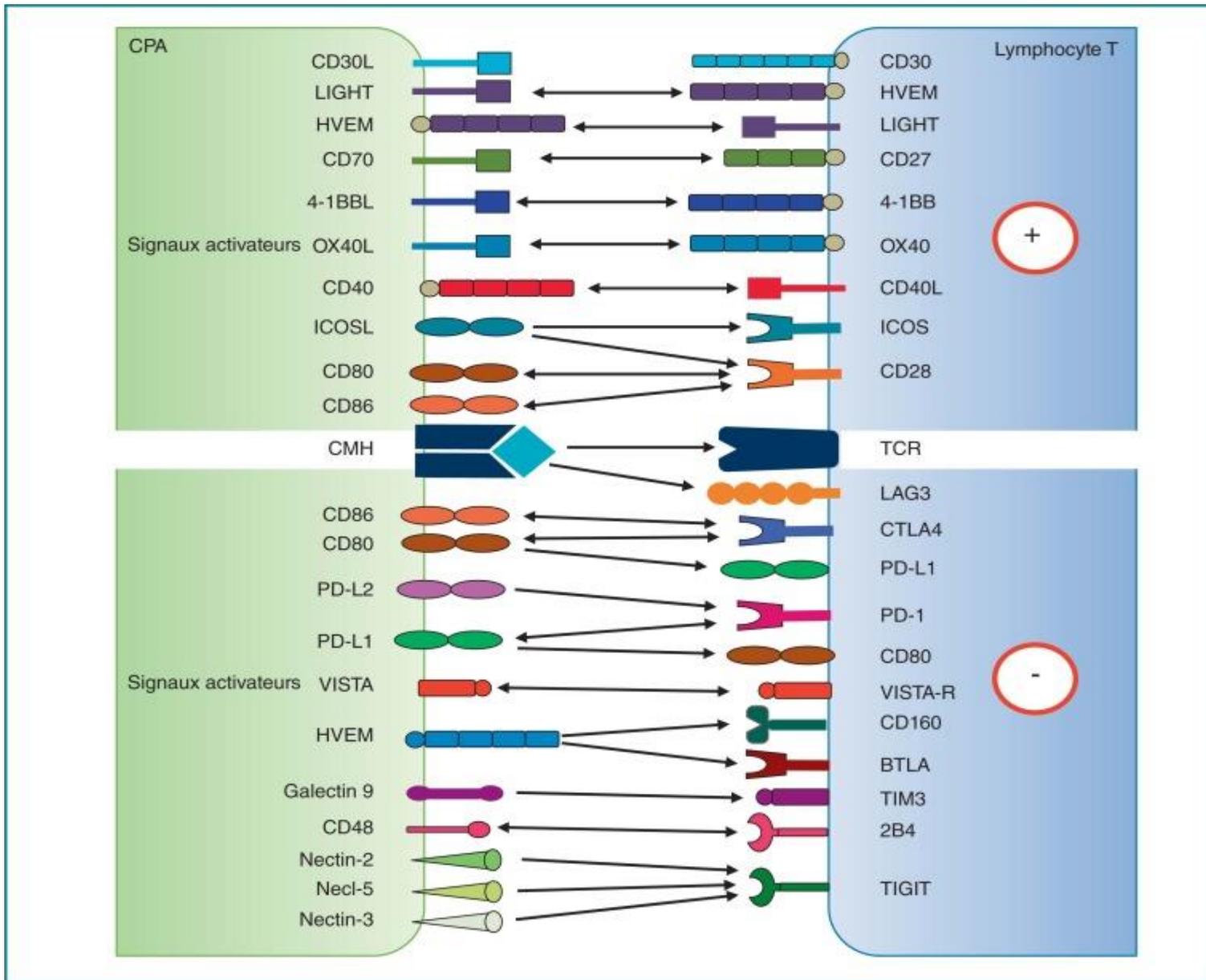


PLACE DU LABORATOIRE D'AUTO-IMMUNITE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES

Stéphanie FRANCOIS
Laboratoire d'Immunologie
CHU DIJON BOURGOGNE

CHECKPOINTS IMMUNITAIRES = POINTS DE CONTRÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

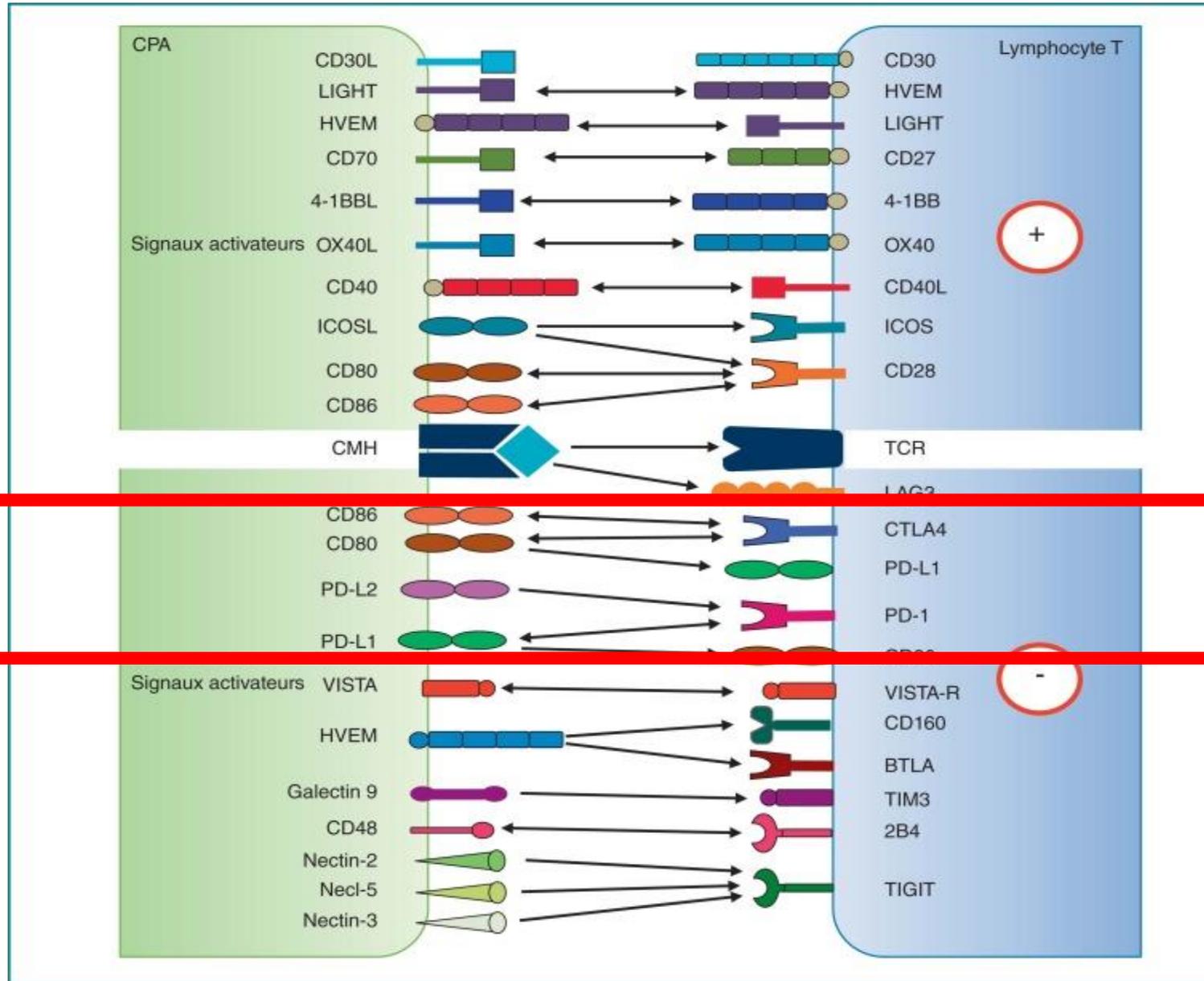


Checkpoints activateurs

Checkpoints inhibiteurs

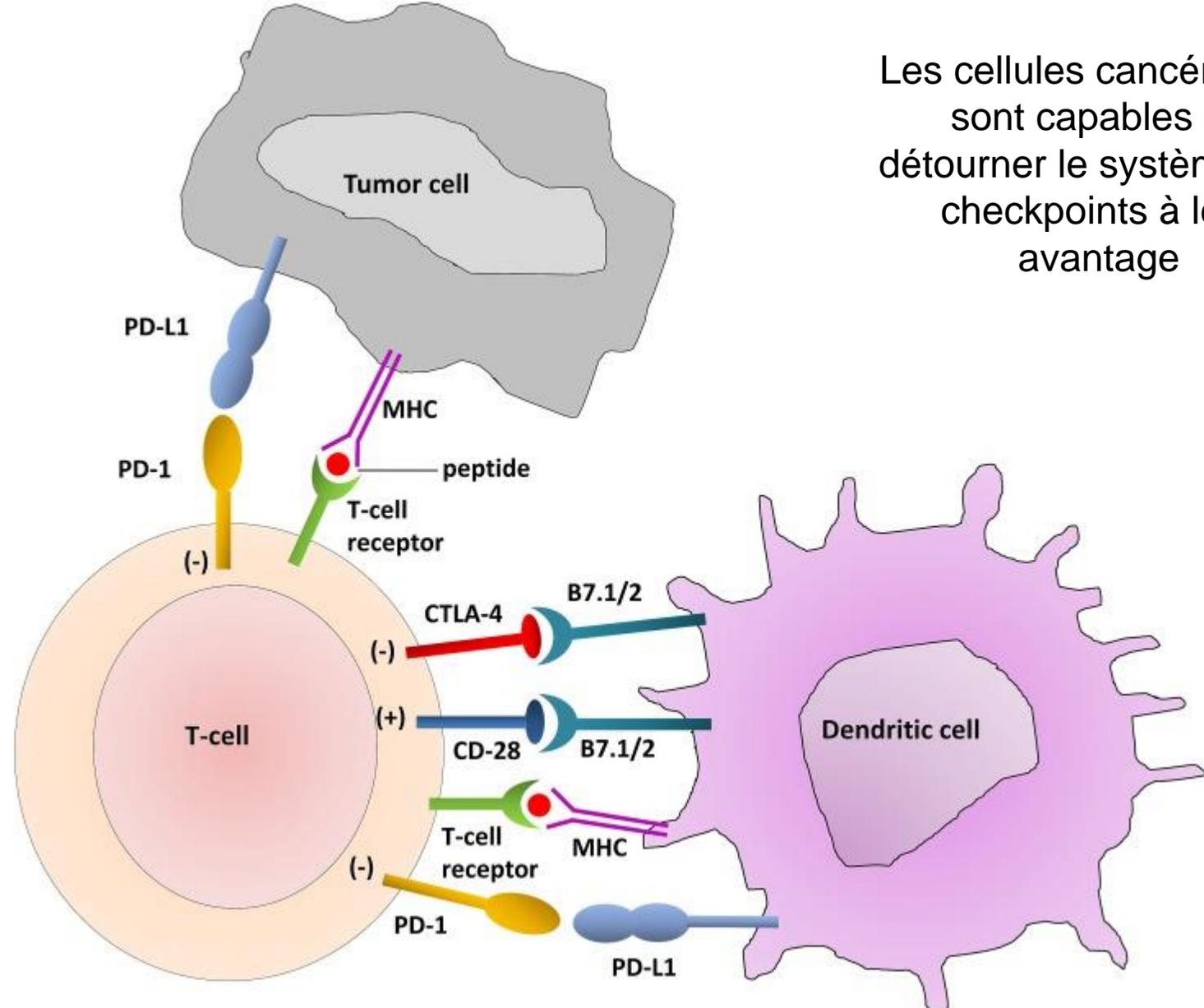
Les checkpoints du système immunitaire sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation du lymphocyte T

CHECKPOINTS IMMUNITAIRES : CTLA-4, PD-1, PD-L1



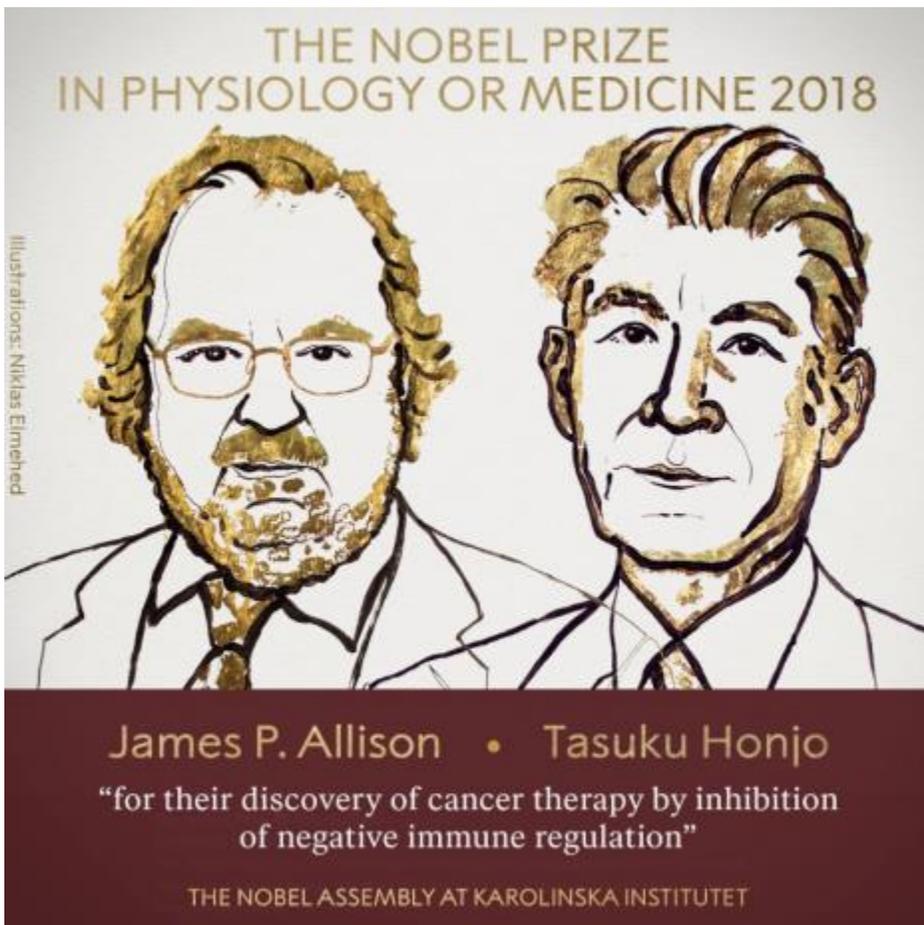
MECANISME D'IMMUNO RESISTANCE DES CELLULES TUMORALES

Les cellules tumorales sont capables de surexprimer à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper au système immunitaire

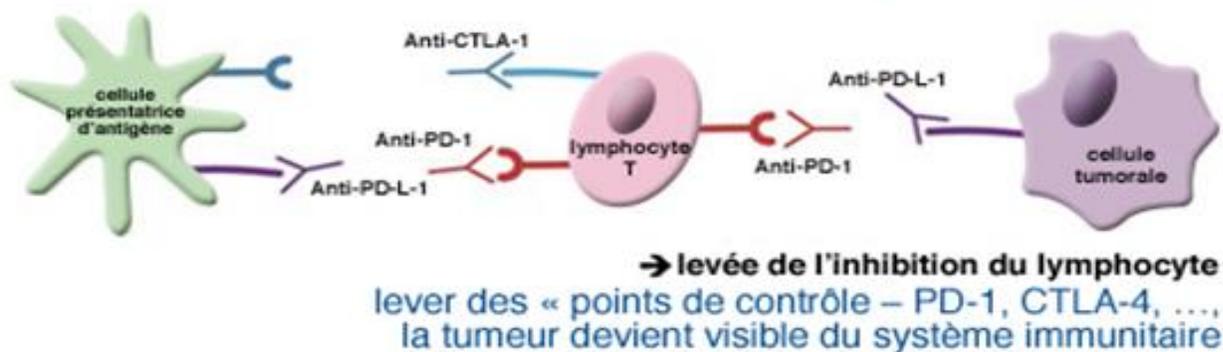
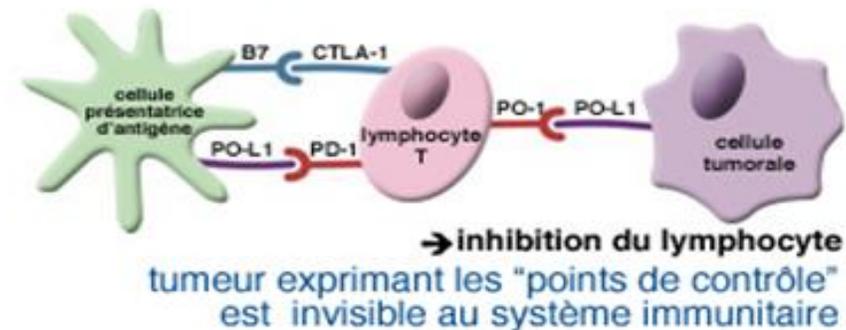


Les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des checkpoints à leur avantage

PRIX NOBEL 2018 DE MEDECINE



mécanisme en immunothérapie

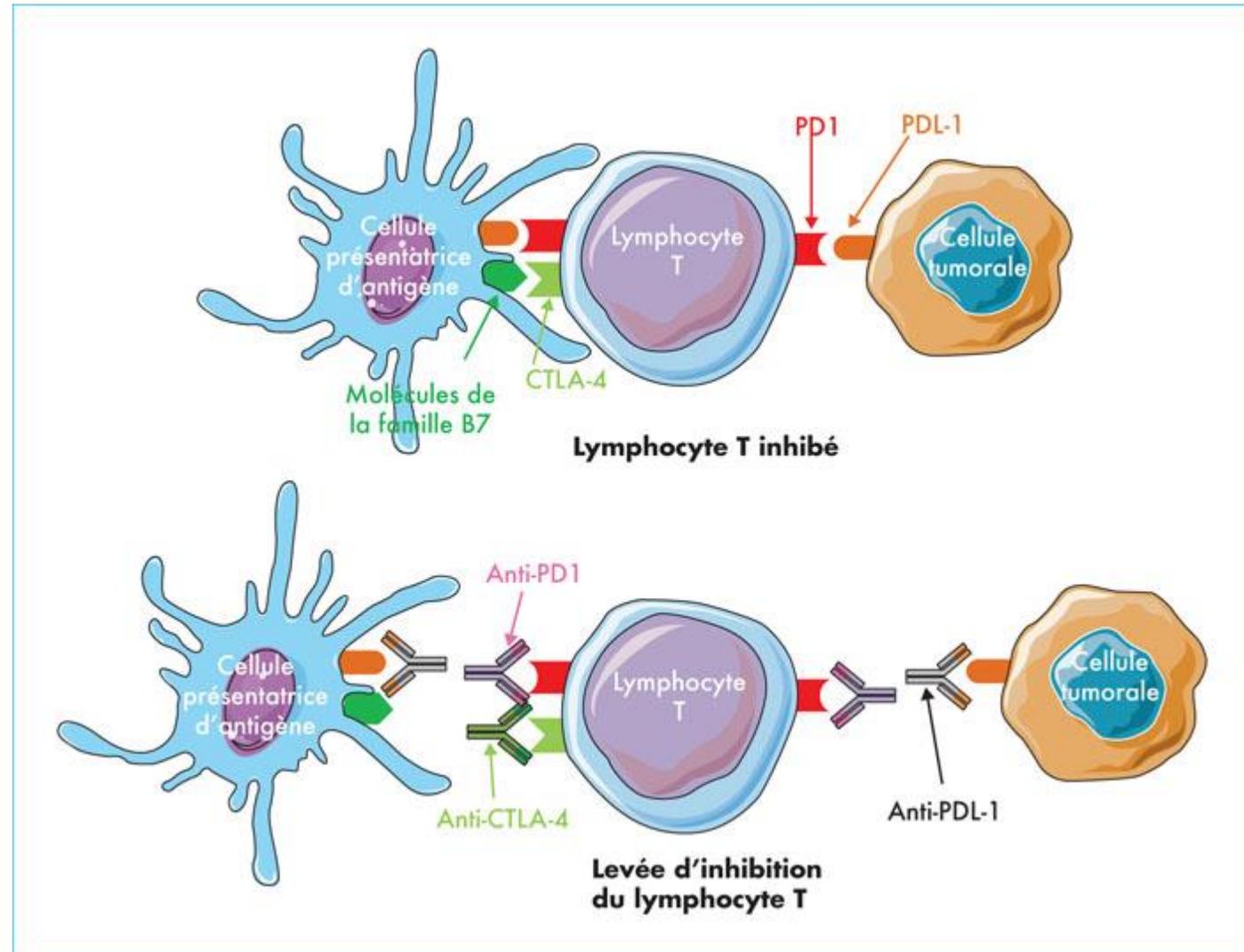


Le Prix Nobel 2018 de médecine a été décerné conjointement à James P. Allison et Tasuku Honjo « pour leur découverte dans la thérapie du cancer par l'inhibition de la régulation immunitaire négative »

INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI)

Anticorps thérapeutiques monoclonaux qui bloquent les points de contrôle inhibiteurs du système immunitaire

Cible	Médicament
CTLA4	<u>Ipilimumab (Yervoy™)</u>
PD1	<u>Nivolumab (Opdivo™)</u>
	<u>Pembrolizumab (Keytruda™)</u>
	Cemiplimab (Liptayo™)
	Dostarlimab (Jemperli™)
PD-L1	<u>Atezolizumab (Tecentriq™)</u>
	<u>Durvalumab (Imfinzi™)</u>
	<u>Avelumab (Bavencio™)</u>



EFFICACITE ANTI-TUMORALE DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI)



Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

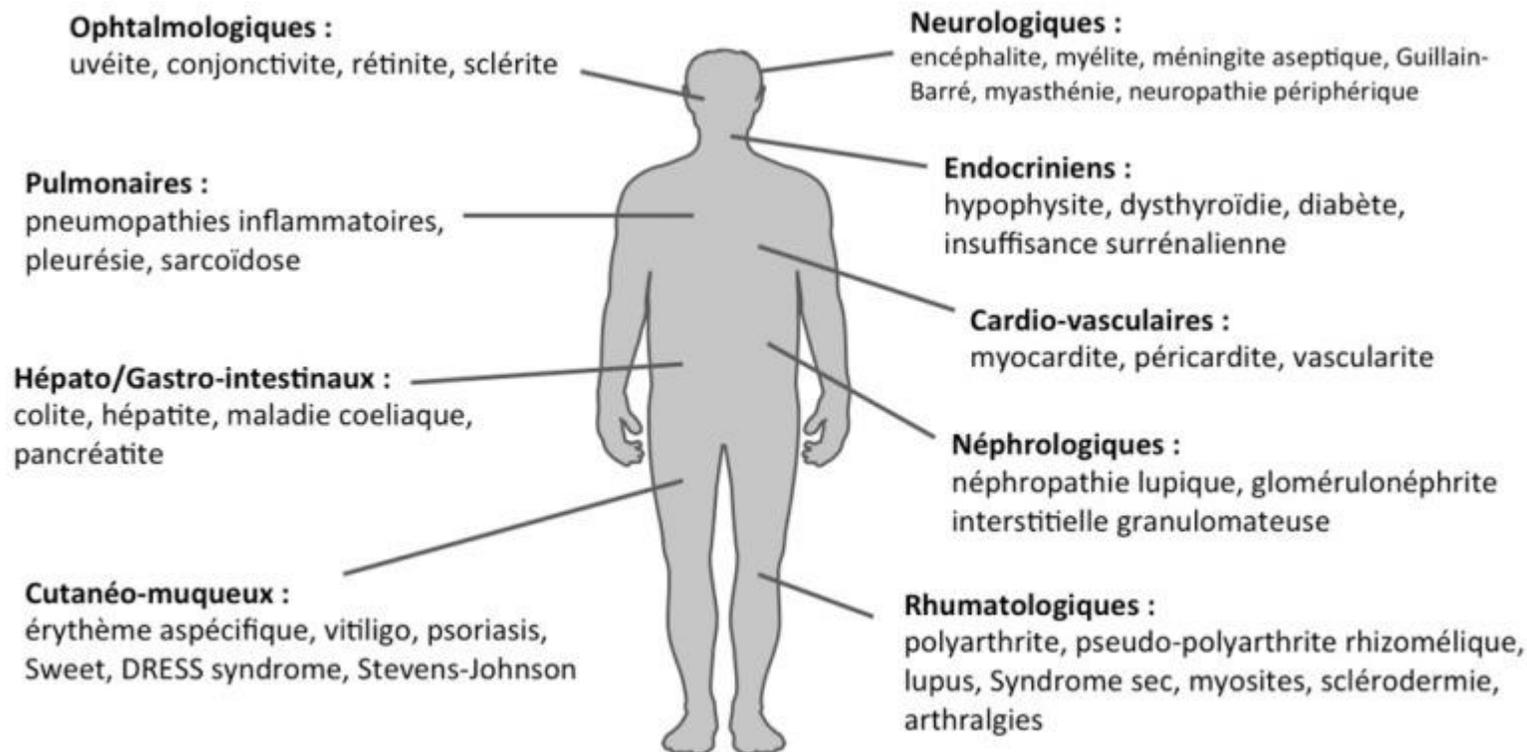
F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt, M.D., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, Ph.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urba, M.D., Ph.D.



Cible	Médicament	Indications homologuées
CTLA4	Ipilimumab (Yervoy™)	Mélanome cutané avancé Rein Colorectal MSI+:dMMR
PD1	Nivolumab (Opdivo™)	Mélanome cutané avancé Poumon y compris petites cellules ORL Rein Hodgkin Vessie Foie Cancers MSI+:dMMR – agnostique
	Pembrolizumab (Keytruda™)	Mélanome Poumon ORL Hodgkin Lymphome médiastinal Vessie Carcinome de Merkel Col de l'utérus et endomètre (en association avec lenvatinib) Cancers MSI+:dMMR – agnostique Cancer de l'estomac et de la jonction œsophage-estomac
	Cemiplimab (Liptayo™)	Cancers épidermoïdes de la peau
	Dostarlimab (Jemperli™)	Cancer de l'endomètre en rechute dMMR
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq™)	Vessie Poumon y compris à petites cellules Sein triple négatif
	Durvalumab (Imfinzi™)	Poumon Vessie
	Avelumab (Bavencio™)	Carcinome de Merkel Vessie y compris traitement de maintenance

TOXICITE IMMUNOLOGIQUE DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI) = IRAEs : IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS

Ces effets secondaires se manifestent par des signes cliniques qui peuvent être semblables à ceux observés au cours des maladies auto-immunes.

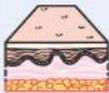
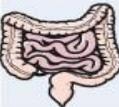
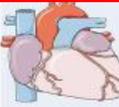


TOXICITES IMMUNOLOGIQUES LES PLUS FREQUENTES

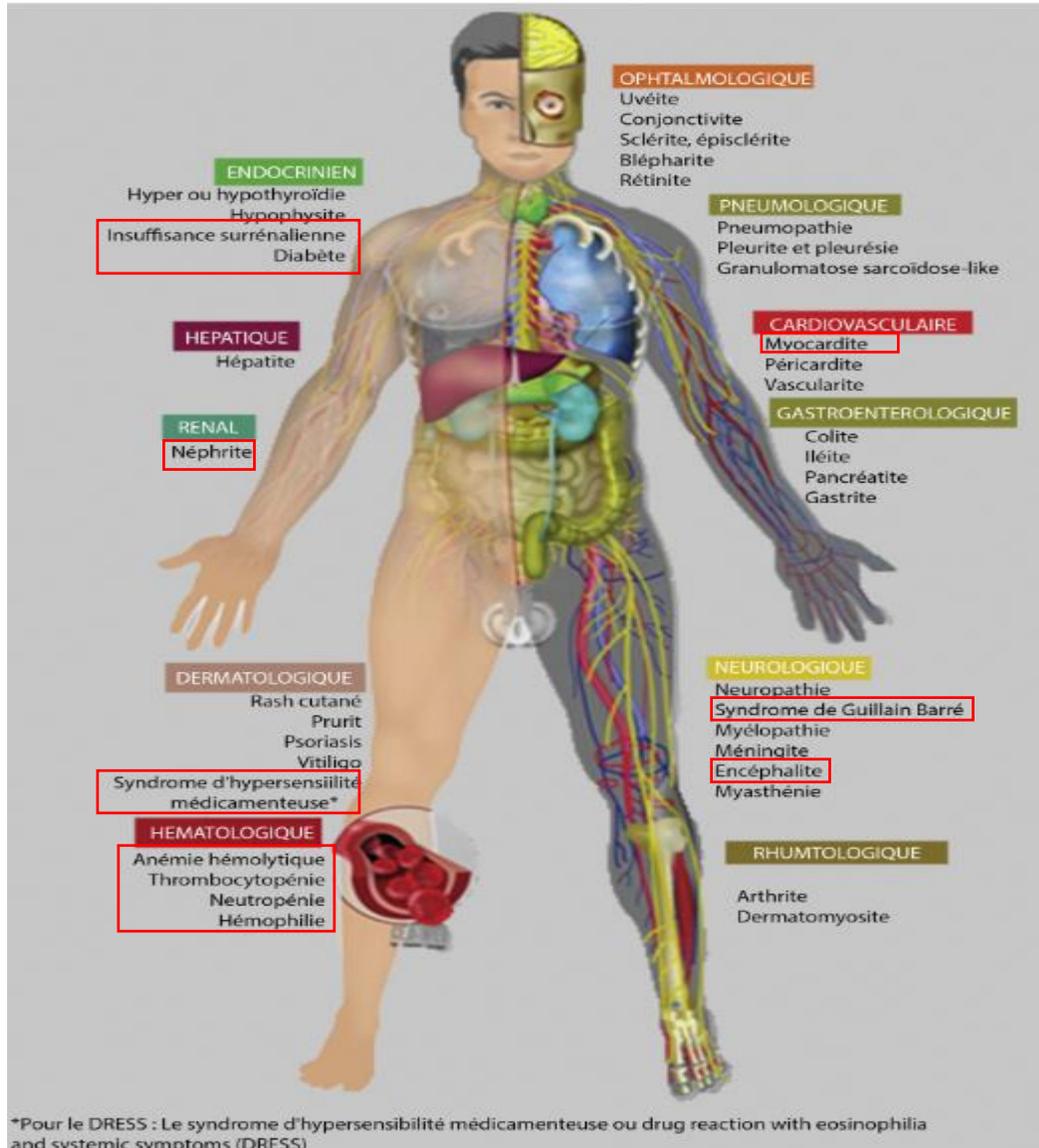
1- Dermatologique

3- Endocrinienne

2- Digestive

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%
	<u>Exanthème maculo-papuleux</u> 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 <u>Dysthyroïdie</u> Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne	Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18%	Hypophysite : 1-17% Dysthyroïdies : 6%	Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22%
	<u>Diarrhées</u> <u>Entérocolites</u>	15%	30%	35 à 40%
	<u>Hépatite auto-immune</u>	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%

TOXICITES IMMUNOLOGIQUES RARES MAIS POTENTIELLEMENT MORTELLES < 1%



Myocardite fulminante

Guillain Barré

Encéphalite

Insuffisance surrénalienne

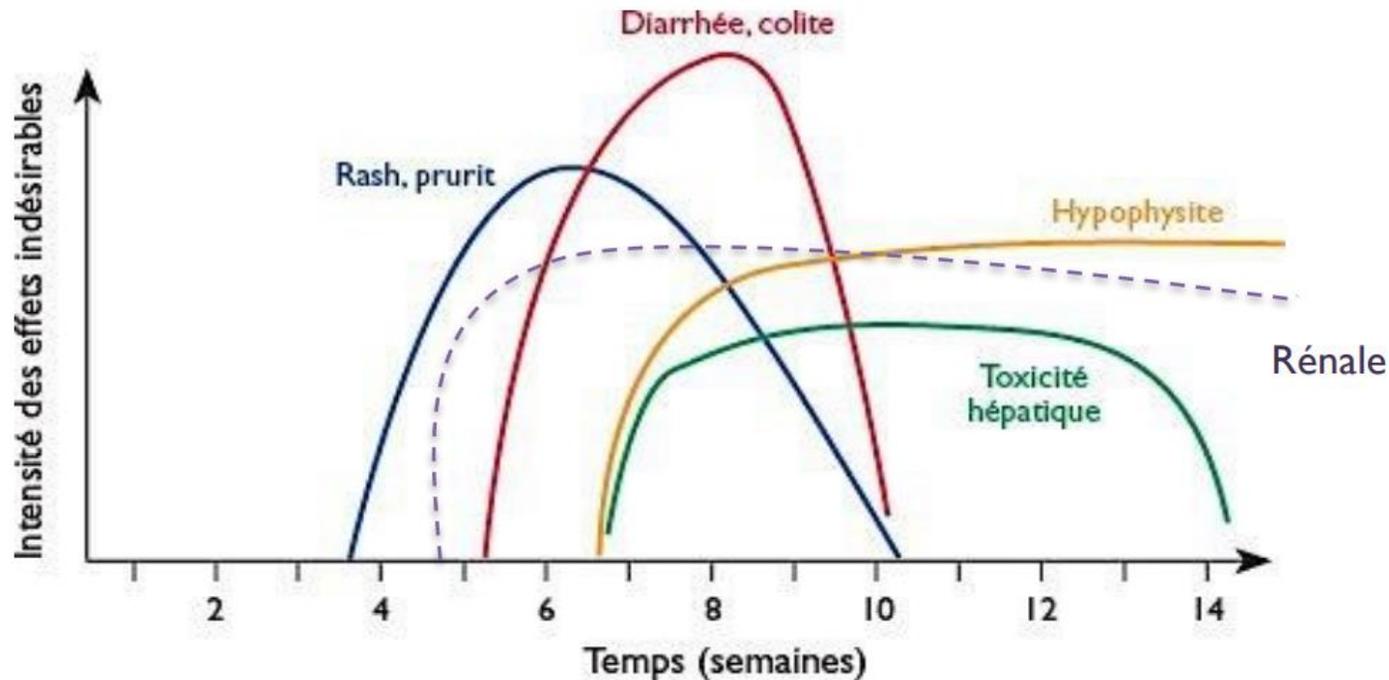
Acidocétose diabétique

Anémie, thrombopénie, neutropénie

DRESS, Steven Johnson

Néphrite

DELAI D'APPARITION DES TOXICITES IMMUNOLOGIQUES (IRAEs)



Ces effets secondaires surviennent généralement dans les 1^{ères} semaines à 3 mois après l'initiation du traitement.

Mais peuvent également apparaître dès la 1^{ère} injection du médicament ou bien se manifester tardivement, après plusieurs mois de traitement.

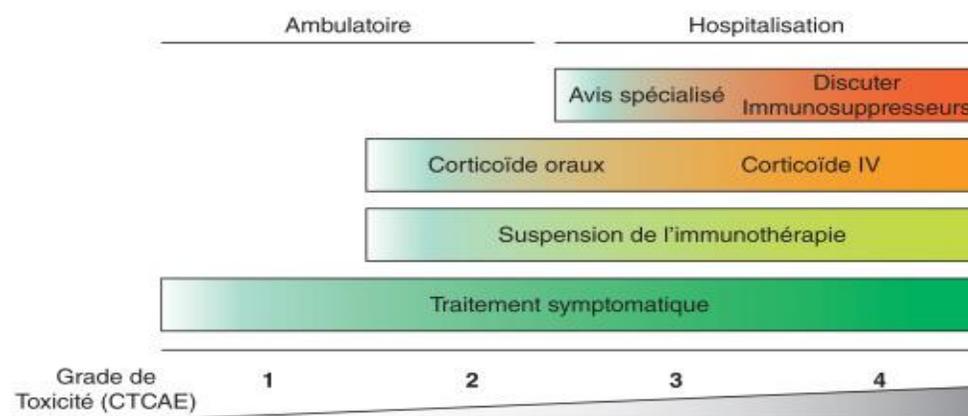
GRADE DE SEVERITE DES TOXICITES IMMUNOLOGIQUES (IRAEs)

5 grades de sévérité :

-définis par la classification internationale Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)

-description médicale unique

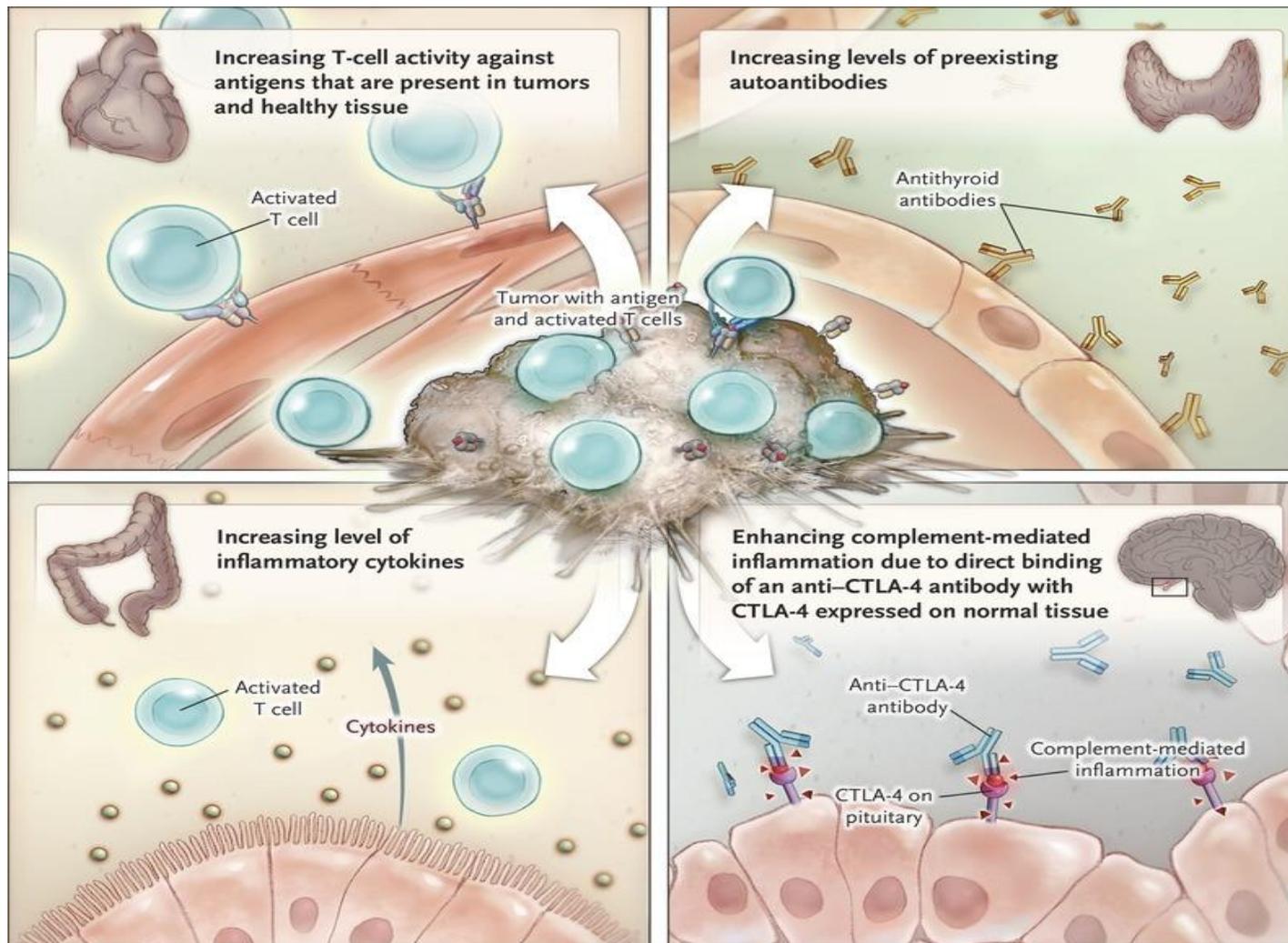
- **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5** : Décès lié à l'EI



La stratégie thérapeutique et la prise en charge de ces toxicités, selon leurs grades de sévérité, repose sur des recommandations internationales.

MÉCANISMES DE LA TOXICITÉ IMMUNOLOGIQUE (IRAES) DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS (ICI)

Cross réactivité entre antigènes présents dans la tumeur et les tissus sains.
Exemple : myocardite



Auto-immunité sous jacente avec auto-anticorps préexistants.
Exemple : dysthyroïdie et polyarthrite rhumatoïde

Augmentation des cytokines inflammatoires.
Exemple : TNF dans les colites

Inflammation par l'activation du complément.
Exemple : hypophysite

polymorphisme génétique

BILANS BIOLOGIQUES DES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI)

Le biologiste médical participe à la prise en charge des patients sous traitement par inhibiteurs de checkpoints lors du :

- bilan biologique initial avant mise sous traitement
- bilan biologique de surveillance pendant le traitement

Le biologiste « auto-immunologiste » intervient particulièrement dans l'exploration des effets secondaires immunologiques (IRAEs)

BILAN BIOLOGIQUE SANGUIN

INITIAL, AVANT LA MISE SOUS TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINTS*

NFS-plaquette
Ionogramme, calcium, urée, créatinine
Glycémie à jeun, HBA1c
Albumine, protéines totales
Transaminases, phosphatase alcaline,
bilirubine
TSH, T4I
CPK
Sérologie HBV, HCV, CMV, HIV
Troponine, BNP ou NT pro-BNP
Cortisol, ACTH à huit heures
LH, FSH, testostérone chez l'homme
LH, FSH, œstradiol chez la femme avec
cycles irréguliers
FSH chez la femme ménopausée

*Recommandations de la SITC (Society for ImmunoTherapy of Cancer)
+ SFE (Société Française d'Endocrinologie)

DE SURVEILLANCE, PENDANT LE TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CHECKPOINTS**

NFS-plaquette
Ionogramme, calcium, créatinine
Glycémie à jeun
Albumine, protéines totales
Transaminases, phosphatase alcaline, LDH,
bilirubine
TSH, T4I
Cortisol à huit heures
Testostérone chez l'homme

En fonctions des symptômes :
CPK si douleurs musculaires et articulaires
Lipase si douleurs abdominales

**Selon les recommandations de la FICT (Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer)
pour l'administration d'immunothérapie dans le cadre d'une hospitalisation à domicile
+ SFE (Société Française d'Endocrinologie)

**BILAN
BIOLOGIQUE
AUTO-IMMUN
PROPOSE PAR
L'ESMO, ASCO,
SITC, EN CAS
DE SUSPICION
DE TOXICITES
IMMUNO-
LOGIQUES
INDUITES
(IRAES) PAR LES
INHIBITEURS DE
CHECKPOINTS**

Iraes cutanés	
Rash, dermatite inflammatoire et suspicion de maladie auto-immune telle que le lupus, dermatomyosite	ANA, ENA, anti-ADNn
Dermatose bulleuse	Ac anti-membrane basale épidermique et anti-substance intercellulaire en IFI
Iraes gastro-intestinaux	
Hépatite de grade supérieur à 1 et suspicion d'hépatite auto-immune	ANA, Ac anti-muscles lisses, Ac anti-mitochondries, ANCA
Suspicion clinique de maladie cœliaque	Ac anti-transglutaminase IgA + IgA totales
Iraes endocriniens	
Diabète de type I	Ac anti-GAD
Iraes rhumatologiques	
Arthrite inflammatoire si persistance des symptômes	ANA, FR, Ac anti-CCP
Myosite	Ac des myosites, Ac de la myasthénie
Syndrome de type polymyalgie	ANA, FR, Ac anti-CCP
Vascularite	ANCA
Iraes neurologiques	
Myasthénie	AChR Ac anti-MuSK et anti-LRP4 si AChR négatif
Syndrome de Guillain-Barré	Ac anti-gangliosides
Myélite	Dans le LCR : Ac anti-onconeuronaux, Ac des encéphalites auto-immunes, Ac anti-MOG Dans le sérum : ANA, anti-SS-A, anti-SS-B, Ac anti-TPO, Ac anti-aquaporine 4, Ac anti-onconeuronaux, Ac des encéphalites auto-immunes
Encéphalite	Dans le LCR et dans le sérum : Ac anti-onconeuronaux, Ac des encéphalites auto-immunes Dans le sérum : ANCA, Ac anti-TPO, Ac anti-TG, anti-ganglioside, Ac anti-transglutaminase IgA
Neuropathie dysautonomique	Ac anti-récepteur nicotinique à l'acétylcholine de type ganglionnaire, Ac anti-canaux calciques, Ac anti-onconeuronaux
Neuropathie périphérique	Bilan auto-immun des neuropathies périphériques élargi en fonction des signes cliniques (ANA, ANCA, Ac anti-muscle lisses, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-ADN natif, anti-ganglioside, anti-MAG, anti-Hu)
Iraes hématologiques	
Anémie hémolytique auto-immune	ANA

BILAN BIOLOGIQUE AUTO-IMMUN RECOMMANDE PAR LA SOCIETE FRANCAISE D'ENDOCRINOLOGIE

EN CAS D'HYPOTHYROIDIE
INDUITE PAR LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS

- Ac anti-TPO si TSH < 10 mUI/L

EN CAS D'HYPERTHYROIDIE
INDUITE PAR LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS

- Ac anti-récepteur de la TSH
dans les formes sévères
ou en seconde intention si évolution non favorable

A ce jour, le dosage des Ac anti-thyroïdiens n'est pas recommandé en bilan initial

BILAN BIOLOGIQUE AUTO-IMMUN RECOMMANDE PAR LA SOCIETE FRANCAISE D'ENDOCRINOLOGIE EN CAS DE DIABETE INDUIT PAR LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS

- Ac anti-GAD en première intention
- Si absent possibilité de rechercher les Ac anti-IA2 et anti-ZnT8

Présentation clinique des diabètes induits sous ICI : très variable

- diabète auto-immun aigu similaire au diabète fulminant
- phénotype proche du diabète de type 2
- complication d'une pancréatite auto-immune

Ac anti-GAD et/ou Ac anti-IA2 et/ou Ac anti-ZnT8 : ne semblent pas représenter un marqueur prédictif de développement d'un diabète induit

A ce jour, le dosage des Ac du diabète n'est pas recommandé en bilan initial

EFFETS SECONDAIRES RHUMATOLOGIQUES IMMUNO-INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI)

Myosites induites par les ICI :

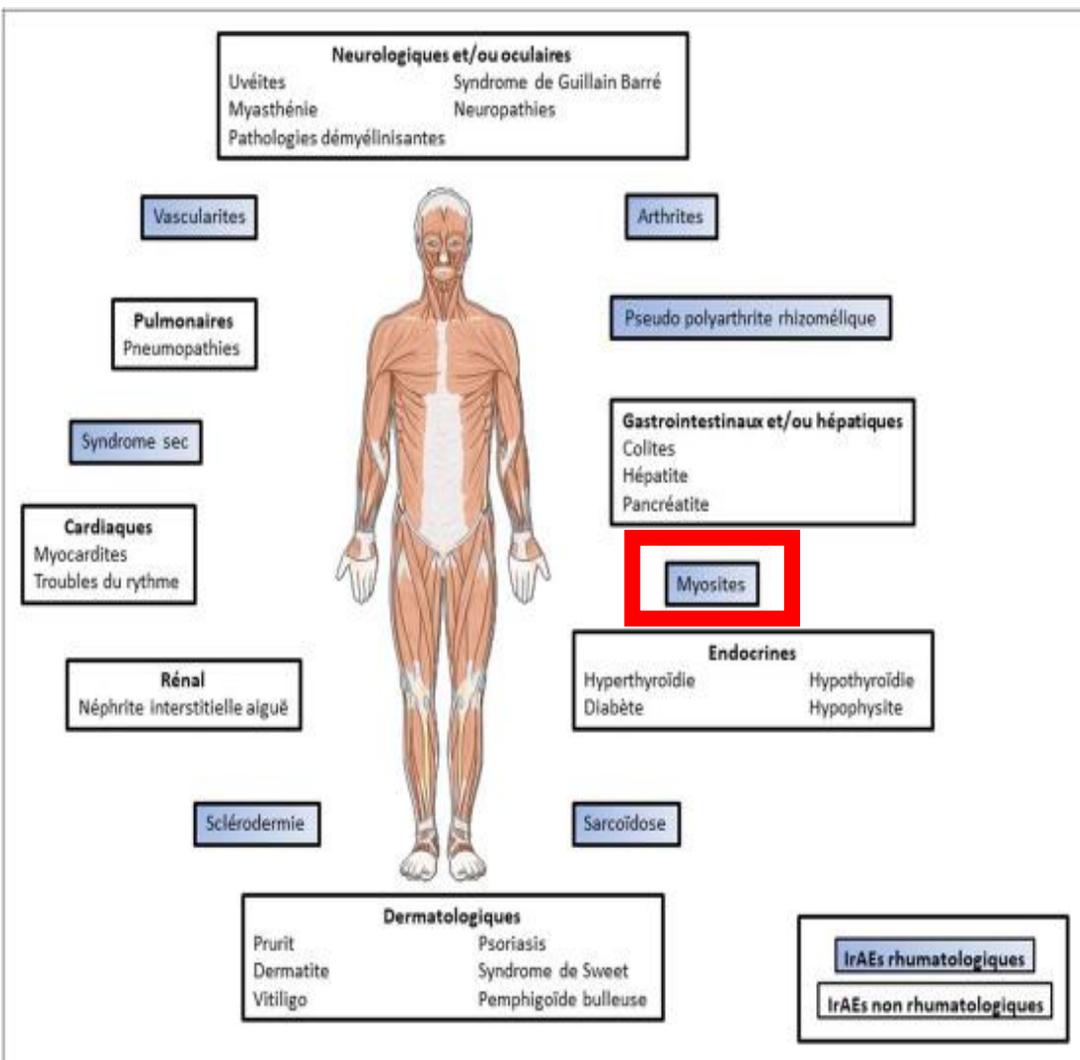
Ac des myosites présents dans 29%
(présents dans 80% des dermatomyosites/polymyosites auto-immunes)

Ac décrits :
anti-TIF1-gamma
anti-SRP
anti-TRIM21
anti-PL-7
anti-PL-12

Atteintes musculaires : peuvent être très sévères

Risque majeur d'atteinte cardiaque et de décès

Fréquemment associées à une myasthénie de type auto-immune avec ptosis et diplopie ou une myocardite



EFFETS SECONDAIRES IMMUNO- INDUITS (IRAES) ET REPONSE THERAPEUTIQUE ANTITUMORALE ?

- Les IRAEs s'observent majoritairement chez les patients répondeurs aux ICI.
- Un taux de réponse supérieur et une augmentation de la survie ont été observés chez les patients développant des effets indésirables plus sévères.
- Ces données rétrospectives sont toutefois complexes à analyser compte tenu d'une durée de traitement plus prolongée chez les patients répondeurs, et de fait, d'un risque supérieur de toxicité.

QUE FAIRE EN CAS DE MALADIE AUTO-IMMUNE PREEXISTANTE ?

Population peu étudiée (souvent exclue des essais cliniques)

Quelques données sur des cohortes rétrospectives : plus de 50 % de risque de faire une nouvelle poussée de leur maladie

Ces poussées :

- le plus souvent articulaires
- maladie sous-jacente mal contrôlée avant l'initiation du traitement
- le plus souvent facilement contrôlables

Les manifestations immuno-induites ne sont pas nécessairement dans le périmètre de la maladie préexistante

⇒ Une maladie auto-immune préexistante ne contre-indique pas la mise en route de l'immunothérapie

- consultation auprès du spécialiste concerné avant l'initiation du traitement
- surveillance étroite
- collaboration pluridisciplinaire

BIOMARQUEUR PREDICTIF DU DEVELOPPEMENT d'IRAEs ?

Intérêt des ANA positifs avant traitement par ICI, comme biomarqueur prédictif du développement d'IRAEs ou comme biomarqueur prédictif de réponse au traitement ?

⇒ Données contradictoires

Selon l'EULAR : il n'y a pas d'indication à rechercher des Ac avant la mise sous traitement par ICI

NB : L'exception concerne de rares patients atteints de thymome, qui ont développé des myosites post-traitement et qui présentaient avant le traitement des Ac anti-récepteur de l'acétylcholine. Il peut donc être utile de rechercher ces Ac en amont du traitement.

CONCLUSIONS

- ✓ Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ou ICI, comme anti-CTLA-4 ou anti-PD-1/PD-L1, lèvent le frein de l'inhibition de la réponse immunitaire et restaurent ainsi une immunité anti-tumorale.
- ✓ Cette efficacité anti-tumorale est associée à l'induction d'une toxicité immunologique.
- ✓ Les effets secondaires de cette toxicité immunologique sont nommés IRAEs pour Immune-Related Adverse Events. Ces IRAEs peuvent être très proches des signes cliniques observés dans certaines pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires connues.
- ✓ Selon l'organe atteint par les toxicités immunologiques, le bilan auto-immun reste prescrit à visée diagnostique.
- ✓ Le biologiste spécialisé en auto-immunité participe à la prise en charge biologique de ces patients avec IRAEs liés aux ICI.
- ✓ La veille scientifique sur les biomarqueurs prédictifs de ces effets secondaires immuno-induits est à poursuivre.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION