

Complications infectieuses des immunothérapies Checkpoints inhibiteurs

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Sud

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Sud



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Liens d'intérêt

- BMS
- MSD
- Astra Zeneca

- Genzyme
- LFB
- CSL Behring

- Janssen

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)

Anti-immune check
points

• Autres

- Anti-C5 (Eculizumab)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

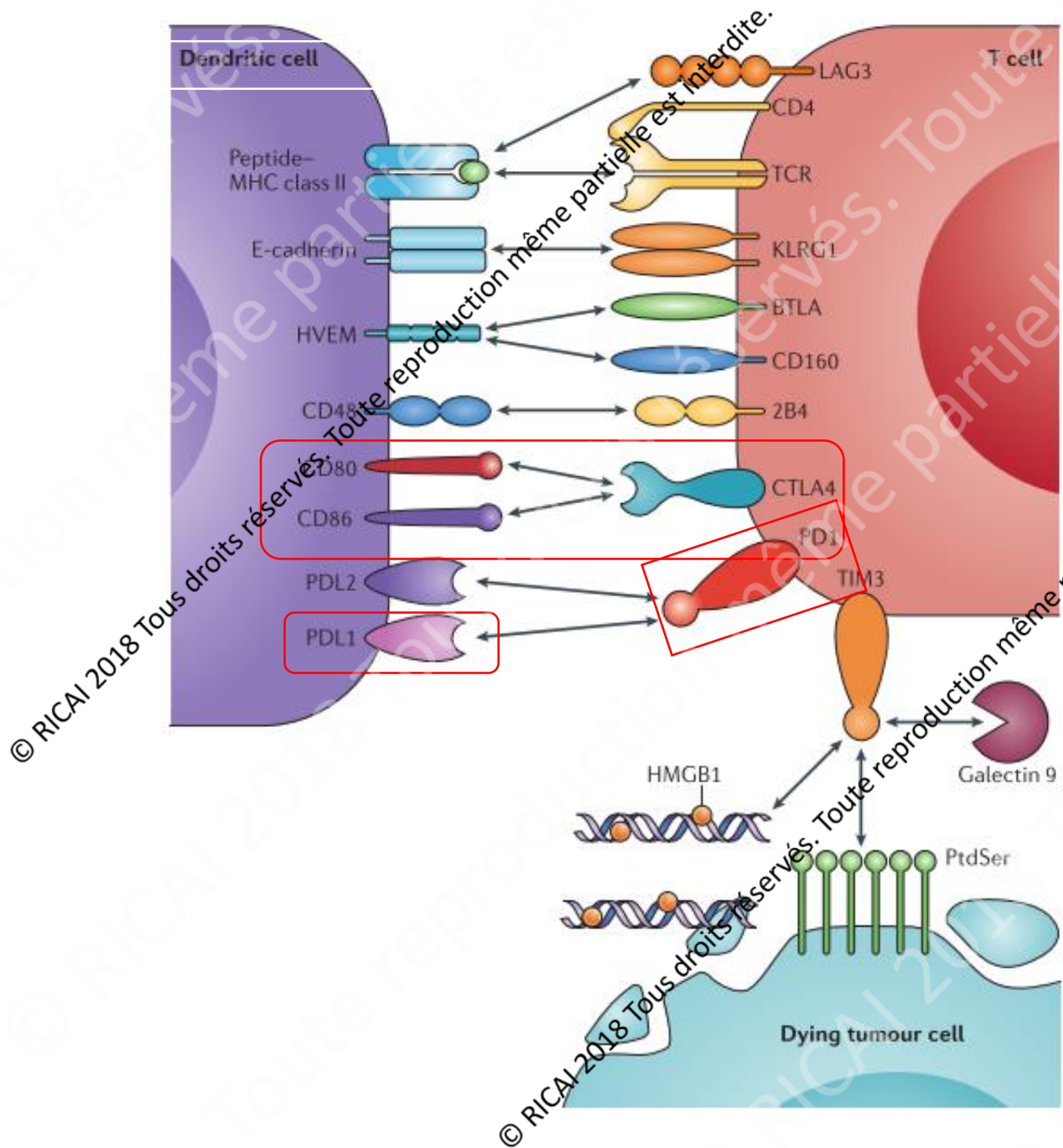
Les points de contrôle du Système Immunitaire

• 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

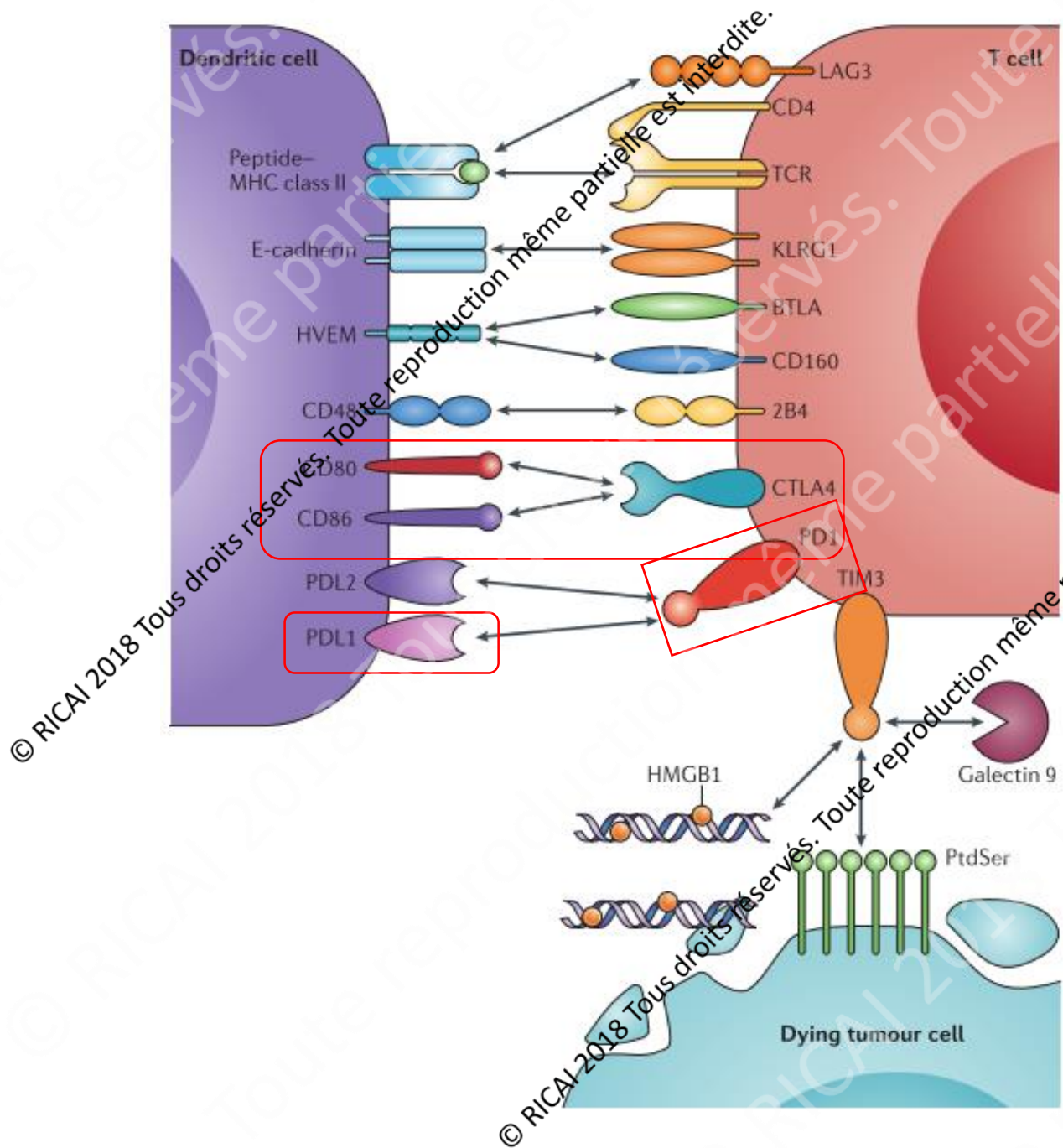
Rôle clé dans la communication entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques

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



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

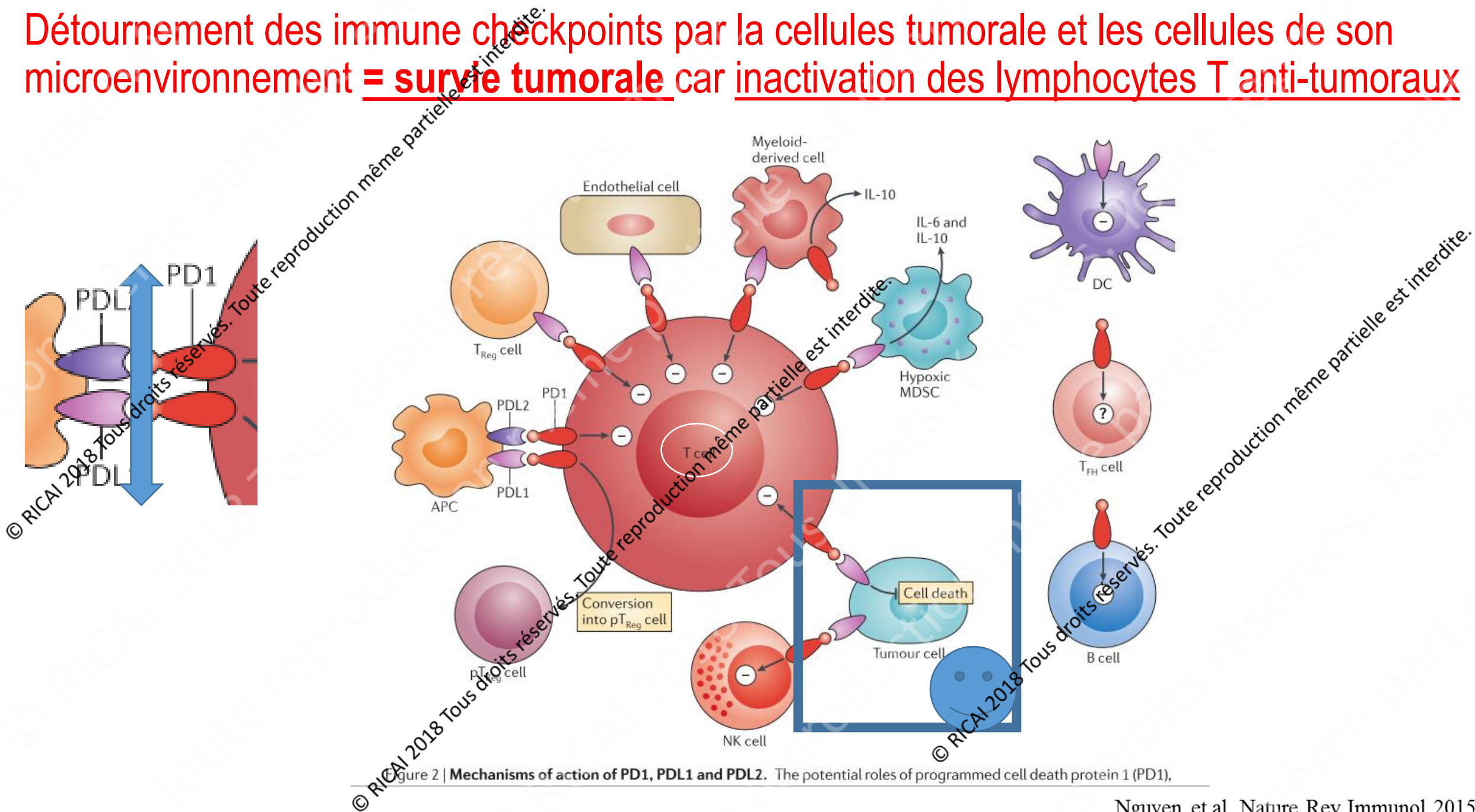
- Expression sur les lymphocytes T
- Induits après l'activation T
- Décrits pour la plupart chez l'homme sur des LT spécifiques de tumeurs (***et sur LT anti viraux***)
- Ligands exprimés sur les cellules du système immunitaire mais aussi les cellules de différents organes
- Voies PD1 et CTLA4 essentielles



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 PD1 = modèle murin de lupus (Nishimura et al. Immunity 1999)

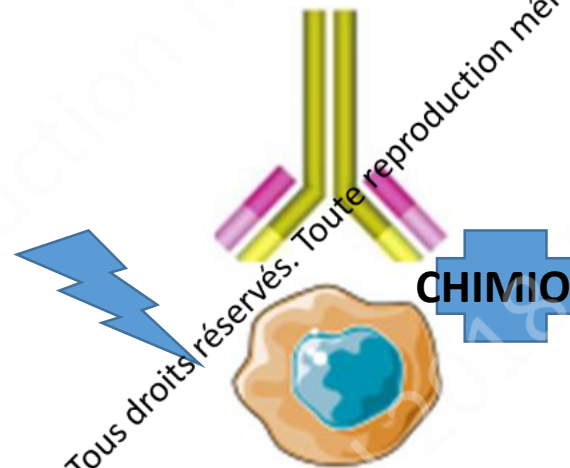
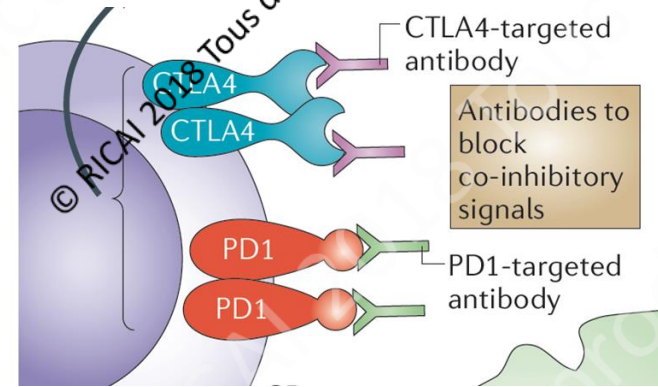
Détournement des immune checkpoints par la cellules tumorale et les cellules de son microenvironnement = survie tumorale car inactivation des lymphocytes T anti-tumoraux



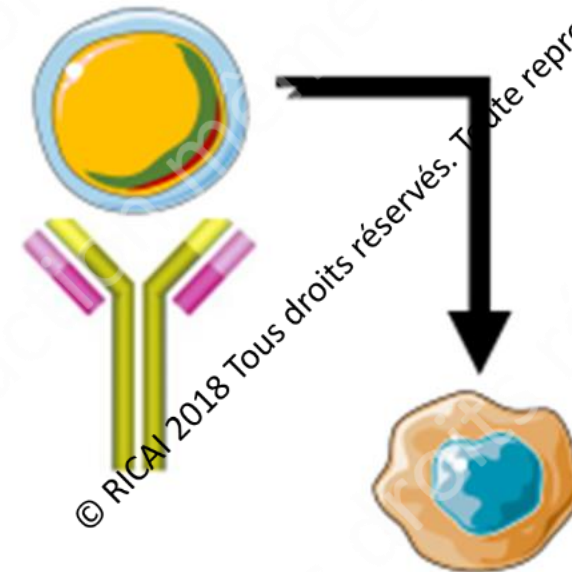
Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont une avancée majeure en oncologie

**Paradigme Historique:
Cibler la cellule tumorale**

**Nouveau Paradigme:
Cibler la cellule immunitaire**



Lymphocyte



Cellule Tumorale

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

- **Mélanome** avancé ou métastatique ou non résecable en association ou non à l'ipilimumab = 1^{ère} 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

Cancer du poumon idem mais PDL1+ en 1^{ère} ligne

Maladie de Hodgkin en rechute après autogreffe ou si autogreffe impossible

Cancer ORL en rechute métastatique si PDL1+ et échec chimiothérapie

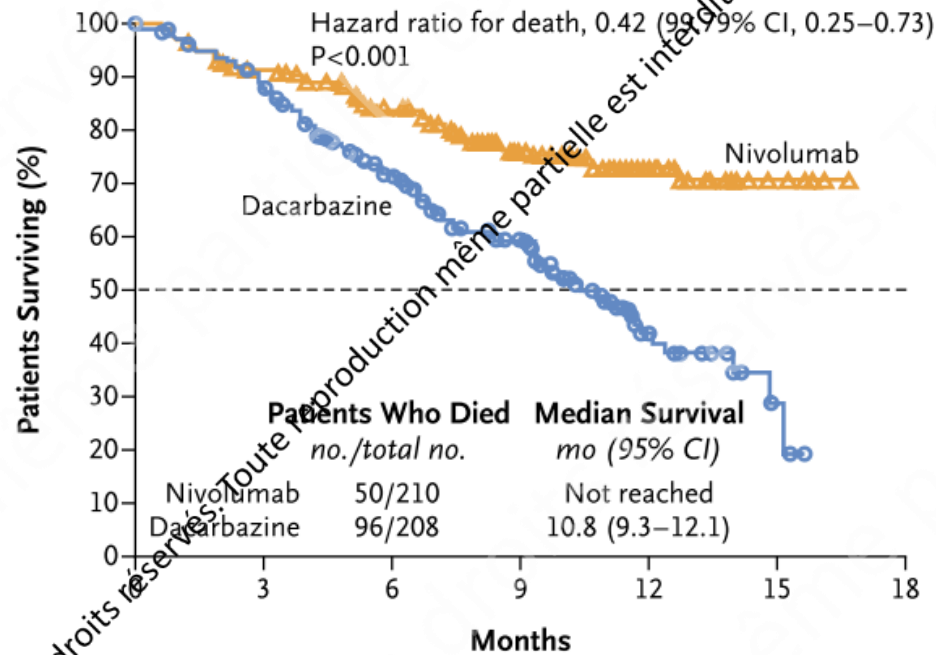
Tumeurs urothéliales métastatiques si échec ou inéligibilité à une chimiothérapie

3. Anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab et avelumab)

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

Indications en explosion !!!

A Overall Survival



2014

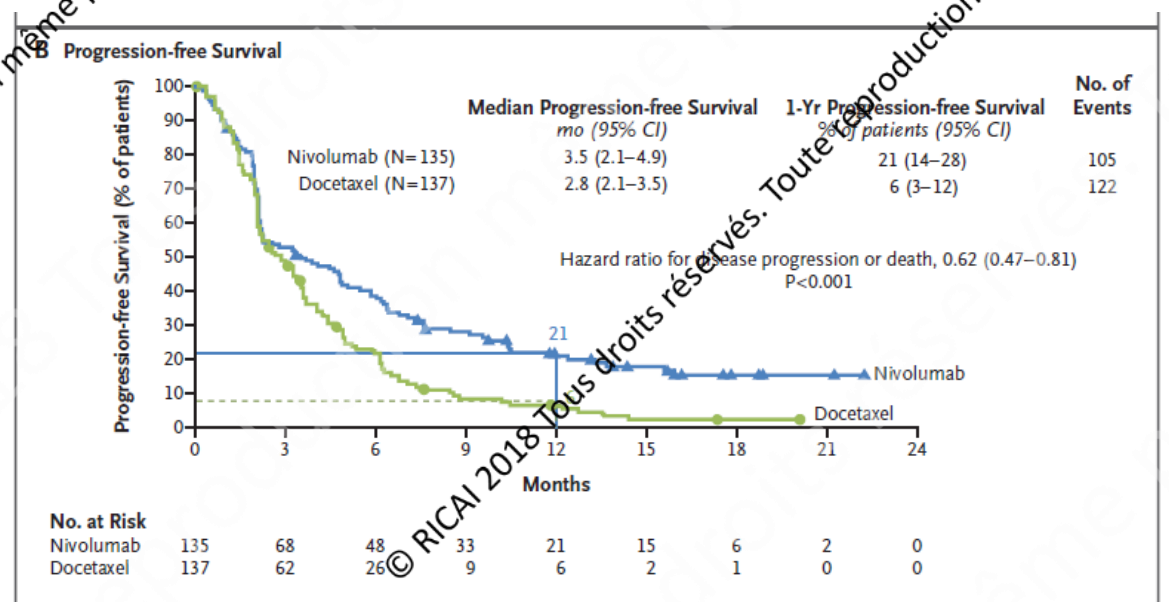
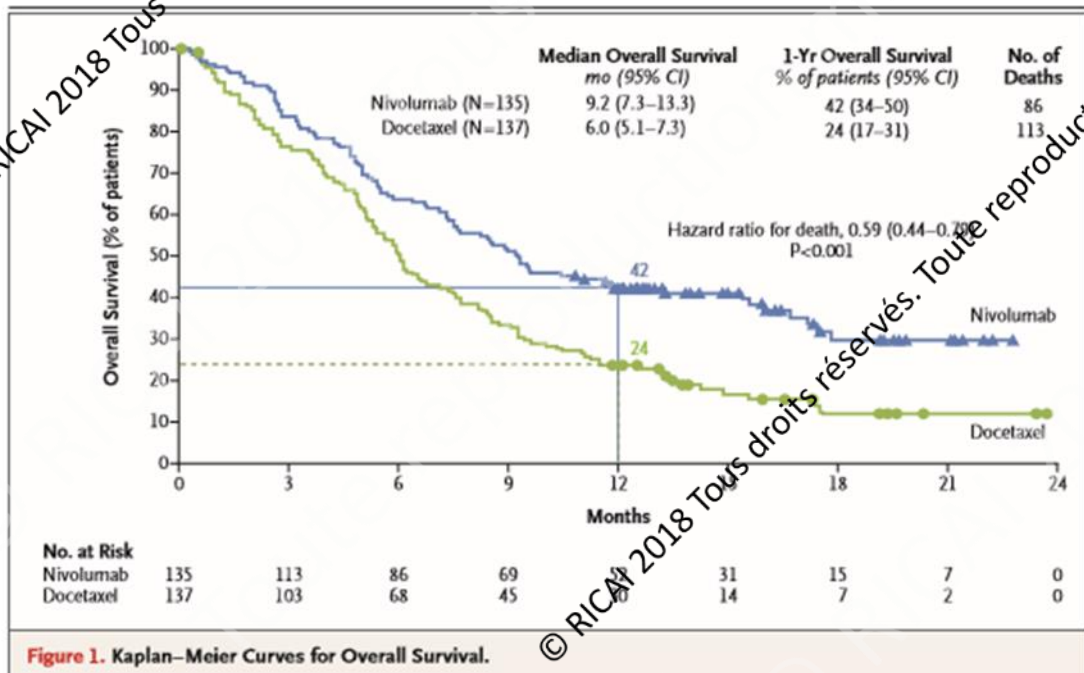
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D.,

Taux de survie globale à 12 mois : **72% - 42%**
Réponses prolongées : 20% de patients en vie à 10 ans !!!



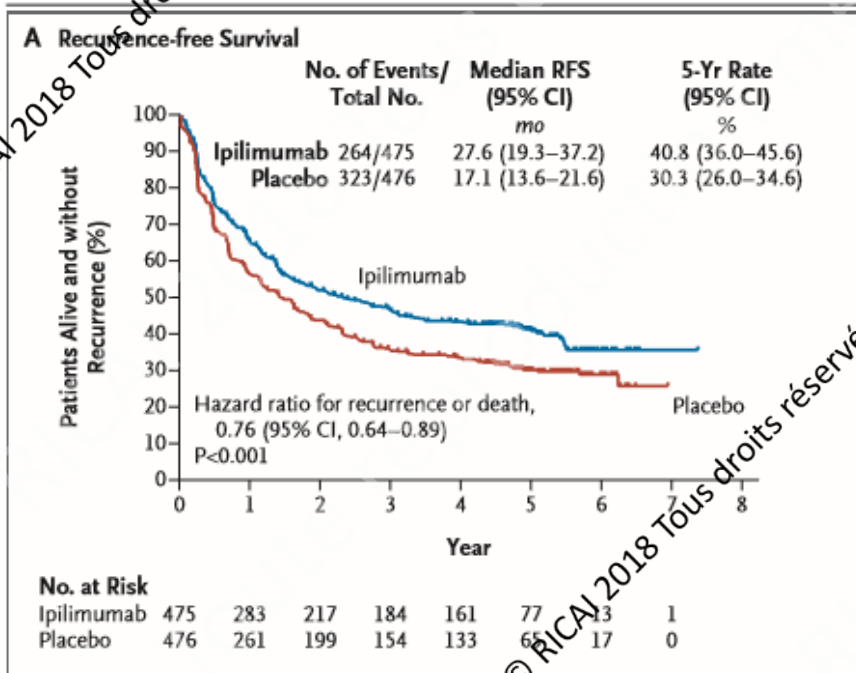
Anti-PD-1 et cancer du poumon (épidermoïde)

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 Schaeetzen, S. Suciú, and A. Testori

Eggermont et al. NEJM 2016

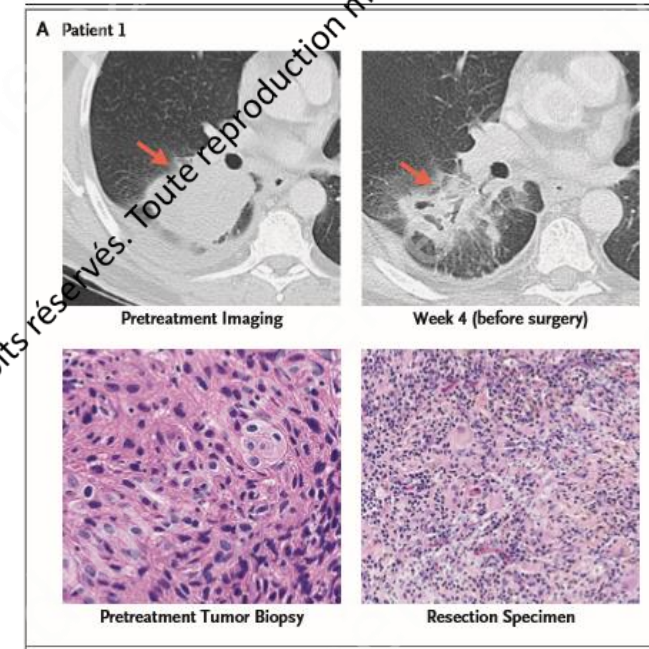


Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

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. Caushik, 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, M.E. Velculescu, S.L. Topalian, J.R. Brahmer, and D.M. Pardoll

Forde et al. NEJM 2018

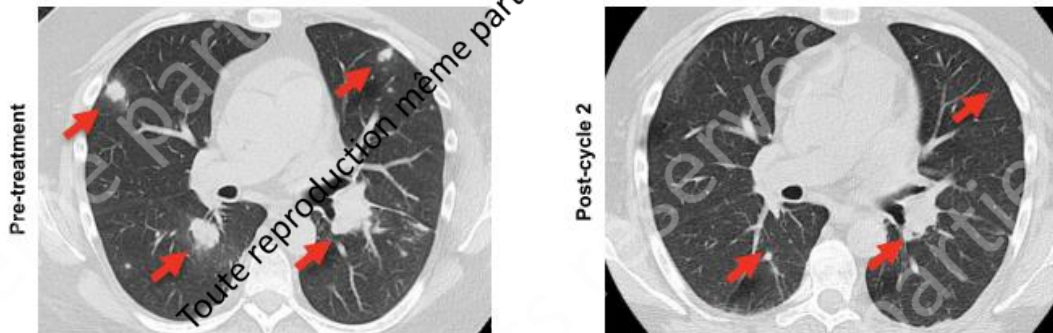
- Etude de faisabilité
- 2 injections de nivolumab
- 5 patients sur 22 font un irA dont 1 grade 3 (pneumonie)



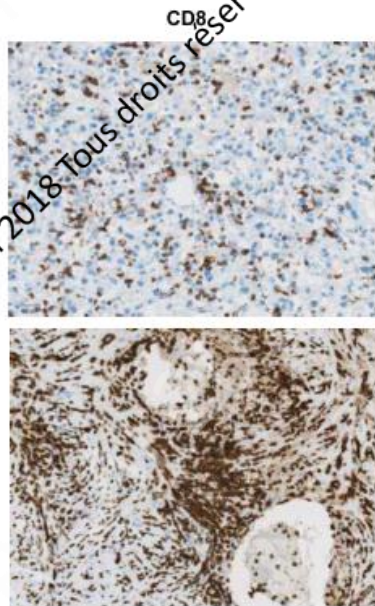
Comment ça marche ?

Sous traitement efficace, induction d'une réponse cytotoxique, absente si pas d'efficacité

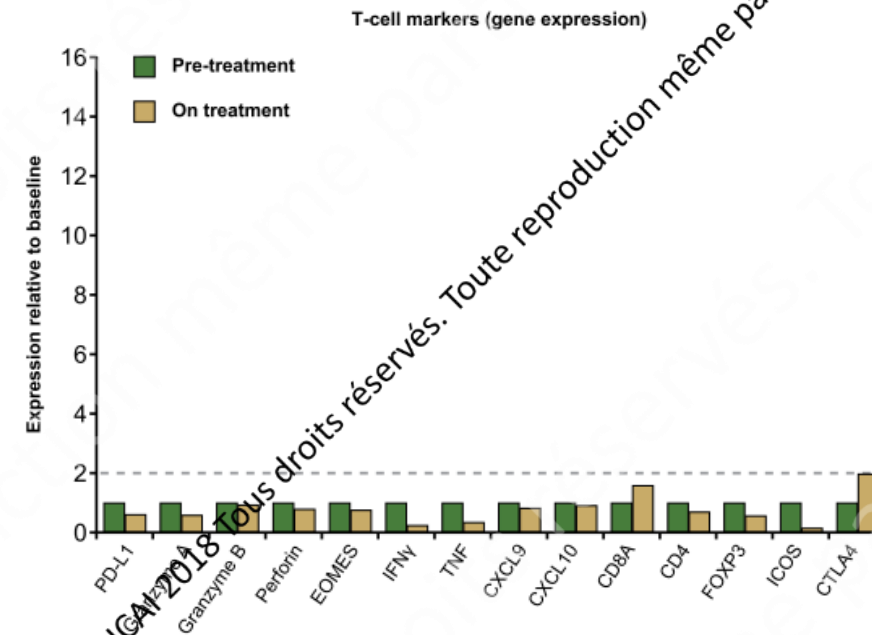
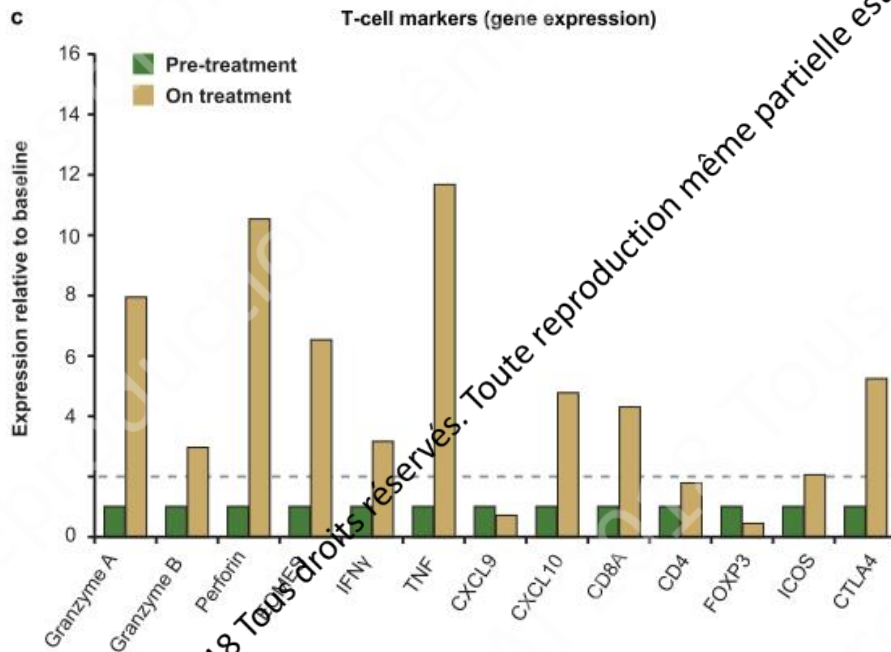
a



b



c



Herbst et al.
Nature 2014

Extended Data Figure 7 | Biomarker analyses for a responding patient receiving MPDL3280A. A patient with PD-L1-positive (IHC (IC) 3) renal cell carcinoma demonstrates an increase in CD8⁺ T-cell staining from a tumour biopsy of a shrinking lesion during week 4 of treatment with MPDL3280A that demonstrates an increase in CD8⁺ T-cell infiltration

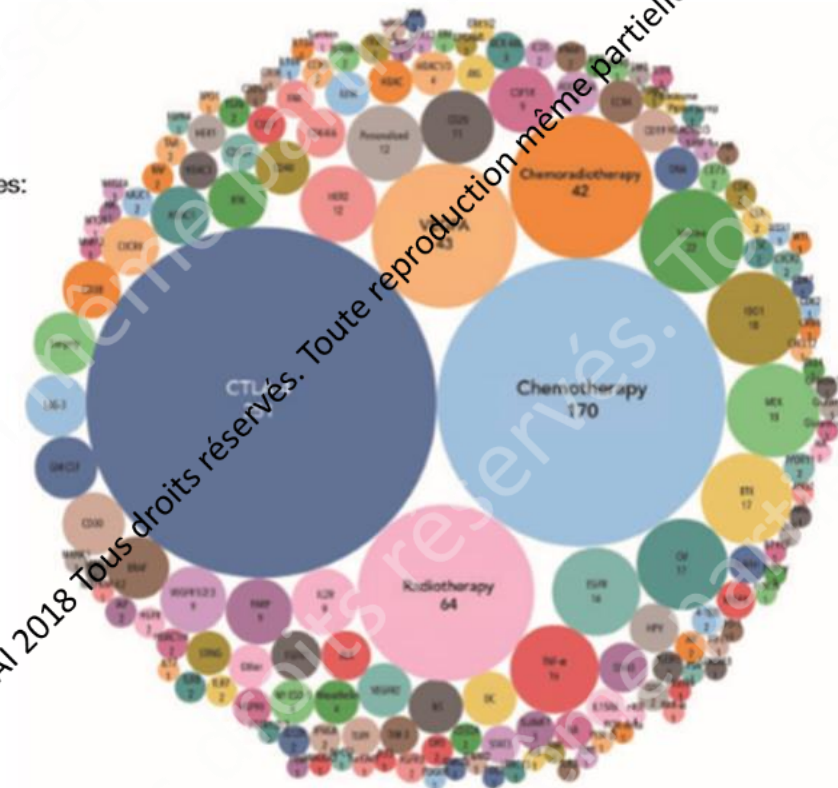
Les anticorps ciblant les « immune-check points » du système immunitaire constituent une nouvelle stratégie thérapeutique majeure

- Des taux de réponses inégalées par d'autres moyens thérapeutiques (40% en moyenne, >60% dans les lymphomes de Hodgkin, ...)
- *L'avenir est aux combinaisons++*



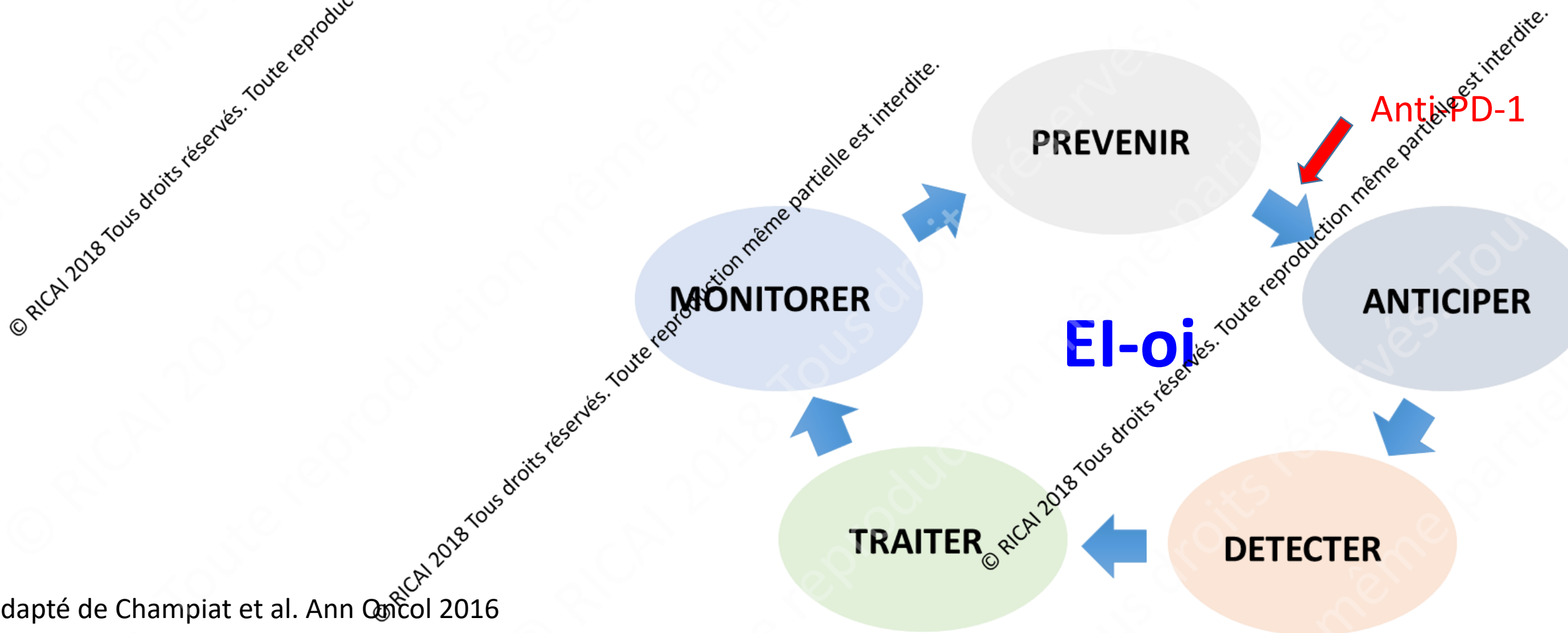
Numbers of trials using common combo strategies:

1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42



Les points de contrôle du Système Immunitaire

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



Ipilimumab

Yervoy™, package insert, BMS 2011

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

Follow color code to appropriate management guide section.



Diarrhées et douleurs abdominales = colite inflammatoire « Crohn like »

Evolution vers perforation intestinale et péritonite

Traitement par corticoïdes +/- anti-TNFα

Risque effet classe IV-V

30%

GASTROINTESTINAL

GO TO PAGE 6

Signs and symptoms such as

- Diarrhea
- Abdominal pain
- Blood or mucus in stool
- Bowel perforation
- Peritoneal signs
- Ileus

Neuropathies périphériques

Guillain Barré

Myasthénie

Méningite aseptique

Tt= corticoïdes et Tt spécifique du GB

NEUROLOGIC

• Paresthesia

4-8%

ENDOCRINE

GO TO PAGE 14

Traitement par corticoïdes

+/- MMF

5%

LIVER

GO TO PAGE 8

Signs such as

- Abnormal liver function tests (eg, AST, ALT) or total bilirubin

Thyroïdite avec hypo/hyper T

Insuff surrénalenne

DID

Hypophysite

Tt= orthothérapie

Survi TSH T3T4 ++

IRM cérébrale et exploration des axes endocriniens si symptôme

including ocular manifestations

GO TO PAGE 16

[Rash, prurit, œdème] > Sd Lyell, mal bulleuse, vascularite, Sweet, Stevens Johnson

1-4% grades III-IV

Tt corticoïdes locaux

40%

50%

SKIN

GO TO PAGE 10

Symptoms such as

- Pruritus
- Rash

Taux moyen d'EI grade 3-4 ≈ 20%

Please see each organ system section

Prieto et al. Clin Cancer Res, 2013; Andrews et al. Cancer Manag Res 2012; Hodi et al. NEJM 2010

Effets indésirables immunologiques des anti-PD1 et anti-PDL1

Fréquences moyennes (range) sur 13+4 études (grade 1 à 5) (Brahmer et al. JCO 2010-2013, Topalian et al. Nejm 2012, JCO 2014, Weber et al. JCO 2013, Robert et al, NEJM 2014, Lancet 2014, Ansell et al. NEJM 2014, Hamid et al. NEJM 2013, Westin et al. Lancet Oncol 2014, Motzer et al. NEJM 2015, Garon et al. NEJM 2015, Brahmer et al NEJM 2015) Brahmer et al. NEJM 2012, Powles et al. Nature 2014, Herbst et al. Nature 2014)

POUMONS

3% (0 – 10%)

Pneumonie interstitielle

7 décès (2000 malades traités), seul EI grade V (cancer du poumon > mélanome)

traitement par arrêt Ac + corticoïdes

TUBE DIGESTIF

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

Evolution favorable avec arrêt de l'Ac +/- traitement par corticoïdes

Pancréatite

PEAU

30% (17-37%)

Vitiligo, rash, sd sec

HEPATITE

5% (0 – 10%)

Cytolyse > cholestase

Bilan pré injection ++

Corticoides

ENDOCRINOPATHIES

6% (0 - 12%)

Thyroidite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne, Hypophysite

Tt= opthérapie

Suivi TSH T3T4 ++

SYSTÈME NERVEUX: 6%

ARTHRALGIES MYALGIES

8% - 2,5% (0 - 40%)

Isolées ou associées

Polyarthrite possible

Tt: arrêt Ac, AINS, corticothérapie

Taux moyen d'EI grade 3-4 ≈ 10%

Effets secondaires immunologiques des combinaisons...

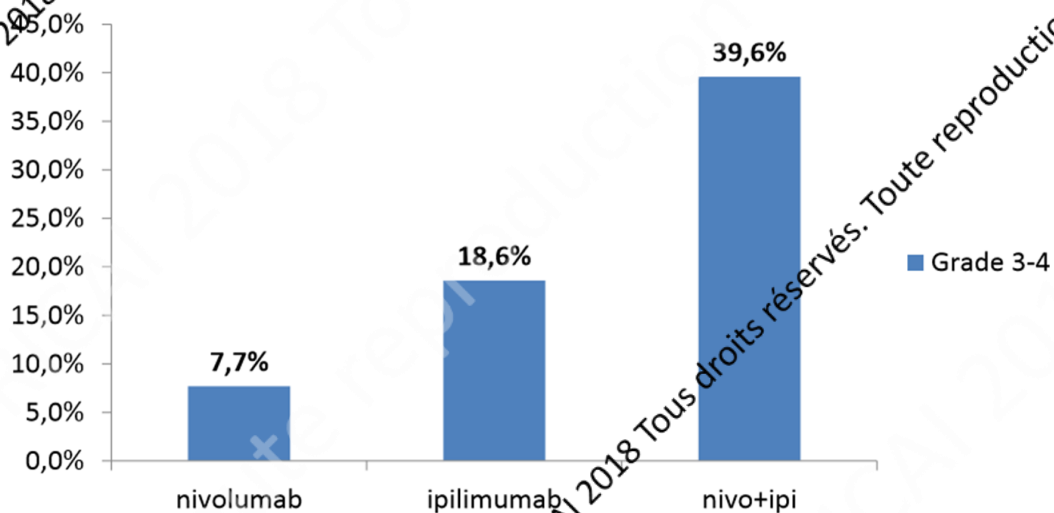
• Majoration des toxicités

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

53% de toxicités grade 3-4 d'origine immunologique

38% traités par corticoïdes et 3 immunosuppresseurs

Grade 3-4 Adverse Events with anti-CTLA4 + anti-PD-1



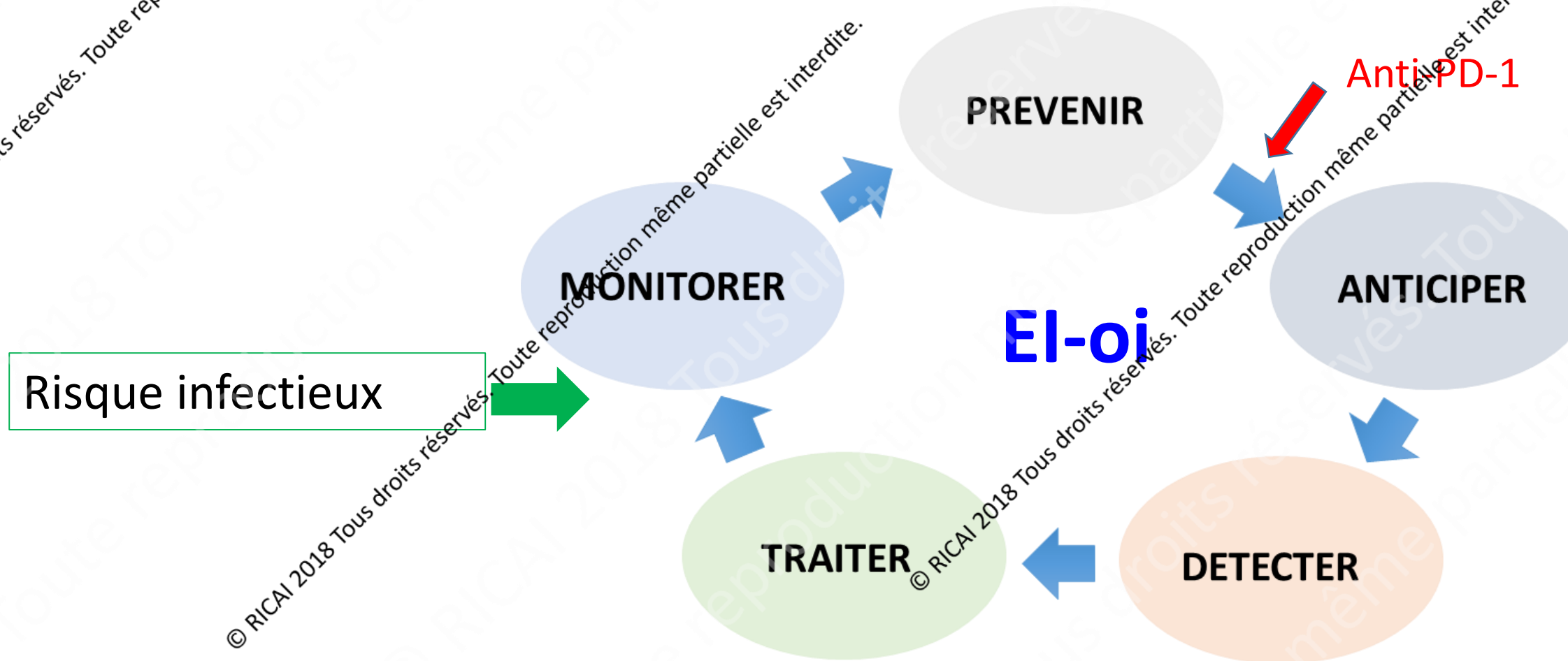
Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015.

Table 2. Highest Grade of Selected Treatment-Related Adverse Events

Event	All Patients in Concurrent-Regimen Group (N = 53)	
	All Grades	Grade 3 or 4
Pneumonitis	3 (6)	1 (2)
Endocrinopathy	7 (13)	1 (2)
Hypothyroidism	2 (4)	0
Hypophysitis	2 (4)	1 (2)
Thyroiditis	3 (6)	0
Adrenal insufficiency	2 (4)	0
Hyperthyroidism	2 (4)†	0
Thyroid-function results abnormal	1 (2)	0
Hepatic disorder	12 (23)	8 (15)
Aspartate aminotransferase increased	11 (21)	8 (15)
Alanine aminotransferase increased	11 (21)	5 (13)
Gastrointestinal disorder	11 (21)	6 (11)
Diarrhea	20 (38)	5 (9)
Colitis	18 (34)	3 (6)
Renal disorder	9 (17)	2 (4)
Blood creatinine increased	3 (6)	3 (6)
Acute renal failure	3 (6)	3 (6)
Renal failure	2 (4)	2 (4)
Tubulointerstitial nephritis	1 (2)	1 (2)
Skin disorder	1 (2)	0
Rash	37 (70)	2 (4)
Pruritus	29 (55)	2 (4)
Urticaria	25 (47)	0
Blister	1 (2)	0
Infusion-related reaction	1 (2)	0
	1 (2)	0

Les points de contrôle du Système Immunitaire

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



Quels risques infectieux pour les patients sous immunothérapie anti-cancéreuse ?

- Pas de sur-risque spécifique lié aux molécules (Redelman-Sidi G et al. Clin Microbiol Infect 2018)
- Risques liés aux corticoïdes sur un terrain fragile du cancer métastatique

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Clin Infect Dis. 2016 Dec

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

Maria Del Castillo,¹ Fabian A. Romero,² Esther Argüello,² Chrisann Kyi,³ Michael A. Postow,² and Gil Redelman-Sidi²

¹Department of Medicine, Jacobi Medical Center, Bronx; ²Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and ³Department 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
Bacterial	46
Pneumonia	13
Intra-abdominal infection	7
Craniofacial infection	3
Bacterial bloodstream infection	3
<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	10
Fungal	6
Invasive pulmonary aspergillosis	2
Pneumocystis pneumonia	3
<i>Candida</i> bloodstream infection	1
Viral	5
Zoster (disseminated or facial)	3
CMV enterocolitis	1
EBV reactivation causing facial nerve paralysis	1
Parasitic	1
Strongyloides hyperinfection	1
Total^a	58

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

^a 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

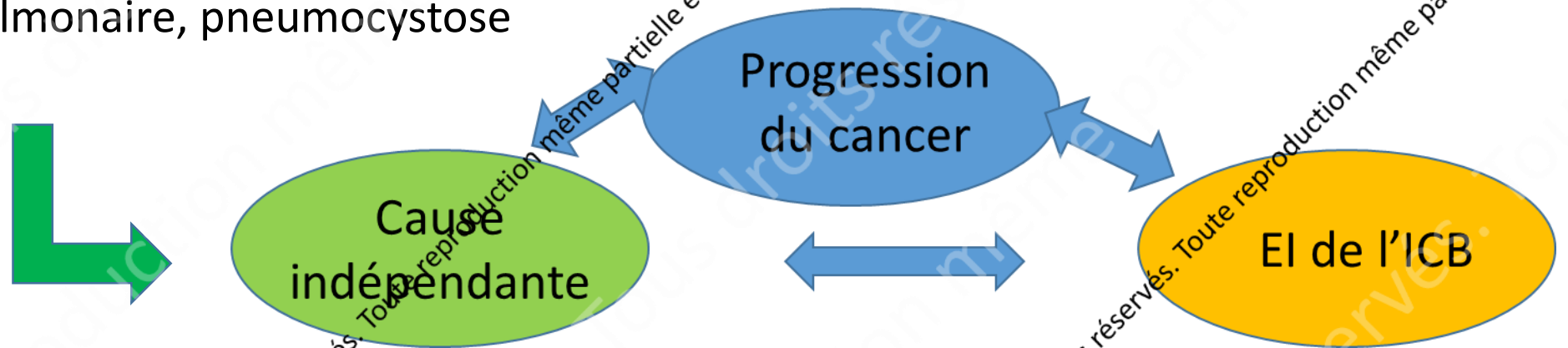
Characteristic (n = 740 Patients)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 686)		
Age, y, mean (range)	63 (4–93)	61.6 ± 2.0	63.0 ± 0.5	.47	
Male sex	469 (63)	40 (74)	430 (63)	.11	1.70 (.90–3.09)
Prior chemotherapy	229 (31)	20 (37)	209 (30)	.36	1.34 (.76–2.39)
Prior temozolomide	142 (19)	12 (22)	130 (19)	.59	1.22 (.64–2.36)
Corticosteroid use	339 (46)	46 (85)	293 (43)	<.0001	7.71 (4.71–16.18)
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)	.28	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 prednisonne $\geq 20\text{mg/j}$ ≤ 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)

Risque infectieux

Risques liés aux
corticoïdes et
immunosuppresseurs

Risque infectieux ?

Anti-PD-1

EI-oi

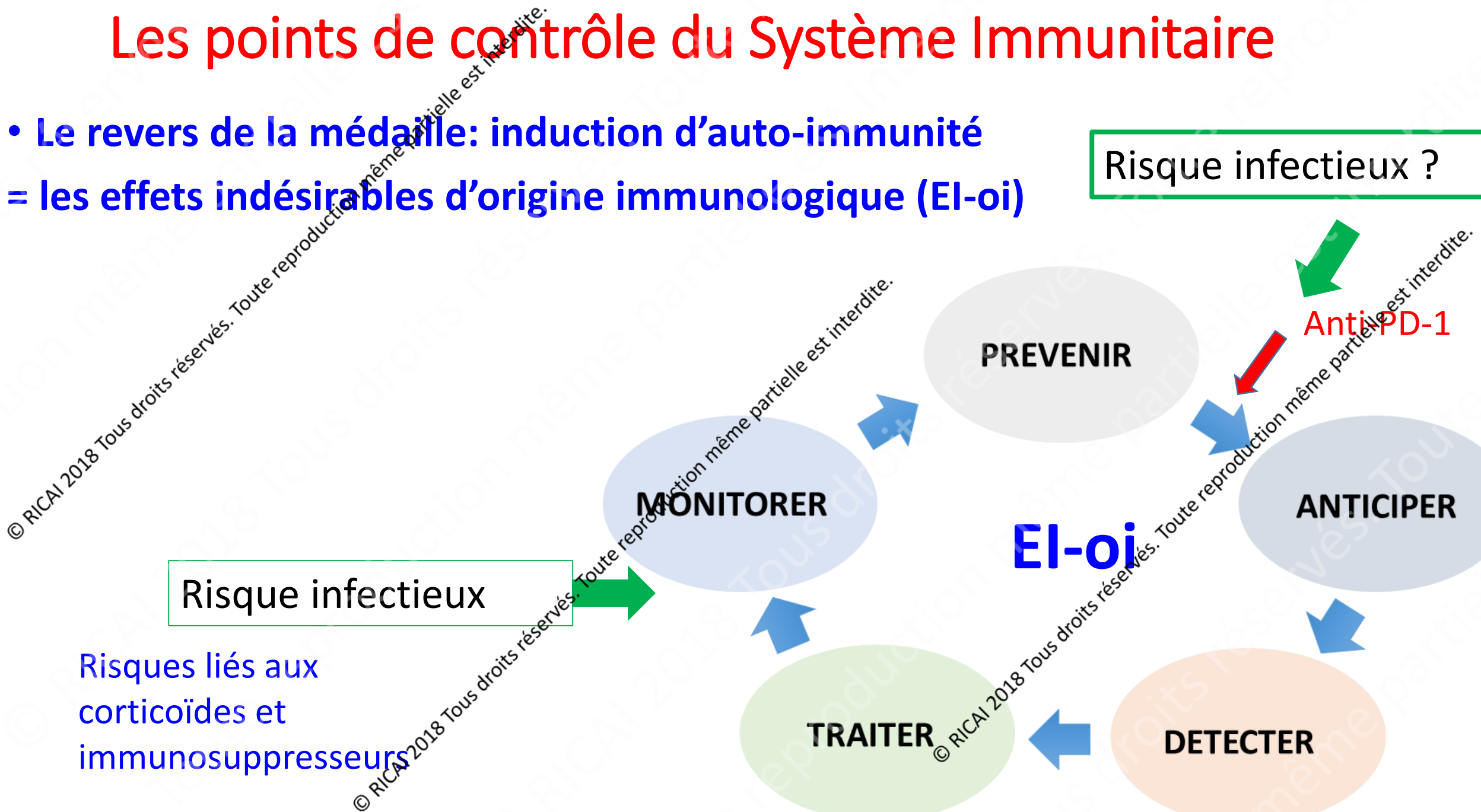
MONITORER

PREVENIR

ANTICIPER

TRAITER

DETECTER



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 ?

Melanoma Res. 2018 Apr;28(2):155-158. doi: 10.1097/CMR.000000000000034.

Safety and efficacy of anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma and non-small-cell lung cancer in patients with viral hepatitis: a case series.

Kothapalli A¹, Khattak MA^{1,2,3}.

Près d'une centaine de cas rapportés : aucune hépatite grave

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 Szele,† 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, Uxin Lang, Jaclyn Neely, Hao Tang, Homa B Dastgheib, 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

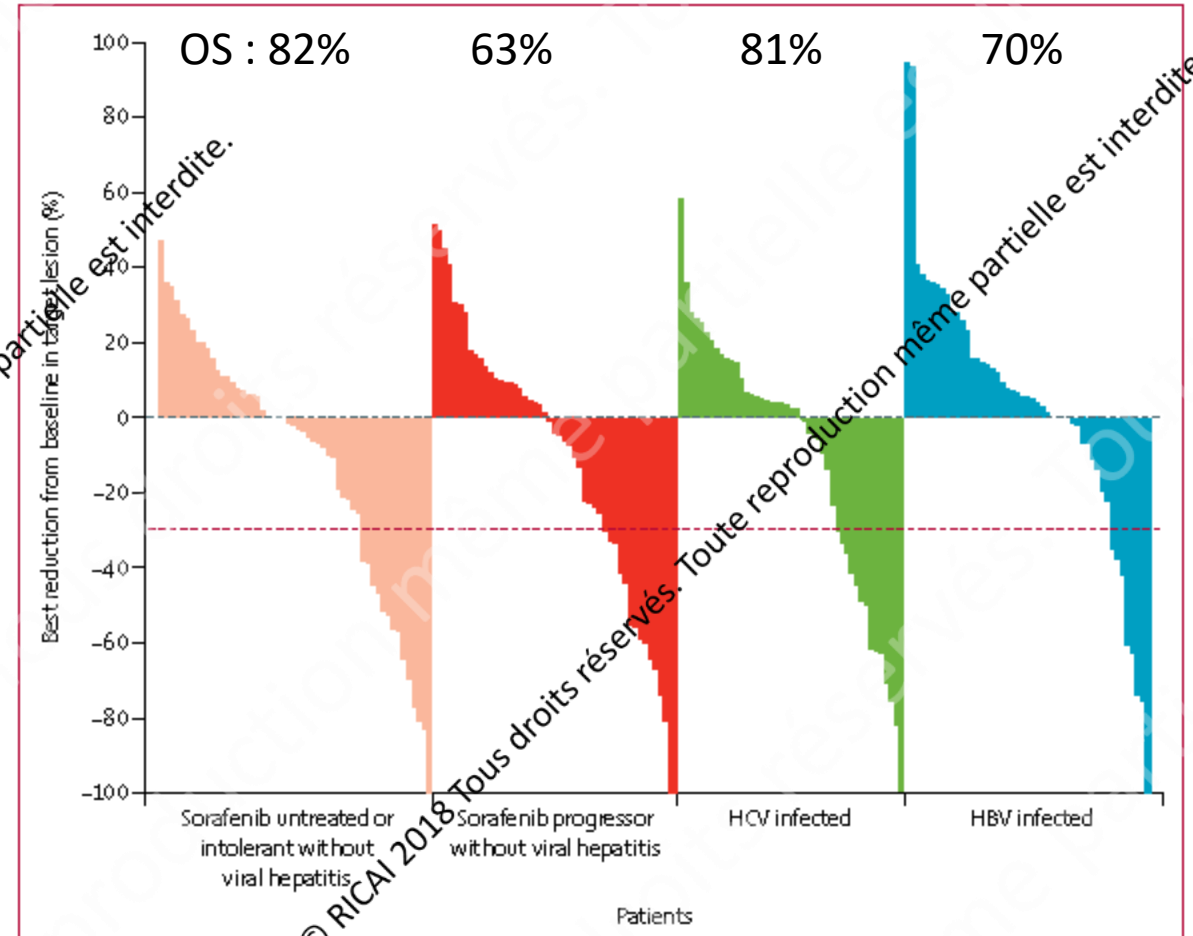


Figure 4: Best percentage change in tumour burden

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.

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

- Hépatites B et C : risque d'hépatite fulminante ? NON

= Pas de contre-indication à traiter un patient avec une hépatite chronique par anti-checkpoint mais surveillance du BHC et traitement anti-VHB préférable

- VIH : ?? IRIS?

J Clin Oncol. 2018 Jul;13(7):1037-1042. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.031. Epub 2018 Apr 6.

Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients With Non-Small Cell Lung Cancer.

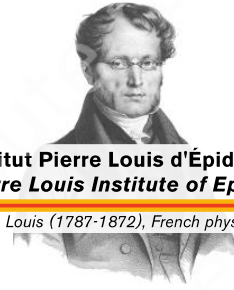
Ostios-Garcia L¹, Faig J², Leonardi GC¹, Adeni AE¹, Subegdjo SJ¹, Lydon CA¹, Raygachari D², Huberman MS², Sehgal K², Shea M², VanderLaan PA³, Cheng MP⁴, Marty FM⁴, Hammond SP⁴, Costa DB², Awad MM⁵.

Ann Oncol. 2018 Apr 1;29(4):1065-1066. doi: 10.1093/annonc/mdx817.

PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy?

Lavolé A^{1,2}, Guihot A^{3,4,5}, Veyri M⁶, Lambotte O^{7,8,9,10}, Autran B^{3,4,5}, Cloarec N¹¹, Le Garff G¹², Flament T¹³, Cadranet J^{1,2}, Spano JP^{6,14,15}.

Près d'une cinquantaine de cas rapportés : aucun E-i grave



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



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

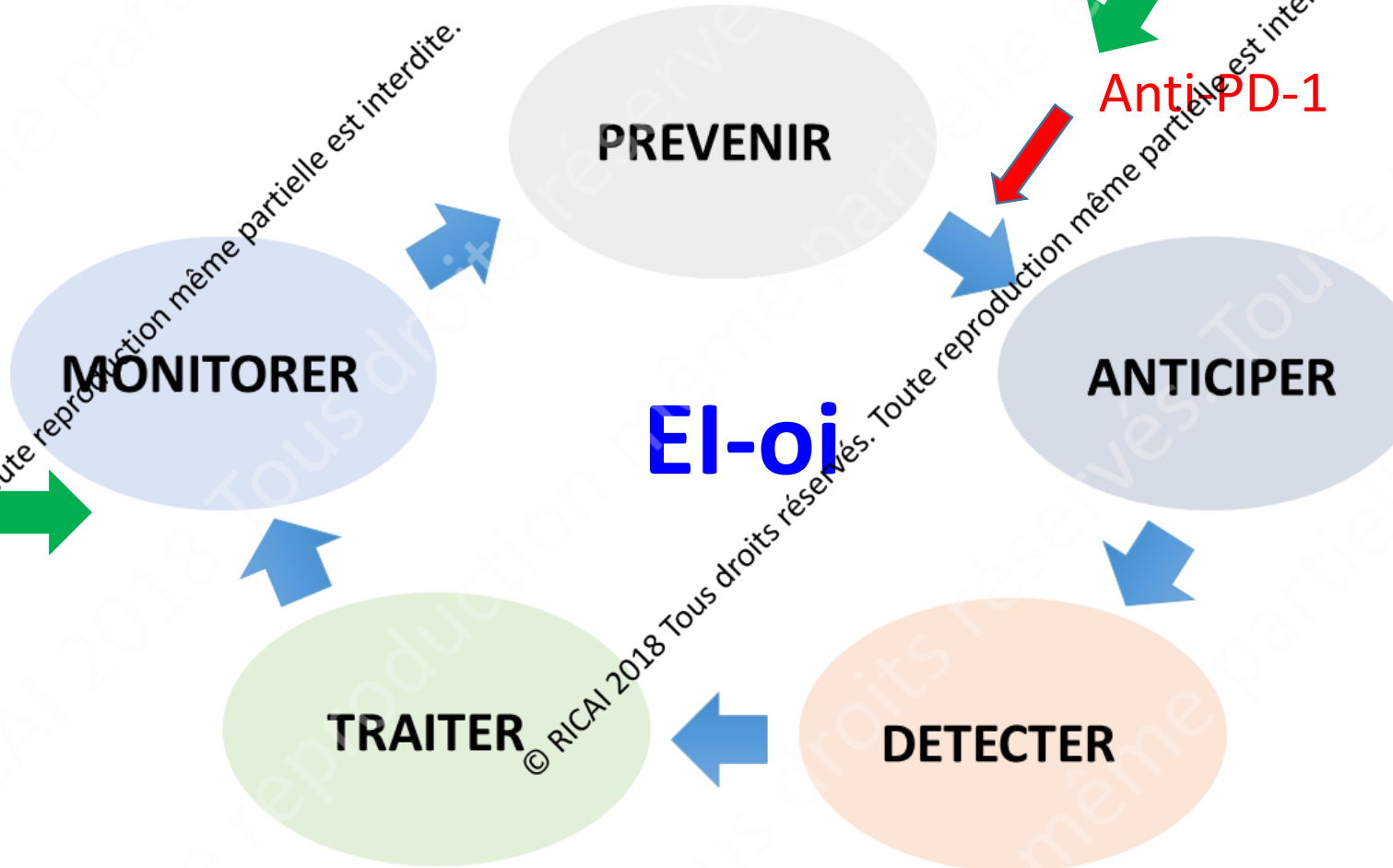
Les points de contrôle du Système Immunitaire

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

Risque infectieux ?

Risque infectieux

Risques liés aux
corticoïdes et
immunosuppresseurs



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

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

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Actions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Sud 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
- Le réseau a participé à l'élaboration de recommandations de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques publiées et développées sous forme d'application web (Application mobile iPhone "Manuel pratique d'oncologie de Gustave Roussy" sur Apple Store et Google Play <https://itunes.apple.com/fr/app/manuel-pratique-doncologie/id733938480?mt=8> ou <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.iledesmedias.mpo>)

Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28.

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper.

Champiat S¹, Lambotte O², Barreau E³, Belkhir R⁴, Berdelou A⁵, Carbonnel F⁶, Cauquil C⁷, Chanson P⁸, Collins M⁶, Durrbach A⁹, Ederhy S¹⁰, Feuillet S¹¹, François H⁹, Lazarovici J¹², Le Pavec J¹³, De Martin E¹⁴, Nateus C¹⁵, Michot JM¹⁶, Samuel D¹⁴, Soria JC¹, Robert C¹⁷, Eggermont A¹⁸, Marabelle A¹⁹.

- Mise en place d'une RCP ImmunoTOX

GR Network of Specialists

Lung Specialist
Jérôme LE PAVEC
Marie Lannelongue



Internal Medicine
Olivier LAMBOTTE
Kremlin Bicêtre



Dermatologist
Caroline ROBERT



Endocrinologist
Philippe CHANSON
Kremlin Bicêtre



GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS GRAND PARIS

GR Oncologist

Hematologist
Julien LAZAROVICI



Nephrologist
Hélène FRANÇOIS
Kremlin Bicêtre



Cardiologist
Stéphane EDERHY



Centre d'Expertise des Complications des Immunothérapies Anti-Cancéreuses
centre.immunotox.hups@aphp.fr

Gastro Enterologist
Franck CARBONNEL
Kremlin Bicêtre



Rhumatologist
Rakiba BELKHIR
Kremlin Bicêtre



Hepatologist
Didier SAMUEL
Paul Brousse



Neurologist
Cécile CAUQUIL
Kremlin Bicêtre



Ophtalmologist
Emmanuel BARREAU
Kremlin Bicêtre



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

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

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

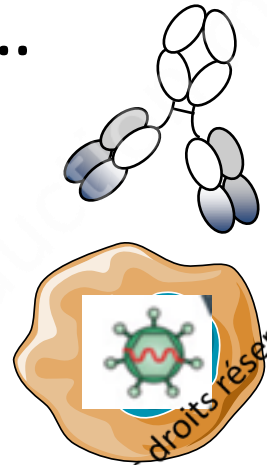
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

Paradigme historique:
Cibler la cellule infectée

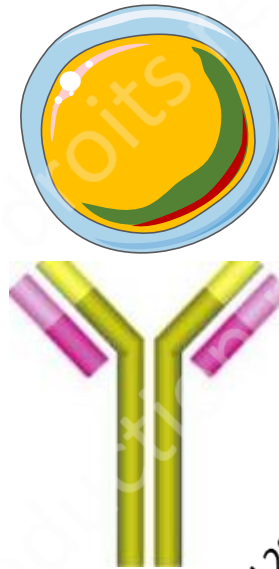
Nouveau paradigme:
Cibler les cellules immunitaires

ARV, bNabs, agents ciblant la latence...

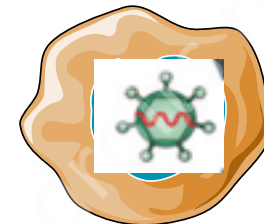


Cellule infectée

Lymphocyte



Anti PD1,...



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

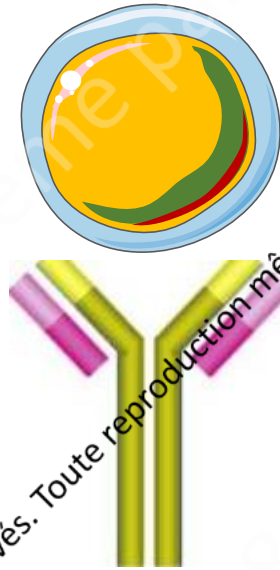
Quels exemples ?

Infections à LCMV chez la souris

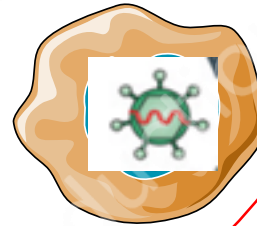
Hépatite B et C

Tuberculose

Lymphocyte



Anti PD1, ...



VIH

Choc septique

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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 Gardner^{1*}, Jay Lalezari², Eric Lawitz³, Michael DiMicco⁴, Rheem Ghalib⁵, K. Rajender Reddy⁶, Kyong Mi Chang^{6,7}, Mark Sulkowski⁸, Steven O' Marro⁹, Jeffrey Anderson¹, Bing He¹, Vikram Kansra¹⁰, Fiona McPhee¹¹, Megan Wind-Rotolo¹⁰, Dennis Grasela¹, Mark Selby¹², Alan J. Korman¹², Israel Lowy¹²

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)

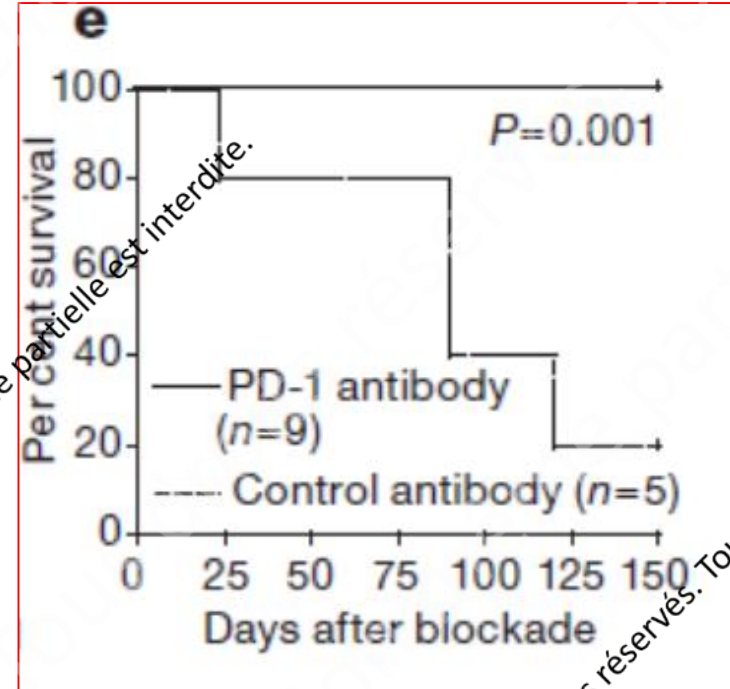
Letter

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

Vijaya Kumar Velu^{1,2,6}, Kehmia Titanji^{1,2,6}, Baogong Zhu^{3,4}, Sajid Husain^{1,2}, Annette Pladevega^{1,2}, Lilin Lai^{1,2}, Thomas H. Vanderford⁵, Lakshmi Chennareddi^{1,2}, Guido Silvestri⁵, Gordon J. Freeman^{3,4}, Rafi Ahmed¹ & Rama Rao Amara^{1,2}

- ▶ 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

Quels exemples ?

Tuberculose

Implication de la voie PD-1/PD-L1 pour limiter l'inflammation dans la tuberculose mais favorise la persistance du BK (Sakais et al. PLoS Pathogen 2016)

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 27;107(30):13402-7. doi: 10.1073/pnas.1007394107. Epub 2010 Jul 12.

Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis.

Lázár-Molnár E¹, Chen B, Sweeney KA, Wang EJ, Liu W, Lin J, Porcelli SA, Almo SC, Nathenson SG, Jacobs WR Jr.

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 H¹, Mateus C², Chouaid C³, Besse B⁴, Mouton R⁵, Lantieri A⁵, Michot JM⁶, Champiat S⁵, Voisin AL⁷, Lambotte G⁸.

- Plusieurs observations de réactivation de tuberculose chez des patients sous anti-PD-1

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

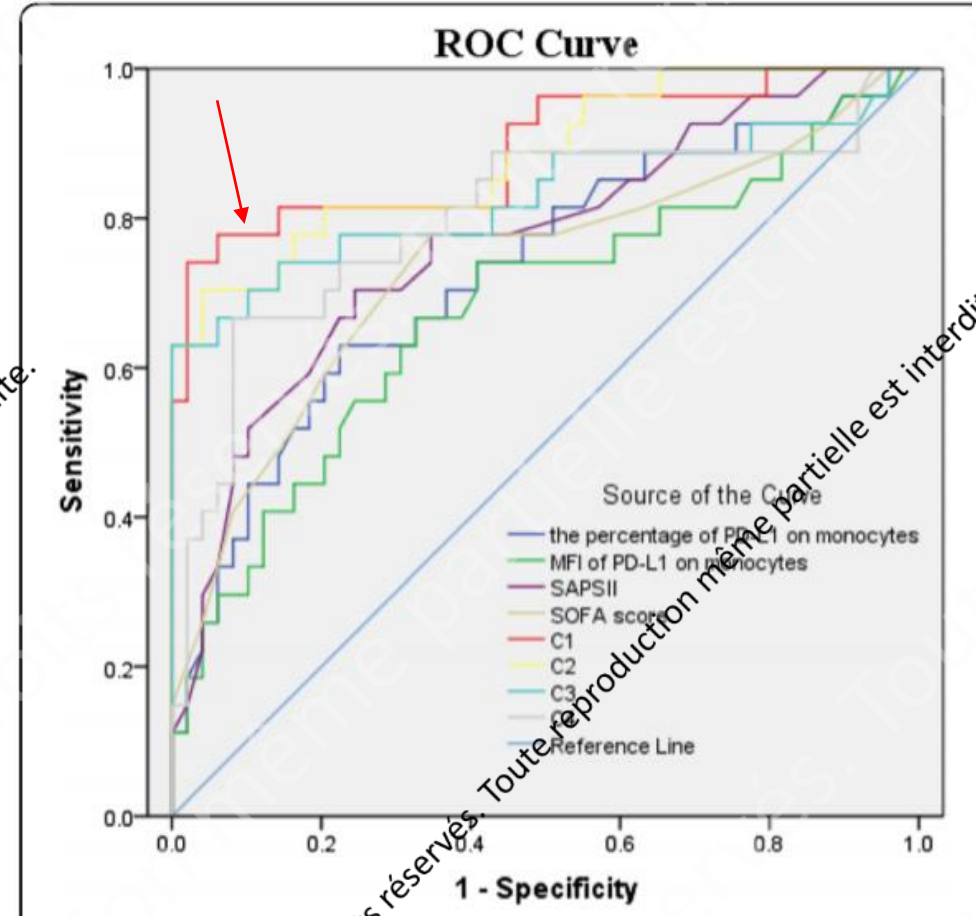
Shao et al. *Critical Care* (2016) 20:124
DOI 10.1186/s13054-016-1301-x

Critical Care

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



C1 = % PD-L1 monocytes + SAPSII

Quels exemples ?

Choc septique

Bloquer l'axe PD-1 / PD-L1 peut lutter contre l'immunosuppression induite par un sepsis ?

- Données expérimentales chez l'animal
- Données ex vivo chez l'homme

Mise en place d'essais

- NCT02960854: Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-936558 (Nivolumab) in Participants With Severe Sepsis or Septic Shock, Phase 1 (terminé Janv 2018)

Chang et al. *Critical Care* 2014, **18**:R3
<http://ccforum.com/content/18/1/R3>



RESEARCH

Open Access

Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis

Conclusion -

- L'oncologue doit « penser différemment » devant un symptôme imprévu (cancer ? Et-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...

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Et c'est fini...

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Rôle du microbiote dans l'immunothérapie anti-cancéreuse: effet délétère des antibiotiques ?

[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](#)^{1,2}, [Lepage P](#)³, [Coutzac C](#)⁴, [Soularue E](#)^{1,4,5}, [Le Roux K](#)³, [Monot C](#)³, [Boselli L](#)¹, [Routier E](#)⁶, [Cassard L](#)¹, [Collins M](#)^{4,5}, [Vaysse T](#)^{4,5}, [Marthey L](#)^{4,5}, [Eggermont A](#)^{6,7}, [Asvatourian V](#)⁸, [Lanoy E](#)^{8,9}, [Mateus C](#)⁴, [Robert C](#)^{4,6}, [Carbonnel F](#)^{4,5}.

- 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](#)^{1,2,3}, [Emmanuelle Le Chatelier](#)⁴, [Lisa Derosa](#)^{1,2,3}, [Connie P. M. Duong](#)^{1,2,5}, [Maryam Tidjani Alou](#)^{1,2,3}, [Romain D...](#)

+ See all authors and affiliations

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

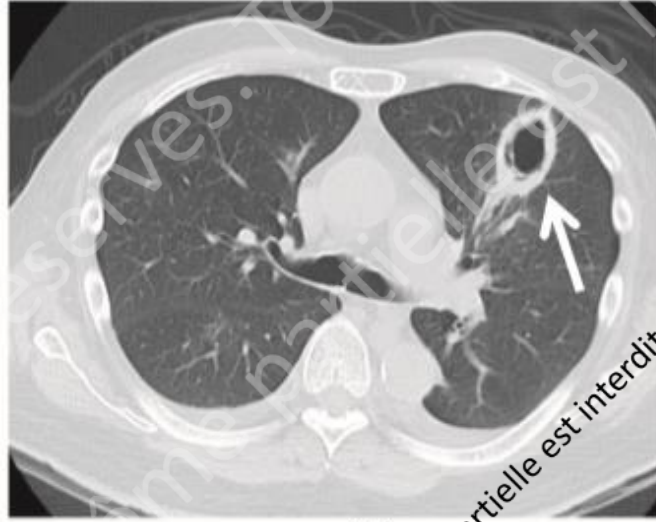
- Etude de malades non répondeurs
- Etude de la transplantation de flore fécale dans modèle murin
- Efficacité anti-tumorale associée à la présence de *Akkermansia muciniphila*.
- Effet délétère d'une antibiothérapie récente avant l'immunothérapie...

03/09/2012



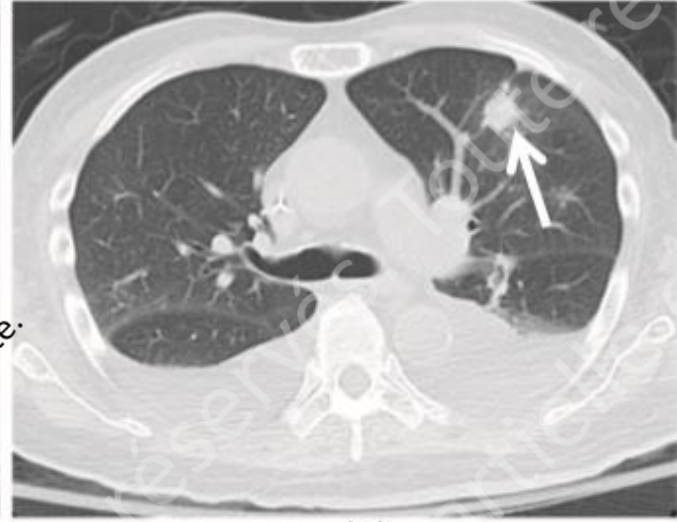
(a)

06/21/12



(b)

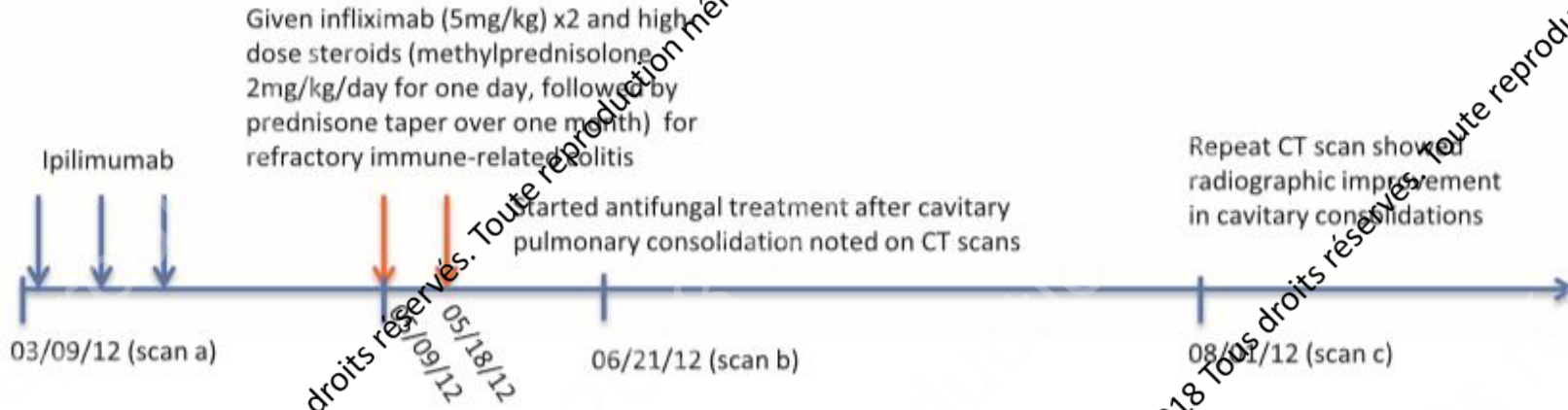
08/01/12



(c)

(d)

Timeline



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'effet et efficace pour améliorer les vaccins

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	PD-1 Inhibition to Determine CNS Reservoir of HIV-Infection	<ul style="list-style-type: none"> HIV Infections 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Single Dose of Pembrolizumab in HIV-Infected People	<ul style="list-style-type: none"> Human Immunodeficiency Virus 	<ul style="list-style-type: none"> Other: Placebo Drug: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms	<ul style="list-style-type: none"> AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma Classic Hodgkin Lymphoma HIV Infection (and 26 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Other: Laboratory Biomarker Analysis Biological: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Zuckerberg San Francisco General Hospital San Francisco, California, United States UCSF Medical Center-Parnassus San Francisco, California, United States
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Immunotherapy by Nivolumab for HIV+ Patients	<ul style="list-style-type: none"> Non Small Cell Lung Cancer Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Stage IIIB HIV/AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Nivolumab Injection 	<ul style="list-style-type: none"> CH d'Avignon Avignon, France CH de la Côte Basque Bayonne, France CH Cahors Cahors, France (and 15 more...)
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	<ul style="list-style-type: none"> Advanced Malignant Solid Neoplasm Anal Carcinoma HIV Infection 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Ipilimumab Other: Laboratory Biomarker 	<ul style="list-style-type: none"> UC San Diego Moores Cancer Center La Jolla, California,

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.