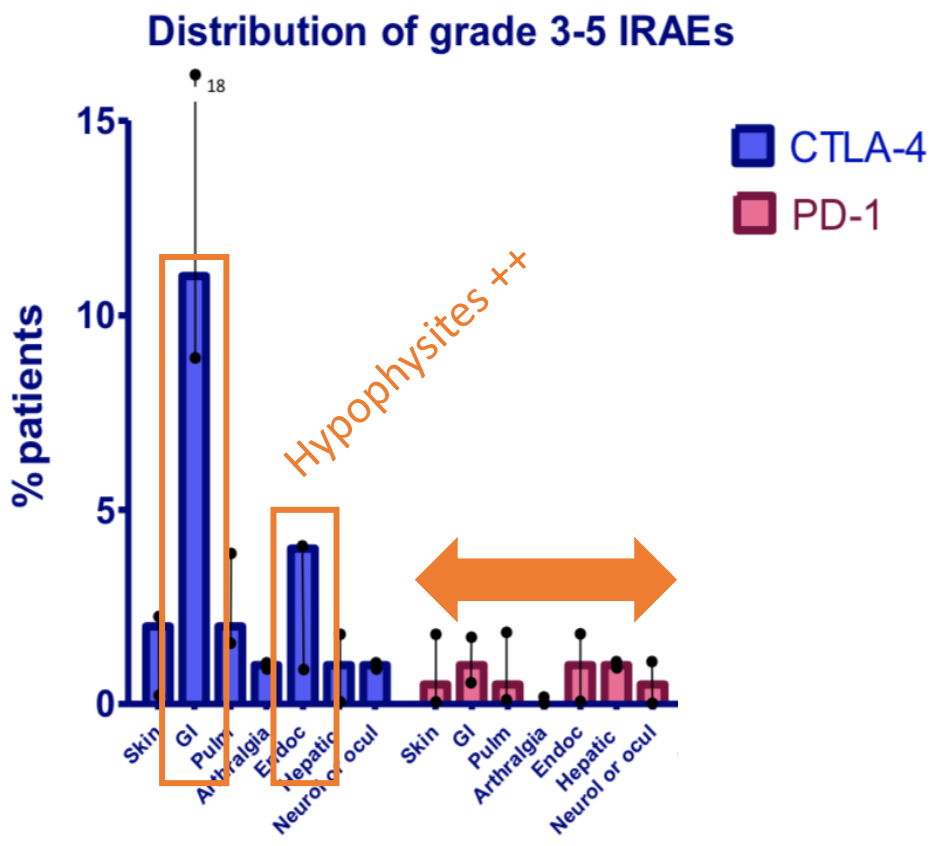
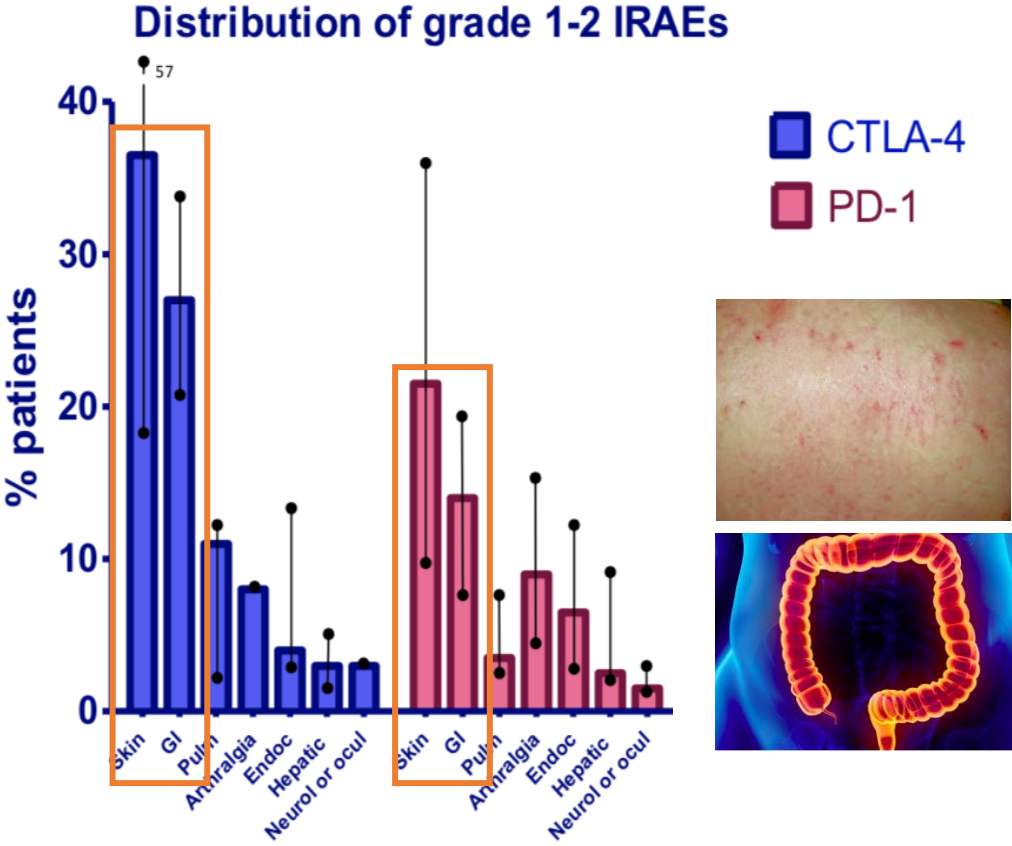


Postow, NEJM 2018

Tissus-Cibles rares

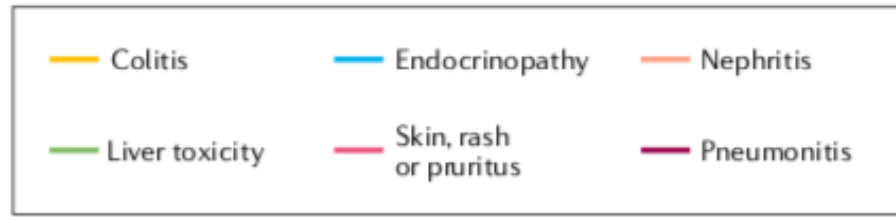
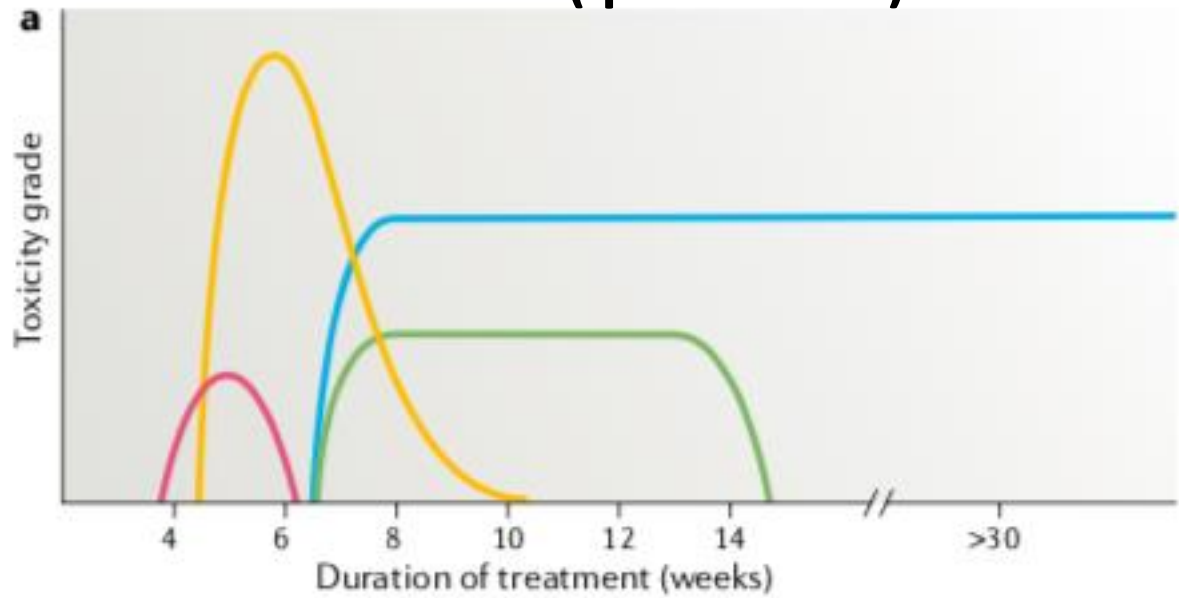
- Myocarde
- Muscles
- Articulations
- Système nerveux central
- Rein
- Moelle osseuse / Éléments figurés du sang
- Oeil...

Fréquence des irAE

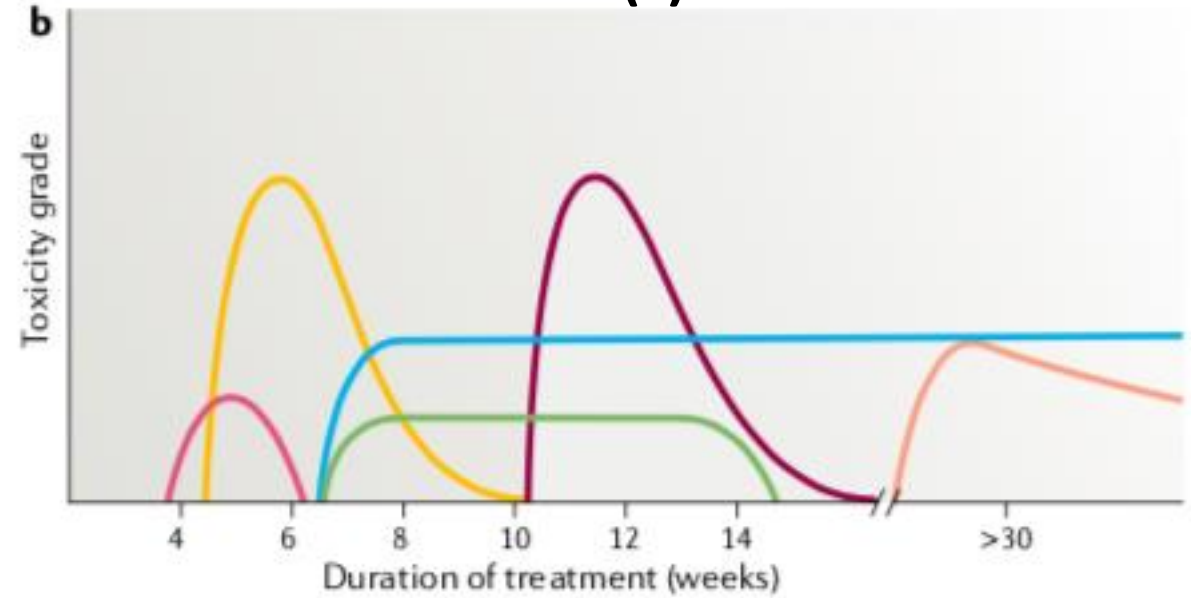


Chronologie des irAE

anti-CTLA4 (ipilimumab)



anti-PD(L)1



Médiane de survenue : 6 semaines
... mais entre 1 et 100 semaines !
(y compris des mois après arrêt de l'ICPI)

anti-PD1 + anti-CTLA4 :
+ précoce, + fréquent, + intense

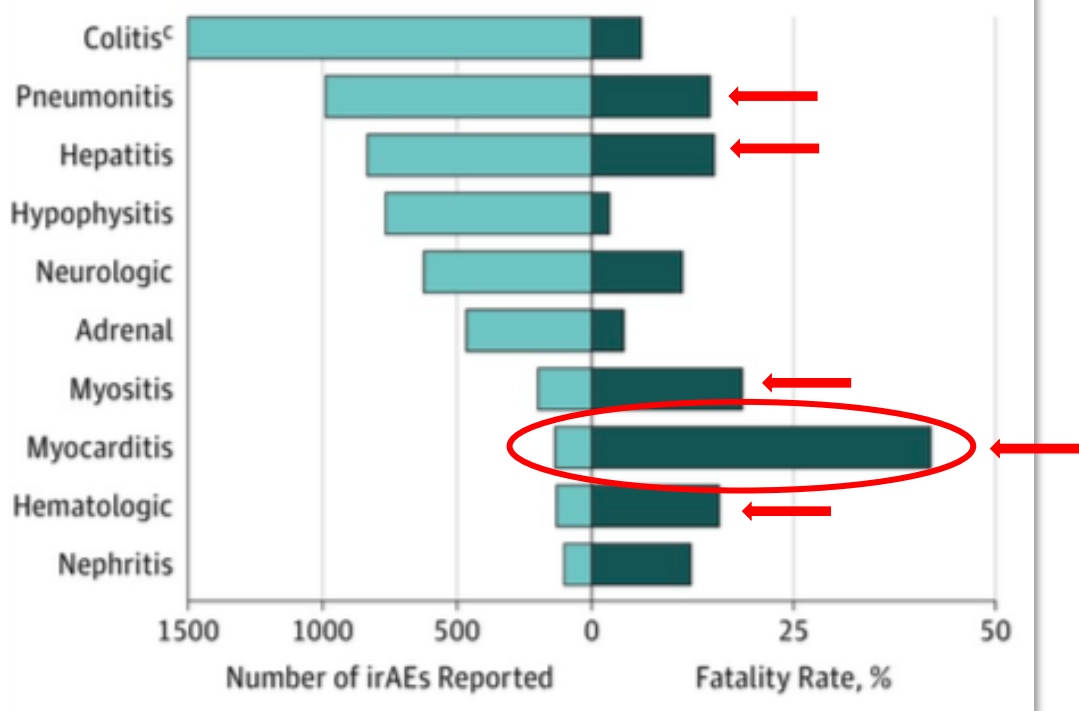
Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors

Wang, *Lancet Oncol* 2018

A Systematic Review and Meta-analysis

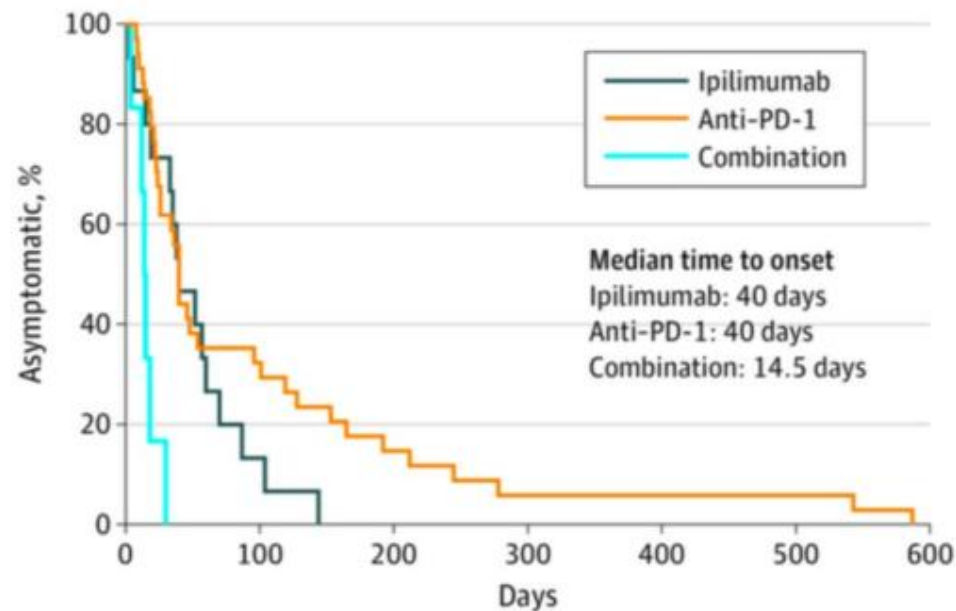
Effets indésirables létaux

Cases and fatality rates



Analyse de 756 irAE létaux (base OMS Vigilyze + bases académiques)

Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen

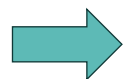


No. at risk	0	100	200	300	400	500	600
Ipilimumab	15	2	0	0	0	0	0
Anti-PD-1	34	11	5	2	2	2	0
Combination	6	0	0	0	0	0	0



Ipilimumab (anti-CTLA4) :

70% des irAE létaux sont des colites



Anti-PD(L)1 : variabilité +++ : 1/3 pneumopathies puis hépatites > colites > neuro > myocardites

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

Bryan J. Schneider, MD¹; Jarushka Naidoo, MD^{2,3}; Bianca D. Santomaso, MD, PhD⁴; Christina Lacchetti, MHSc⁵; Sherry Adkins, MS⁶; Milan Anadkat, MD⁷; Michael B. Atkins, MD⁸; Kelly J. Brassil, PhD⁶; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH⁹; Ian Chau, MD¹⁰; Marianne J. Davies, DNP¹¹; Marc S. Ernstoff, MD¹²; Leslie Fecher, MD¹; Monalisa Ghosh, MD¹³; Ishmael Jaiyesimi, DO, MS¹⁴; Jennifer S. Mammen, MD, PhD¹⁵; Aung Naing, MD⁶; Loretta J. Nastoupil, MD⁶; Tanyanika Phillips, MD¹⁶; Laura D. Porter, MD¹⁷; Cristina A. Reichner, MD¹⁸; Carole Seigel, MBA¹⁹; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS²⁰; Alexander Spira, MD, PhD²¹; Maria Suarez-Almazor, MD⁶; Umang Swami, MD²²; John A. Thompson, MD²³; Praveen Vikas, MD²⁴; Yinghong Wang, MD⁶; Jeffrey S. Weber, MD, PhD²⁵; Pauline Funchain, MD²⁰; and Kathryn Bollin, MD²⁶



Données actuelles :
mélanome et cancer
bronchique +++

JCO 2021



SPECIAL ARTICLE

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

J. Haanen^{1†}, M. Obeid^{2,3,4†}, L. Spain^{5,6,7}, F. Carbonnel^{8,9}, Y. Wang¹⁰, C. Robert^{11,12}, A. R. Lyon^{13,14}, W. Wick^{15,16}, M. Kostine¹⁷, S. Peters⁴, K. Jordan^{18,19} & J. Larkin²⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}



Ann Oncol 2022



Prévenir

Principes de gestion des irAE

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre



RCP Immunotox :

- Terrain à risque
- Toxicités rares / graves
- Réintroduction ?

Avoir des amis !

Champiat, Ann Oncol 2015

Prévenir

Anticiper

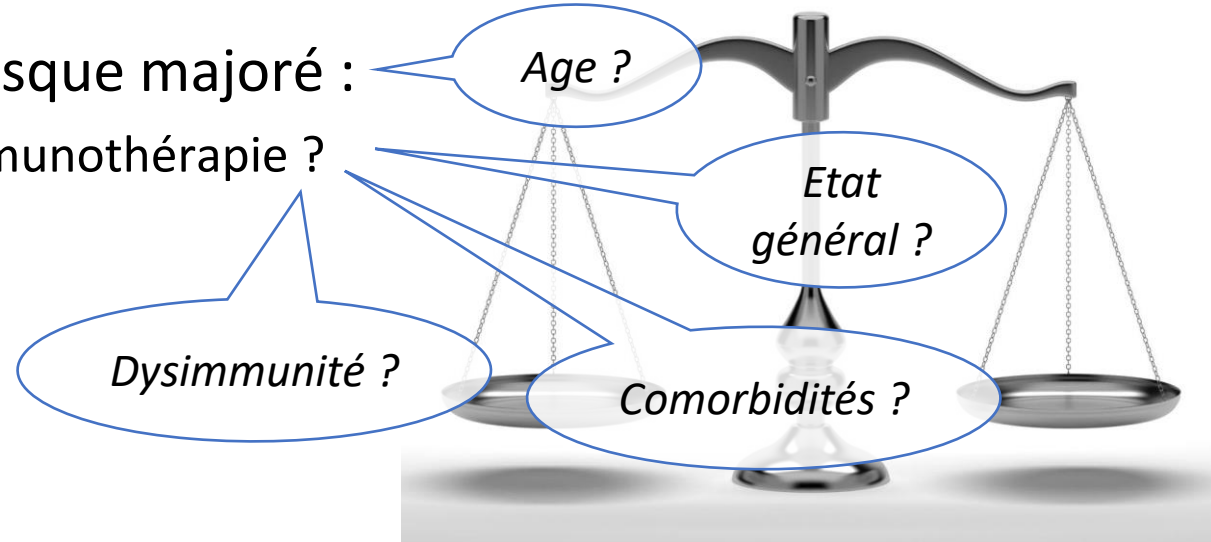
Diagnostiquer

Traiter

Suivre

Principes de gestion des irAE

- Identifier les patients à risque majoré :
=> contre-indications à l'immunothérapie ?



- Nettoyer l'ordonnance

Gare aux IPP !!!

EDITORIAL COMMENT

'Prevention is better than cure': warning for comedications in patients receiving immune checkpoint inhibitors to avoid acute kidney injury

Julie Belliere¹ and Ben Sprangers²

IPP : ↑tox. rénale (OR 2,2 - 2,85)

AINS : ↑tox. rénale (OR 3,2) et ↑tox. digestive

Gerard, *Clinical Kidney Journal* 2022

Marthey, *J Crohns Colitis* 2016

Sujets à risque : terrain dysimmunitaire

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

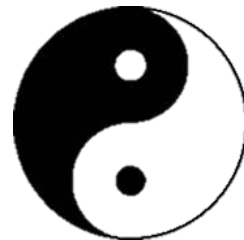
Auto-immunité
asymptomatique ?

*Ac antinucléaires
Facteurs Rhumatoïdes
Ac anti-thyroperoxydase,
thyroglobuline...*

Maladies Auto-immunes ou
Immuno-Inflammatoires

Risque majoré de toxicité ?

- Majoration (x 1,5 - 4) du risque global d'irAE
- Pas de majoration claire du risque d'irAE grave
- Meilleur pronostic oncologique sous ICPI ?



*Plaçais, Ann Rheum Dis 2022
Tully, Am J Clin Oncol 2021
Yamaguchi, Support Cancer care 2021
Toi, JAMA Oncol 2019
Barth, Cancer Med 2022*

Prévenir

Sujets à risque : terrain dysimmunitaire

Anticiper

« **Oui, mais ce risque est maîtrisable...** »

- 20 – 30% de *flare* (séries rétrospectives)
- **rhumatismales – cutanées – endocriniennes**
- maladies peu actives
- majoré si sévère ou non-contrôlée

Diagnostiquer

« **MICI : attention !** »

Traiter

- 30 – 40 % de *flare* (colite)
- la moitié sont graves

Suivre

Plaçais, *Ann Rheum Dis* 2022
Yamaguchi, *Support Cancer care* 2021
Haanen, *Ann Oncol* 2020
Tison, *Arthritis Rheumatol* 2019
Abu-Sbeih, *JCO* 2020

Maladies Auto-immunes ou
Immuno-Inflammatoires

Risque de poussée de la
maladie ?

Maladies rares & graves

vascularites ? myasthénie ?
? sclérose en plaques ? myosites ?
? cytopénies auto-immunes
?

Sujets à risque : terrain dysimmunitaire

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre



Maladies Auto-immunes ou
Immuno-Inflammatoires



Risque de poussée de la
maladie ?

- Traitements oncologiques alternatifs ?
- Historique de la maladie ? (sévérité, activité ou rémission, historique thérapeutique...)
- Quelle stratégie en cas de *flare* ?

Plaçais, *Ann Rheum Dis* 2022
Yamaguchi, *Support Cancer care* 2021
Haanen, *Ann Oncol* 2020
Tison, *Arthritis Rheumatol* 2019
Abu-Sbeih, *JCO* 2020

Prévenir

Principes de gestion des irAE

Anticiper

- Eduquer le patient
- Faire le **bilan pré-thérapeutique**
=> Avis spécialisé si nécessaire

Diagnos
tiquer

Traiter

Suivre

Prévenir

Anticiper

Diagnos
tiquer

Traiter

Suivre

Bilan pré-thérapeutique

Synthèse des recommandations d'experts et
habitudes des centres coordonnée par le
Dr Iphigénie Korakis (IUCT-Oncopôle, Toulouse)

Organe à risque	Bilan pré-thérapeutique (en italique : optionnel)
Bilan biologique général	<ul style="list-style-type: none">- ionogramme plasmatique- créatininémie avec DFG- bilan hépatique complet- hémogramme- CPK
Endocriniens	<ul style="list-style-type: none">- TSHus, T3L, T4L- HbA1c (hémoglobine glyquée)- cortisolémie à 8 h- <i>recommandés par une minorité de consensus d'experts : ACTH, anticorps anti-thyroglobuline et thyroperoxydase, bilan hormonal gonadotrope (FSH, LH, estradiol / testostérone)</i>
Coeur	<ul style="list-style-type: none">- troponine cTn (I ou T)- ECG- <i>optionnels : nt-pro-BNP, échocardiographie, selon terrain et schéma thérapeutique</i>
Rein	<ul style="list-style-type: none">- rapport protéinurie / créatininurie sur échantillon urinaire- ECBU (hématurie microscopique)
Poumon	<ul style="list-style-type: none">- imagerie thoracique (scanner > radio)- mesure de la SaO2 (pas d'intérêt à des explorations fonctionnelles respiratoires pré-thérapeutiques)
Autres	<ul style="list-style-type: none">- sérologies VIH, VHC, VHB- <i>Quantiféron : discuté, à envisager en cas de bi-immunothérapie</i>

Aucun intérêt de la lipasémie !

Abu-Sbeih J Immunother Cancer 219
Michot J Immunother 2018
Grimmelmann Eur J Cancer 2021

Bilan cardio (CS, ETT, nt-proBNP)
si terrain à risque, FDR CV,
bi-immunothérapie
ou autre ttt cardiotoxique

Faible intérêt du
bilan auto-immun !

Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

- **Suspecter** : interroger, examiner

Asthénie marquée
Douleurs ou fatigabilité musculaires
Dyspnée
Douleur thoracique
Diarrhée
Gêne / perte visuelle...

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

Principes de gestion des irAE

- Suspecter : interroger, examiner
- **Bilans d'inter-cure systématiques**

Organe à risque	Bilans d'inter-cure (en italique : optionnel)
Bilan biologique général	à renouveler à chaque cure
Endocriniens	<ul style="list-style-type: none">- TSHus et T4L toutes les 3-4 semaines- glycémie à jeun à chaque cure- cortisolémie à 8 h à jeun toutes les 2 cures
Coeur	<ul style="list-style-type: none">- troponine cTn à chaque cure<i>ECG : optionnellement à chaque cure, minimum / 6 mois</i>
Rein	<ul style="list-style-type: none">- <i>protéinurie / créatininurie : toutes les 2 cures ou à chaque cure si association à anti-VEGF</i>

Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

- Suspecter : interroger, examiner
- Bilans d'inter-cure systématiques
- **Ecarter les diagnostics différentiels**
Confier au spécialiste si besoin
+/- Biopsier (peau / côlon / foie / rein...)

Infections



Côlon : C. difficile, CMV
Pneumonie infectieuse
Hépatite virale...



Progression tumorale
(Imagerie)

Pathologie intercurrente

Embolie pulmonaire
SCA
Pathologie lithiasique...



Toxicité d'un autre médicament

Chimiothérapie associée
Auto-médication...



Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

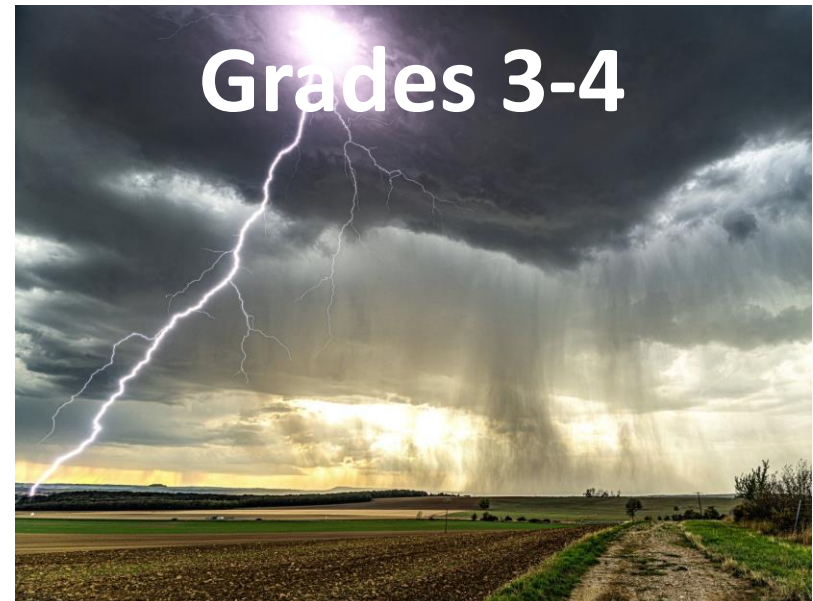
- Suspecter : interroger, examiner
- Bilans d'inter-cure systématiques
- Ecarter les diagnostics différentiels
- **Grader (CTCAE* : 1 à 4)**

* *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Grades 2



Grades 3-4



Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

- Suspecter : interroger, examiner
- Bilans d'inter-cure systématiques
- Ecarter les diagnostics différentiels
- Grader (CTCAE : 1 à 4)
- **Rechercher une multitoxicité**

20 – 40% des patients ont un 2^{ème} irAE souvent a / pauci-symptomatique (peau / labo)

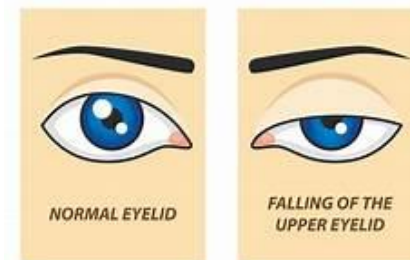


« Syndrome 3M » : Myocardite – Myosite – Myasthénie



*description
de 60 cas*

60% de mortalité



PTOSIS

Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

Traiter

Suivre

Arrêt / poursuite
Immunothérapie ?

Hôpital /
Ambulatoire ?

Corticothérapie ?

Stratégie thérapeutique guidée par le grade NCT-CTCAE

Cortico
thérapie ?

de 0,5 mg/kg PO ... à 1 - 2 mg/kg IV



Toxicités...
Cardiaque
Neuromusculaire
Hématologique



Toxicités
endocriniennes
(après équilibration)

Lieu ?

Ambulatoire, sauf...

Hospitalisation

Continuer... surveiller
Suspendre... reprendre

Immuno
thérapie ?



Forme grave
Atypique
Doute diagnostique...

ttt symptomatique / mesures adjuvantes

Echelle de
gravité du
NCCN-CTCAE

grade 1

grade 2

grade 3

grade 4

Principes de gestion des irAE

Prévenir

Anticiper

Diagnos
tiquer

Traiter

Suivre

Monitorer la réponse !



J3

Sevrage de la corticothérapie

Décroissance dès la résolution < G1

Sevrer en 4 - 8 semaines

Prévenir

Anticiper

Diagnostiquer

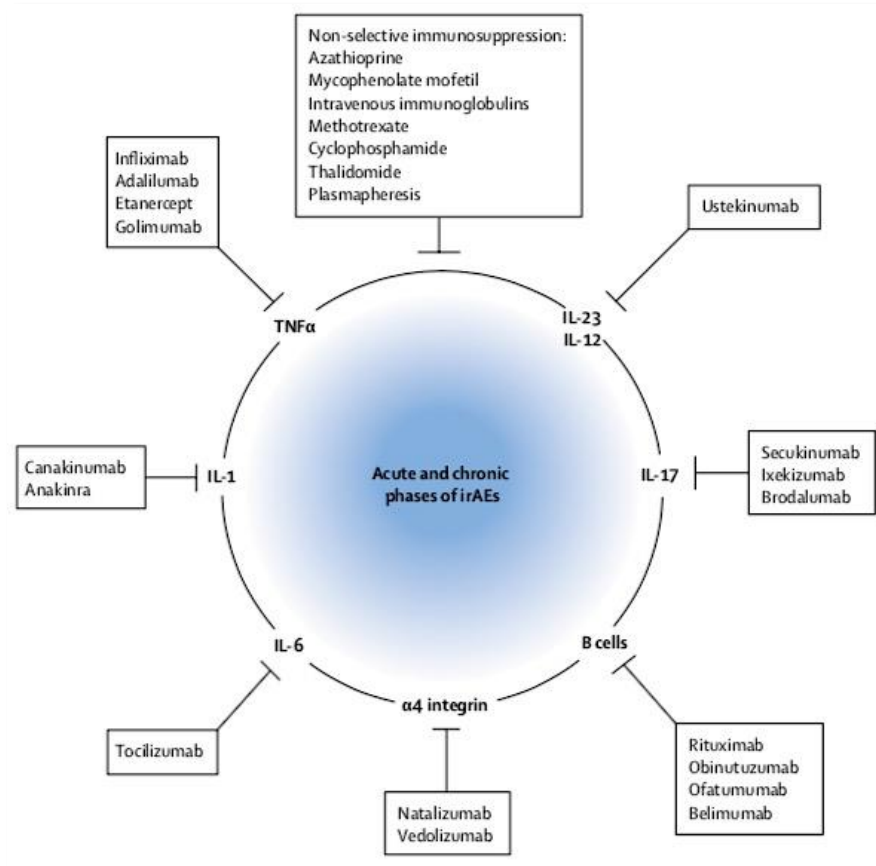
Traiter

Suivre

Principes de gestion des irAE

Monitorer la réponse !

Martins, Lancet Oncol 2019



J3

Corticorésistance

Des alternatives existent !



AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

ORIGINAL ARTICLE

Safety and efficacy of infliximab and corticosteroid therapy in checkpoint inhibitor-induced colitis

Emilie Kristine Dahl, Osama Karim Abed, Jens Kjeldsen, Marco Donia, Inge Marie Svane, Anders Dige, Jørgen Steen Agnholt, Jacob Tveiten Bjerrum, Jakob Benedict Seidelin

- 50% de rémission après 1 dose
- 73% de rémission après ≥ 2 doses
- répondeurs : améliorés dès J3
- surmortalité associée à ≥ 75 mg/j de corticoïdes

Prévenir

Anticiper

Diagnos
tiquer

Traiter

Suivre

Principes de gestion des irAE



Sevrage de la corticothérapie

Décroissance dès la résolution < G1
Sevrer en 4-8 semaines



Corticorésistance

Des alternatives existent !

Résolution

Discuter la réintroduction de
l'immunothérapie



POINTS FORTS

- La tolérance des immunothérapies par inhibiteur de check-points immunitaires (ICPI) est meilleure que celle des chimiothérapies conventionnelles.
- L'existence d'une maladie auto-immune (MAI) préalable ne constitue pas une contre-indication absolue à la prescription d'un ICPI, mais la survenue d'une éventuelle poussée de la MAI doit être prise en compte pour évaluer le rapport bénéfice/risque
- Les effets indésirables des ICPI sont de mécanisme dysimmunitaire, le plus souvent peu graves. Les effets indésirables létaux des ICPI sont rares, de l'ordre de 1%.
- La gestion des effets indésirables graves nécessite une approche multi-disciplinaire, au mieux dans le cadre d'une RCP dédiée.
- En cas de toxicité sévère, le traitement repose sur l'arrêt de l'ICPI et la corticothérapie systémique, et en cas d'échec sur une immunosuppression ou une immunomodulation.