

Thrombopénie auto immune fatale au décours d'un traitement par un anticorps anti PDL-1, A propos d'un cas

L. Leroy¹,

S Le Moulec ¹, L Blouin², F Durrieu ¹, F Bijou ¹, X Lafarge²

1: Centre anti cancéreux Bergonié

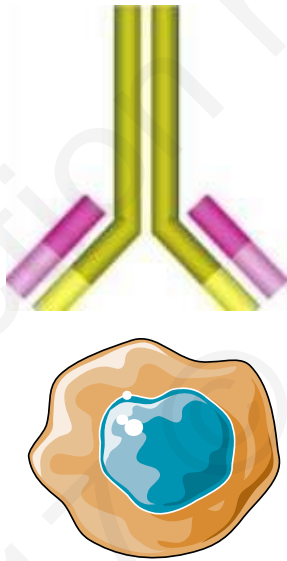
2: Etablissement français du Sang Aquitaine Limousin

Congrès SFTS, Bordeaux, Septembre 2017



Changement de Paradigme dans le traitement du cancer

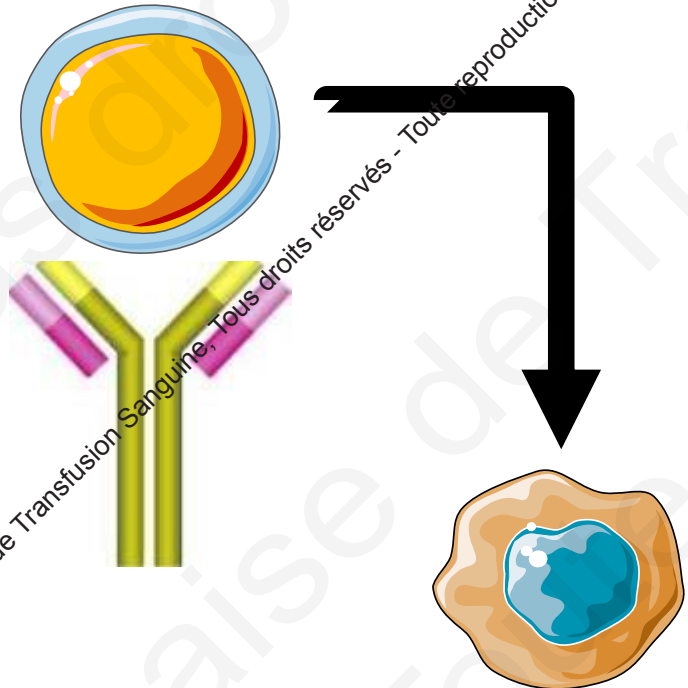
**Paradigme historique:
Cibler cellules Tumorales**



**Cellule
tumorale**

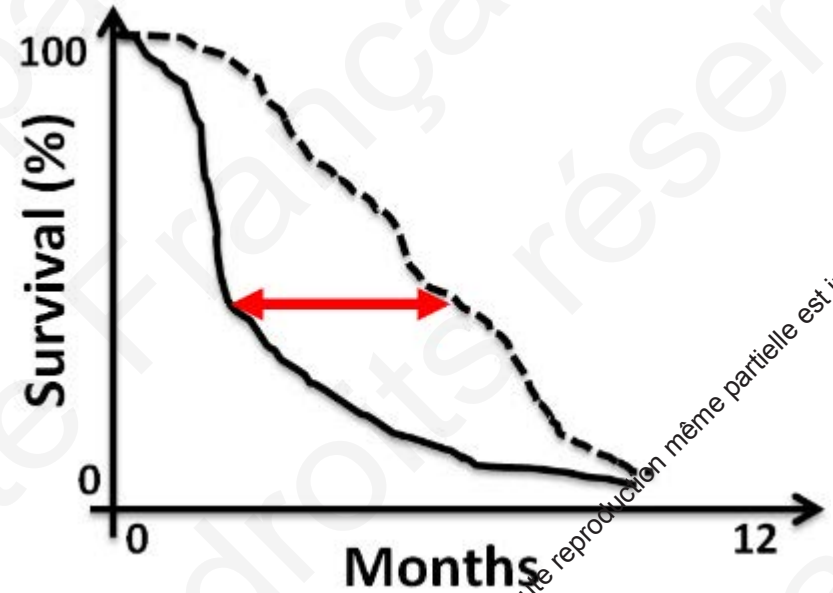
**Nouveau paradigme:
Cibler cellules Immunitaires**

Lymphocyte



Cibler les cellules Tumorales

Adapted from Chapman PB, et al.,
2011, NEJM



avant BRAFi



après 15 semaines
de BRAFi



après 23 semaines
de BRAFi

Wagle N, et al.
JCO. 2011

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Cibler les cellules Immunitaires



Hodi et al.
Abstract #3008
ASCO 2008

Adapted from Hodi FS, et al.
2010, NEJM

Cycle de l'immunité anti cancer

Priming & activation

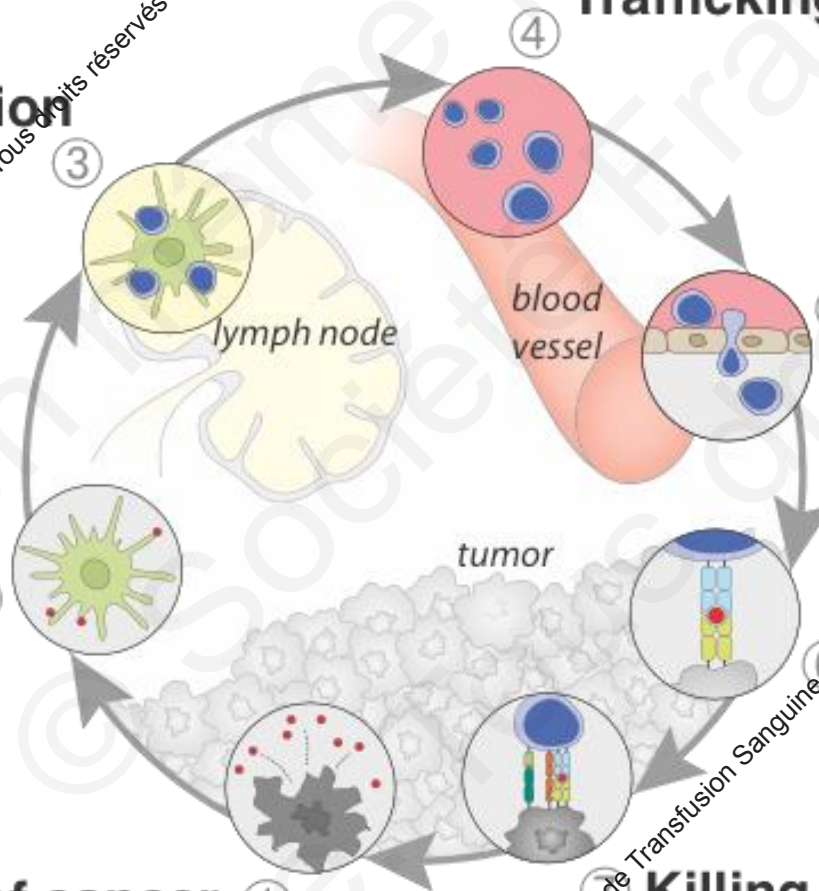
Trafficking to tumor

Infiltration of T cells into tumors

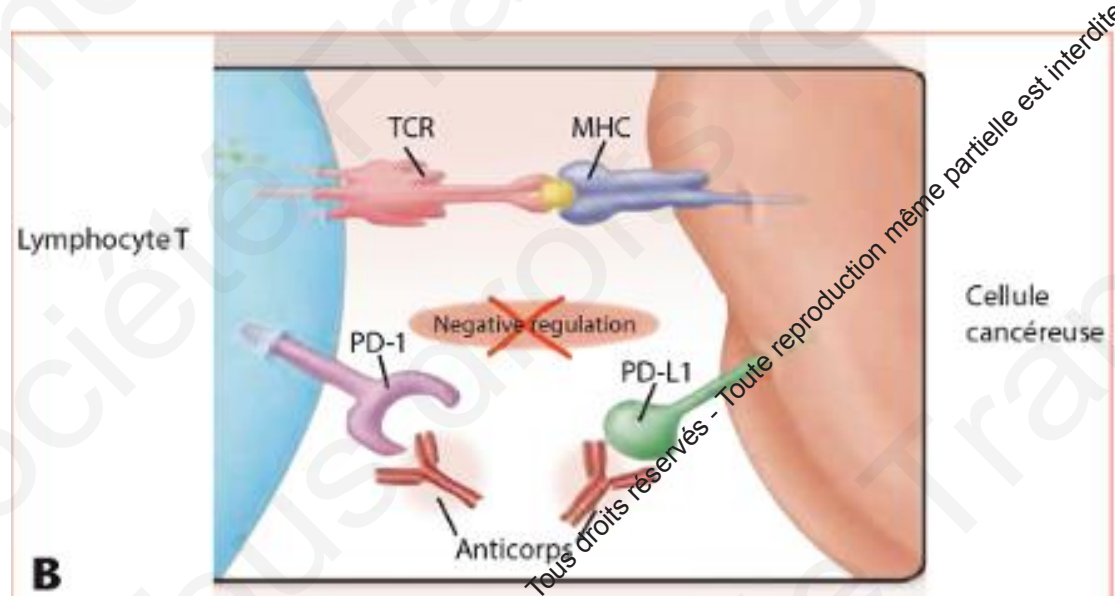
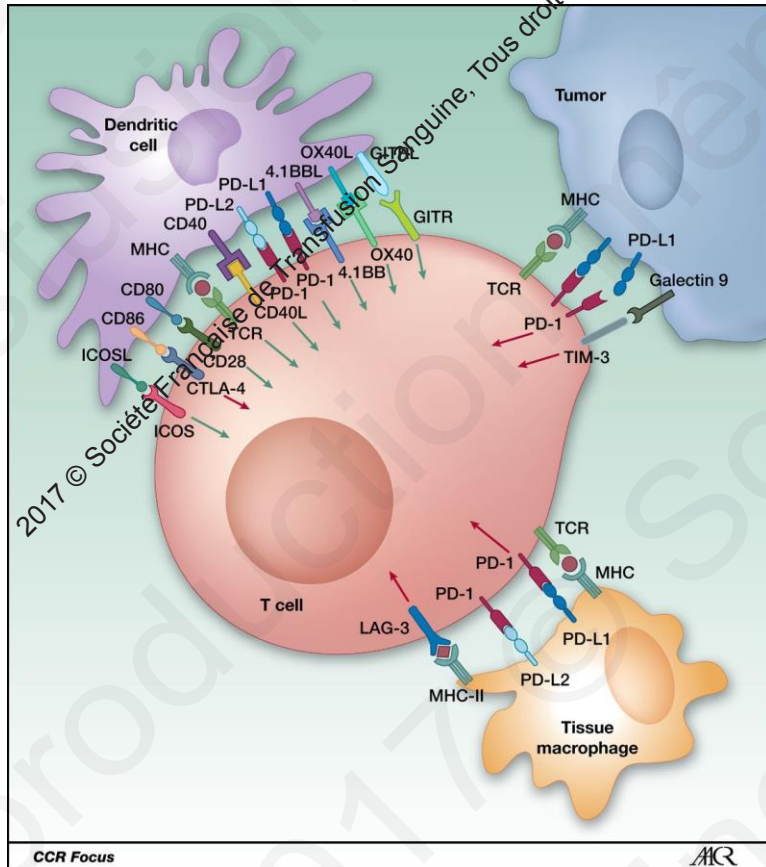
Recognition of cancer cells by T cells

Killing of cancer cells

Release of cancer cell antigens



Les points de contrôle immunitaires



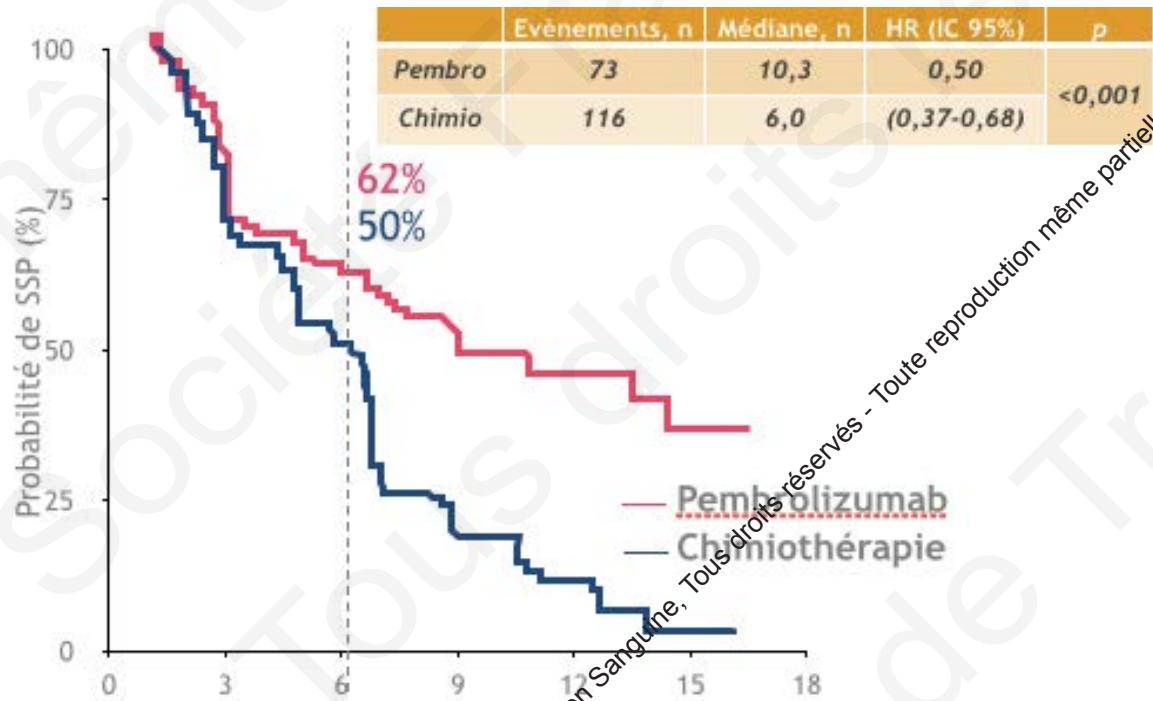
D'après Ribas A, NEJM 2012

Essais phase III dans les CBNPC métastatiques

	CheckMate 017 Avelumab vs. docetaxel	CheckMate 057 Nivolumab vs. docetaxel	KEYNOTE-010 Pembrolizumab (10mg/kg or 2mg/kg) vs. docetaxel	OAK Atezolizumab vs. docetaxel
PD-L1 selected	No	No	Yes (TPS ≥1%)	No
Study size, n	272 (135 vs. 137)	582 (292 vs. 290)	1,033 (346 vs. 344 vs. 343)	1,225 (425 vs. 425)*
Histology	Squamous	Non-squamous	All-comers	All-comers
Line of therapy, %				
2L	100	88	69	75
3L	0	11	20	25
>3L	0	<1	9	0
Crossover from chemo arm to study IO, %	4	4	Not permitted	Not permitted
Median OS, months HR vs. docetaxel (p value)	9.2 vs. 6.0 0.62 (p=0.0004)	12.2 vs. 9.5 0.75 (p<0.001)	12.7 vs. 10.4 vs. 8.5 2mg/kg: 0.71 (p=0.0008) 10mg/kg: 0.61 (p<0.0001)	13.8 vs. 9.6 0.73 (p=0.0003)
18-months survival	28% vs. 13%	39% vs. 23%	43% vs. 38% vs. 23%	40% vs. 27%
24-months survival	23% vs. 8%	29% vs. 16%	37.5% vs. 30.1% vs. 14.5%	

Keynote 0-24 : phase III en 1ere ligne CBNPC

Patients PDL-1 > 50%
 Gain de 4 mois en
 Survie sans progression
 HR 0,50



	Nb à risque					
	0	3	6	9	12	15
Pembrolizuma	154	104	89	74	22	3
Chimiothériapi	151	90	70	54	18	9

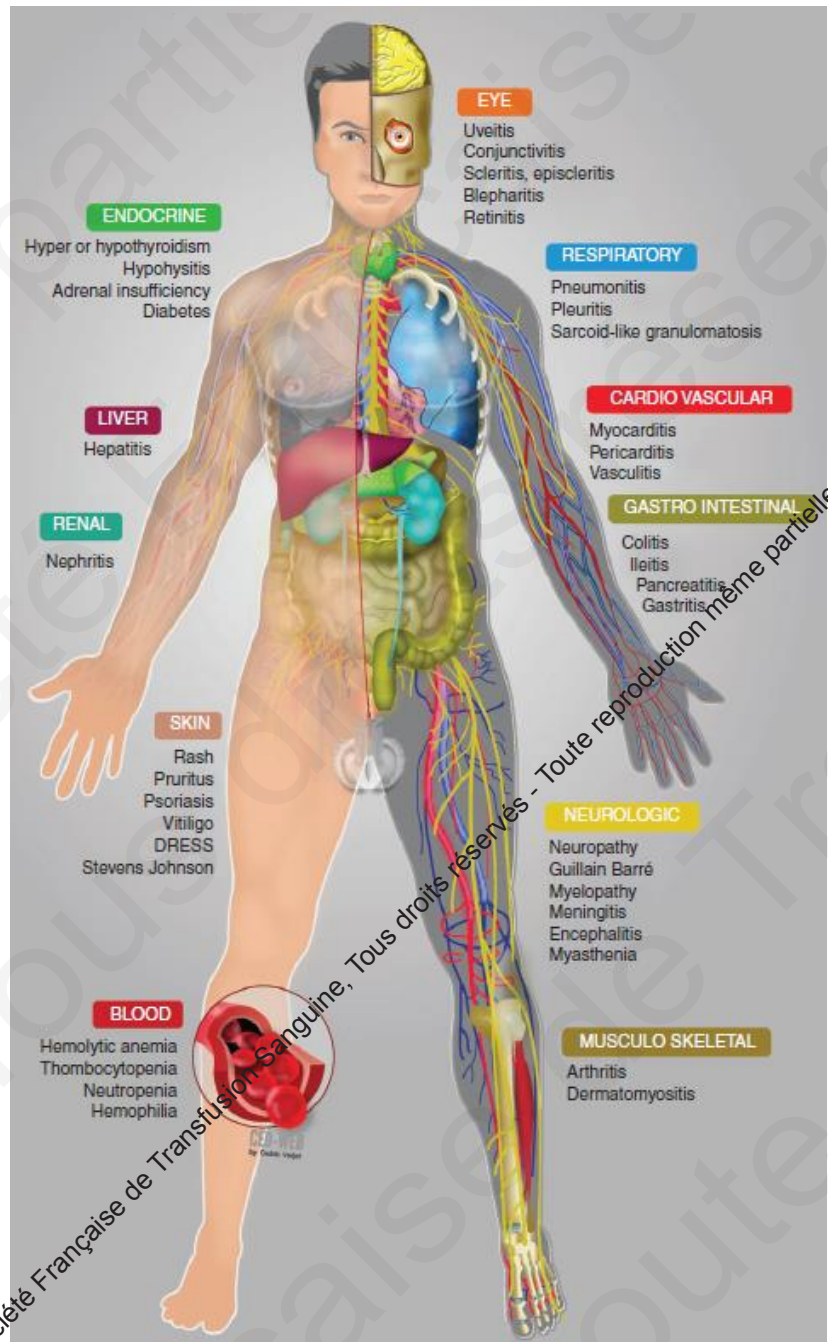
Large spectre de toxicités

Les toxicités les plus fréquentes :

- ✦ cutanées (rash, prurit)
- ✦ digestives (diarrhées, nausées)
- ✦ générales (fatigue, céphalées, amaigrissements)
- ✦ Troubles hématologiques < 1%

Effets indésirables immuno-médiés

Env. 10 % de toxicités de grade 3-4



Cas clinique



Mr B, 39 ans, aucun antécédent



Fumeur 15 PA

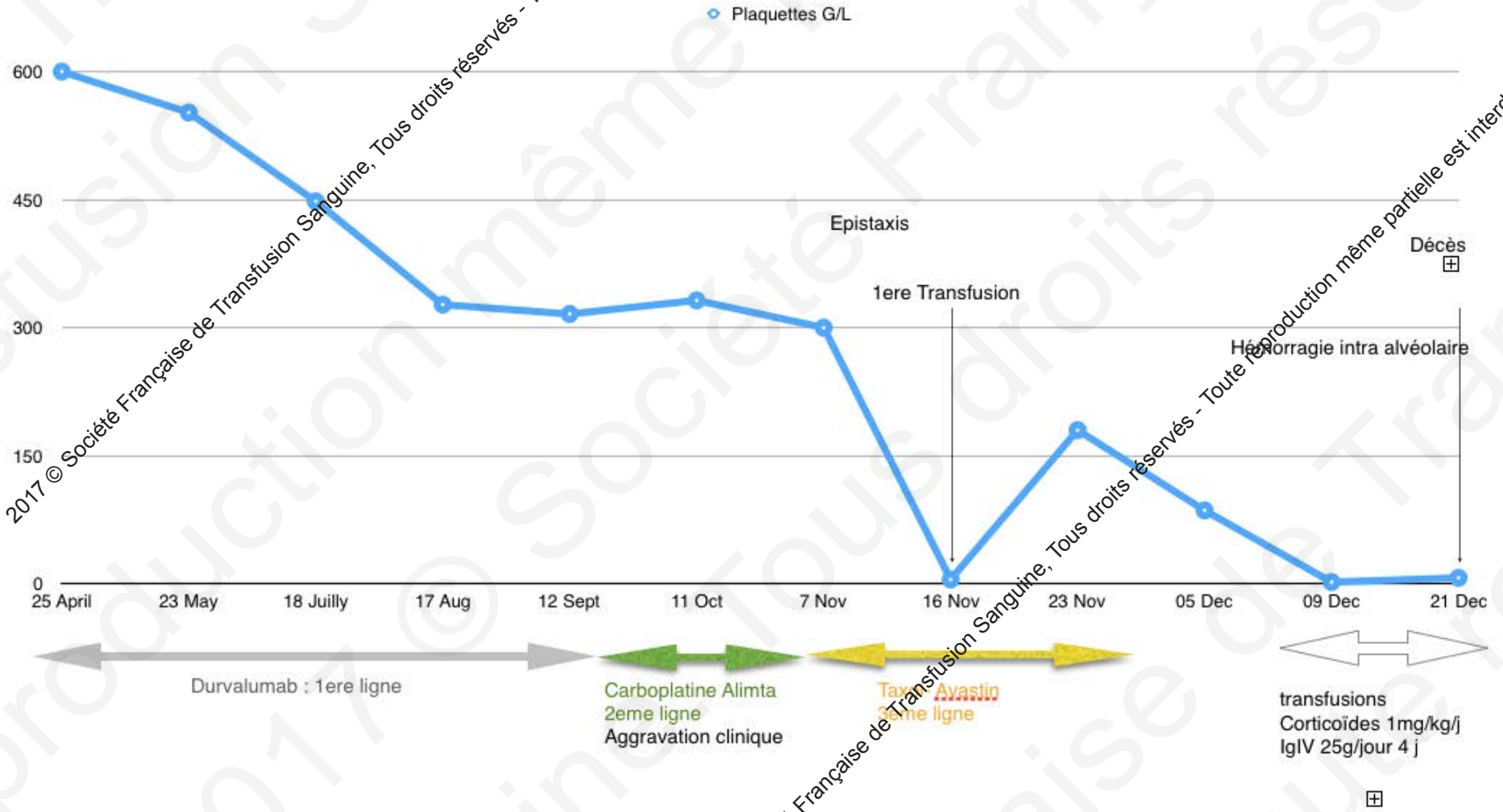


Adénocarcinome pulmonaire métastatique ganglionnaire et pulmonaire muté KRAS

Histoire de la maladie

- 25.04.2016 : Inclusion essai MYSTIC
(*Durvalumab (anti PDL-1) versus, Durvalumab-Tremelimumab (anti CTLA-4) versus chimiothérapie à base de sels de platine*)
- 25.04 au 12.09.2016 : Bras Durvalumab. Reçoit 5 cures.
Stabilisation initiale puis progression pulmonaire
- 11.10.2016 : Deuxième ligne par CARBOPLATINE-ALIMTA
Aggravation clinique
- 07.11 au 23.11.2016 : Troisième ligne de traitement par association
TAXOL et AVASTIN

Evolution plaquettaire



Orientation étiologique

Myélogramme
Thrombopénie
périphérique

Pas d'autre
médication
Pas d'évènement
infectieux
concomitant

Sérum du 19.12.2016:

- 2 Auto Ac dirigés contre des Ag plaquettaires
(kit PAK12°):

gpIIbIIIa (réc au Fibrinogène)
et gplIa (réc. Au collagène)



En faveur d'une origine auto immune

- anti HLA classe I positifs (kits Luminex One Lambda°)

Sérums des 25.04, 17.08 et 12.09:

(Càd avant et sous Durvalumab)

A posteriori on documente sur des échantillons
de biothèque qu'ils étaient négatifs.

Hypothèses

- Thrombopénie grade IV ne pouvant pas uniquement être chimio induite
Très probable thrombopénie auto immune
Induite par l'immunothérapie liée aux Ac anti gpIIb/IIIa et gpIa/IIa (identifiés le 19/12)
- La transfusion du 16.11.2016 a induit une Allo immunisation avec des anticorps anti HLA
- La production d'Ac anti HPA aurait pu favoriser l'alloimmunisation ,
Puis, la séquestration plaquettaire via les Ac anti HLA a pu stimuler à son tour les Ac anti HPA

Immunothérapie et thrombopénie

IPIILIMAB (anti CTLA-4)
Melanome (cohorte 172 pts)

Thrombopénie	10 Patients 3 grade I et grade III, 4 grade IV	Grade IV
Délai	Médiane 8 cycles	Non précisé
Explorations	Myélo, bilan infectieux	Myélo : origine périphérique
Thérapeutiques	6 patients : corticoïdes 3 patients : Eltrombopag	Corticoïdes 1mg/kg et Ig 1g/kg IV
Evolution	Patients cortico résistants 1 réponse après 20 mois de Eltrombopag	Evolution favorable en 9 jours

IPIILIMUMAB (anti-CTLA-4)
Melanome 3mg/kg/3semaines

Thrombopénie

Grade IV

Délai

Avant 2eme cure

Explorations

Myélo : origine périphérique

Thérapeutiques

Transfusion x3
Corticoïdes IV (120mg 4 jours puis décroissance 80mg et 40mg) puis relais PO 1mg/kg/j à J10. Arrêt de l'IPIILIMUMAB

Evolution

Après 3 semaines, thrombopénie à 40 000/mm³. A 3 mois, normalisation

Kopecky et al. Treatment possibilities of ipilimumab-induced thrombocytopenia-case study and literature review. JCO 2015

Chung et al. Phase II study of CTLA-4 antibody, tremelimumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer. JCO 2010

TREMELIMUMAB (anti CTLA-4)

Grade IV

Après le 1^{er} cycle

Non précisé

Transfusions/Corticoïdes

Evolution favorable

PEMBROLIZUMAB
(Anti PD-1)
Mélanome

PEMBROLIZUMAB
Phase II poumon/vessie
Phase III poumon

Thrombopénie

Grade IV

Grade IV

Aucun cas décrit

Délai

3 semaines après
Cure 1

10 mois après
C1, suite
injection PdC

Explorations

Myélo : origine
périphérique
Sérologies virales -

Myélo : origine
périphérique

Thérapeutiques

Corticoïdes bolus
1mg/kg 3j puis PO
2 perf Ig 2g/kg

Corticoïdes
1mg/kg PO

Evolution

Normalisation
rapide

Normalisation
en 4 jours

	NIVOLUMAB Mélanome	NIVOLUMAB (anti PD-1) Poumon
Thrombopénie	Grade IV	1 cas de grade III/IV en 1ere ligne Aucun cas décrit en 2eme ligne
Délai	Avant la 3eme cure	
Explorations	Ac anti HPA + Sur expression de PD-1 sur lymphocytes B	
Thérapeutiques	Transfusion Corticoïdes et Ig IV	
Evolution	Après 1 mois, PQ à 124 000/mm3	

Kanameishi et al. Idiopathic thrombocytopenia purpura induced by nivolumab in a metastatic melanoma patient with elevated PD-1 expression on B cells. Annals of Oncol 2016

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusion

Les effets indésirables hématologiques et notamment les thrombopénies

- Évènements rares mais réels
- Rupture de la tolérance vis-à-vis des antigènes plaquettaires
- Production d'anticorps anti HPA
- Favorise les allo immunisations anti HLA ?
- Conséquences hémorragiques parfois graves, voire fatales



**RESTER VIGILANT et EXPLORER LES THROMBOPENIES
SOUS IMMUNOTHERAPIE**