

Complications infectieuses des immunothérapies

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Sud

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Sud

Liens d'intérêt

- BMS
- MSD
- Astra Zeneca
- Genzyme
- LFB
- CSL Behring
- Janssen

Immunothérapies

Immunothérapies

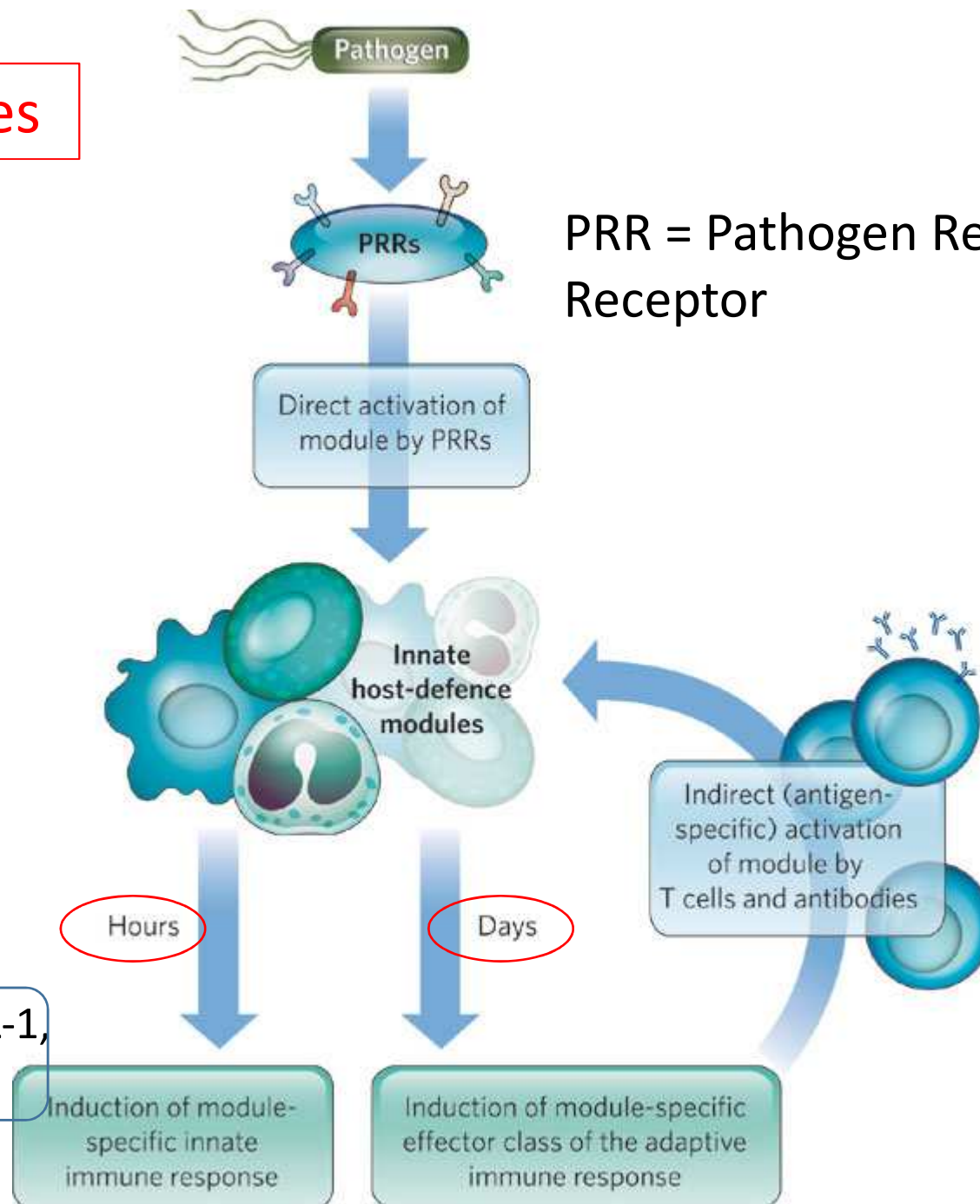
PRR = Pathogen Recognition Receptor

Polynucléaires
neutrophiles/
eosinophiles
NK
Macrophages
Complément
Opsonines
Défensines
Cytokines (TNF α , IL-1,
IL-6...)

Lymphocytes T
CD4, T CD8
Lymphocytes B
Cytokines

Reconnaissance
spécifique des
antigènes

Réponse
adaptative



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)

Quels risques infectieux ?

Autres

- Anti-C5 (Eculizumab)

Immunothérapies en auto-immunité et maladies inflammatoires

Réduire la réponse inflammatoire

Anti-cytokines

Modifier la réponse immune spécifique : action
contre les lymphocytes T ou B

Rituximab

Réduire la réponse inflammatoire

Complications infectieuses des anti TNF α

New England J of Medicine
October 2001

Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor –Neutralizing Agent

Joseph Keane, M.D., Sharon Gershon, Pharm.D., Robert P. Wise, M.D., M.P.H., Elizabeth Mirabile-Levens, M.D., John Kasznica, M.D., William D. Schwieterman, M.D., Jeffrey N. Siegel, M.D., and M. Miles Braun, M.D., M.P.H.

TUBERCULOSE +++++ (formes disséminées, sans granulome, sans terrain prédisposant)

= recommandations pré-traitement

Réduire la réponse inflammatoire

Complications infectieuses des anti TNF α (hors TB)

Virus 40%

- VZV, CMV, HSV

Bactéries 33%

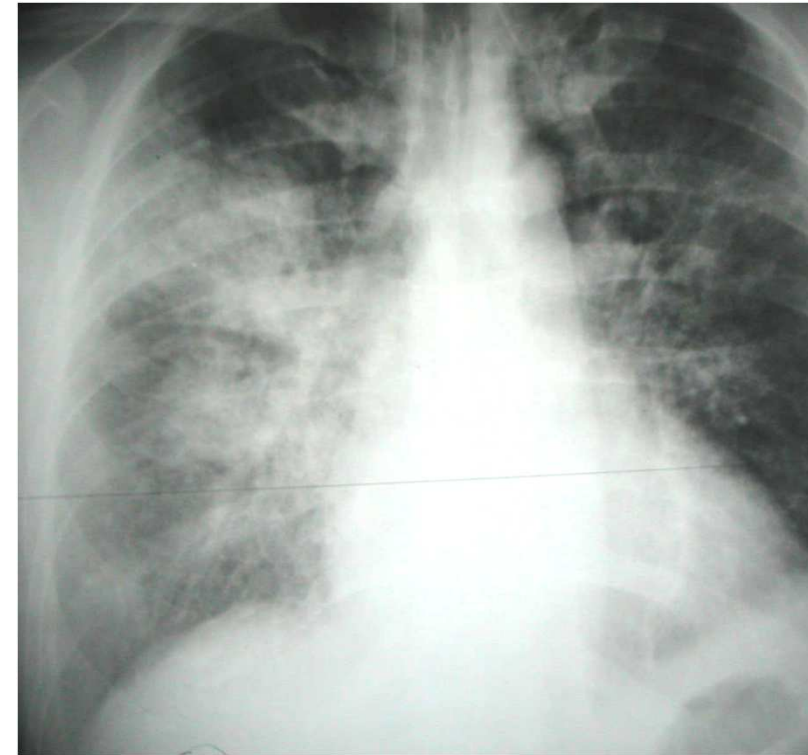
- *Listeria monocytogenes*
- Nocardioses
- Mycobactéries atypiques
- Salmonelles non typhi
- *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila*

Champignons 22%

- *Pneumocystis jiroveci*
- *Cryptococcus neoformans*
- Aspergillus
- Coccidioidomycoses
- Histoplasmoses

USA, Guyane

Parasites < 5%



Salmon et al. Ann Rheum Dis 2011

Réduire la réponse inflammatoire

Anti IL-6 et IL-6R : Tocilizumab, siltuximab (PR, Still, Castelman)

Mêmes risques que les anti-TNFa ++

Attention CRP normale ++

Anti IL-1: canakinumab (maladies auto-inflammatoires)

Risque faible

Anti IL-17: Secukinumab (Pso, PR, SPA)

Risque de candidoses cutanéomuqueuses

Anti IL-12/IL-23: ustekinumab (Crohn, Pso)

Risque faible et traitement prophylactique si hépatite B chronique

**Modifier la réponse immune spécifique : action
contre les lymphocytes T ou B**

Anti lymphocyte B : Anti CD20 = rituximab

Polyarthrite rhumatoïde, vascularites à ANCA

HEMOPATHIES LYMPHOIDES B (LLC, LMNH)

Réactivation VHB > traitement préemptif ou suivi rapproché PCR VHB

Risque accru d'infections à germes encapsulés si hypogammaglobulinémie initiale ou utilisation prolongée (!! Vaccination AVANT utilisation)

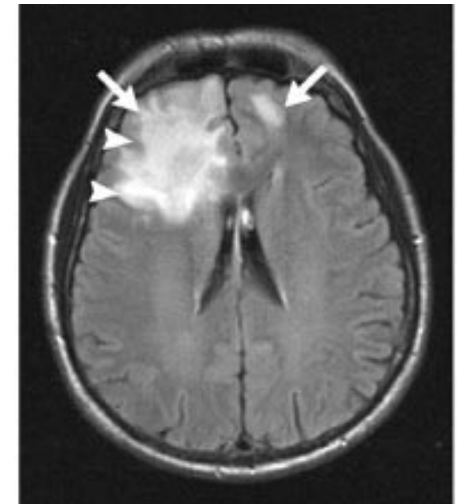
Modifier la réponse immune spécifique : action contre les lymphocytes T ou B

Action anti-molécules d'adhésion

Anti- $\alpha 4$ intégrine (**Natalizumab**) SEP, Crohn

Risque de LEMP car pas de migration des LT dans le SNC

Écdolizumab : risque faible



Bloquer le complément

Eculizumab (Soliris*): certaines MAT et HPN

Risque d'infections à Méningocoque (Vaccination++)

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 checkpoints

Autres

- Anti-C5 (Eculizumab)

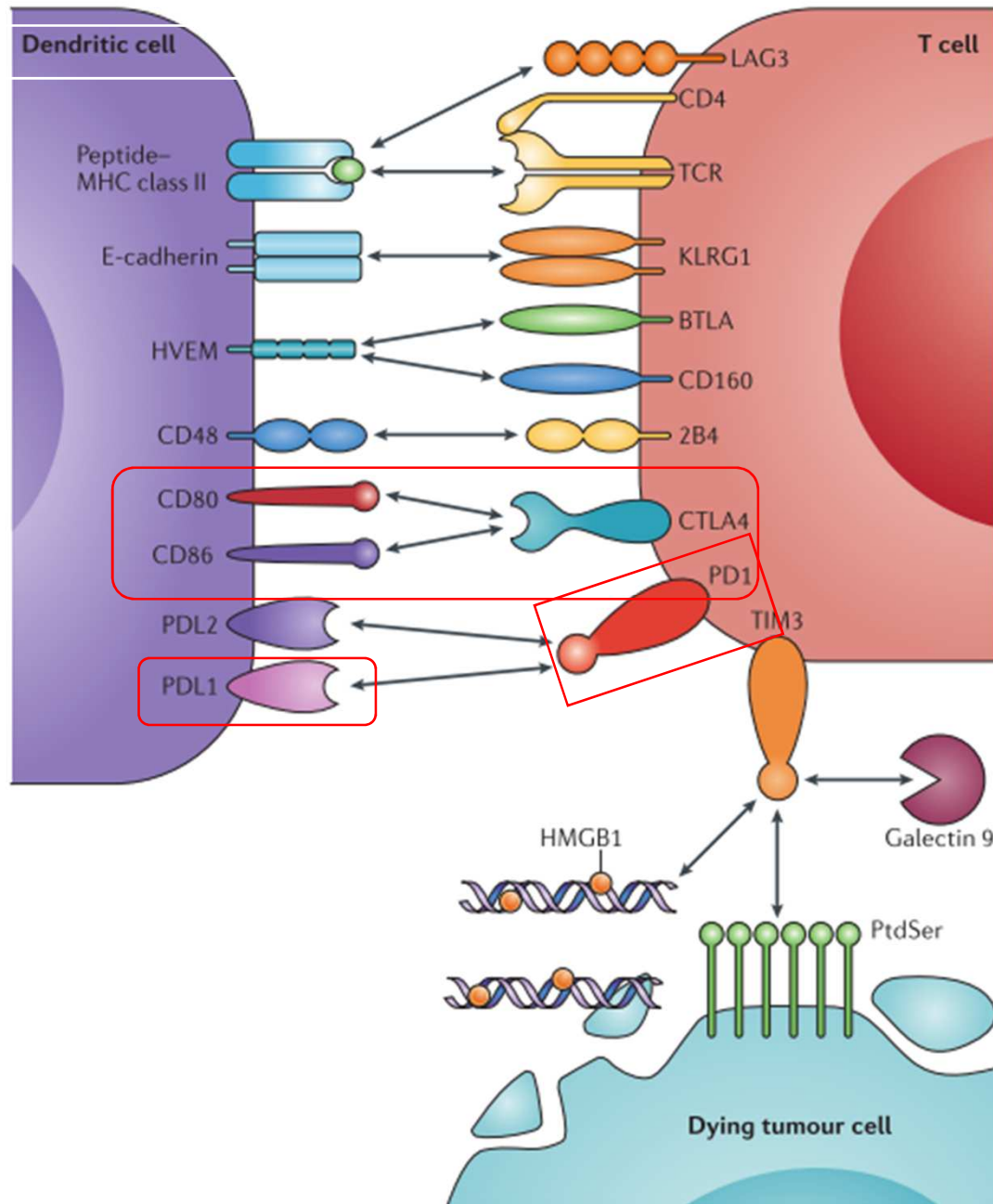
Les points de contrôle du Système Immunitaire

- **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

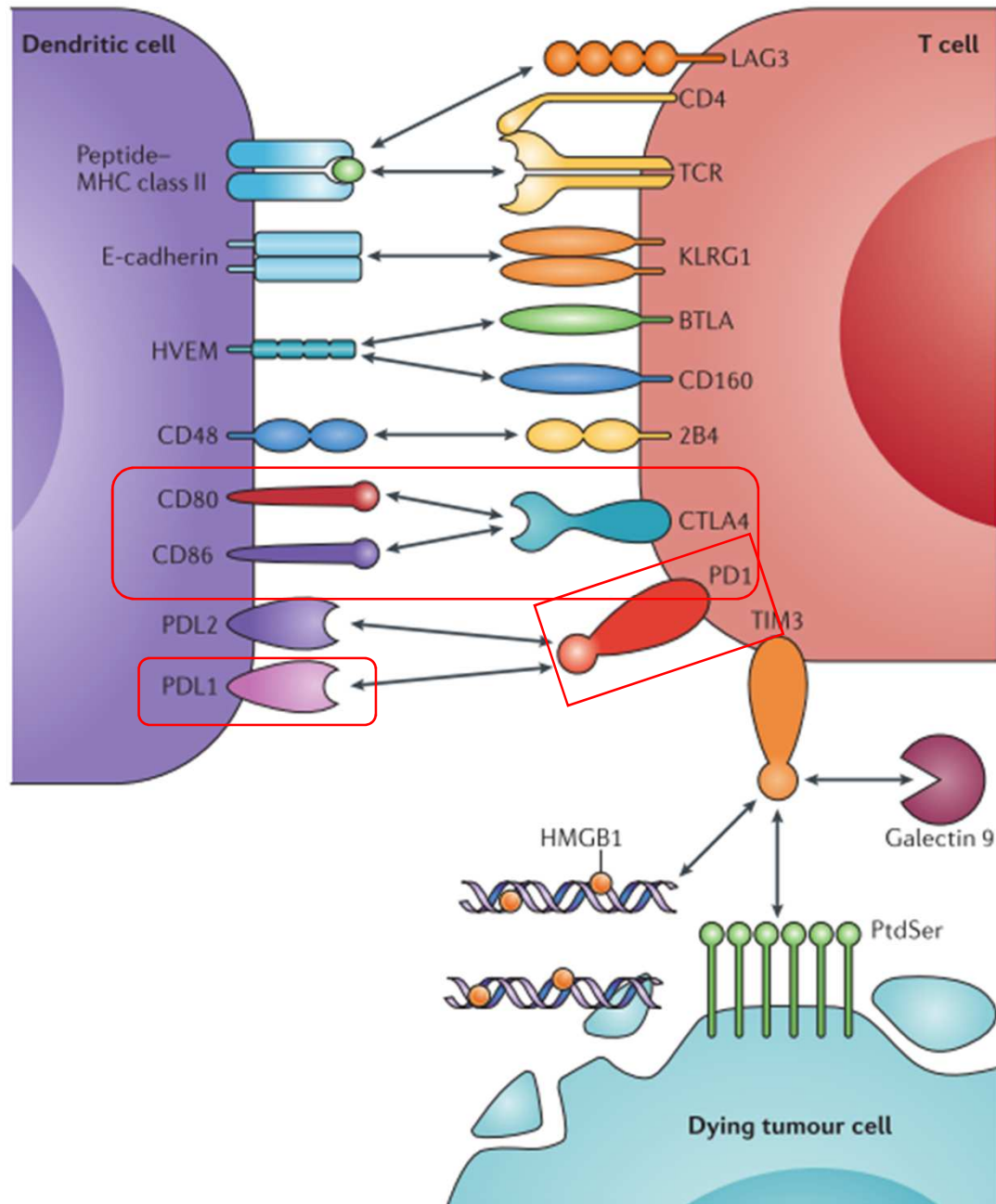
Rôle clé dans la communication entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques

- 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

- 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 système immunitaire mais aussi cellules de différents organes
- Voies PD1 et CTLA4 essentielles



Le monde des récepteurs inhibiteurs qui bloquent l'activation des lymphocytes

- Régulation fine+++ : si inactivation pathologies auto-immunes
- Inactivation de CTLA4 = Sd lymphoprolifératif et auto-immunité chez l'homme (Schubert et al Nat Med 2014)
- Inactivation de PD1 = modèle murin de lupus (Nishimura et al. Immunity 1999)

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

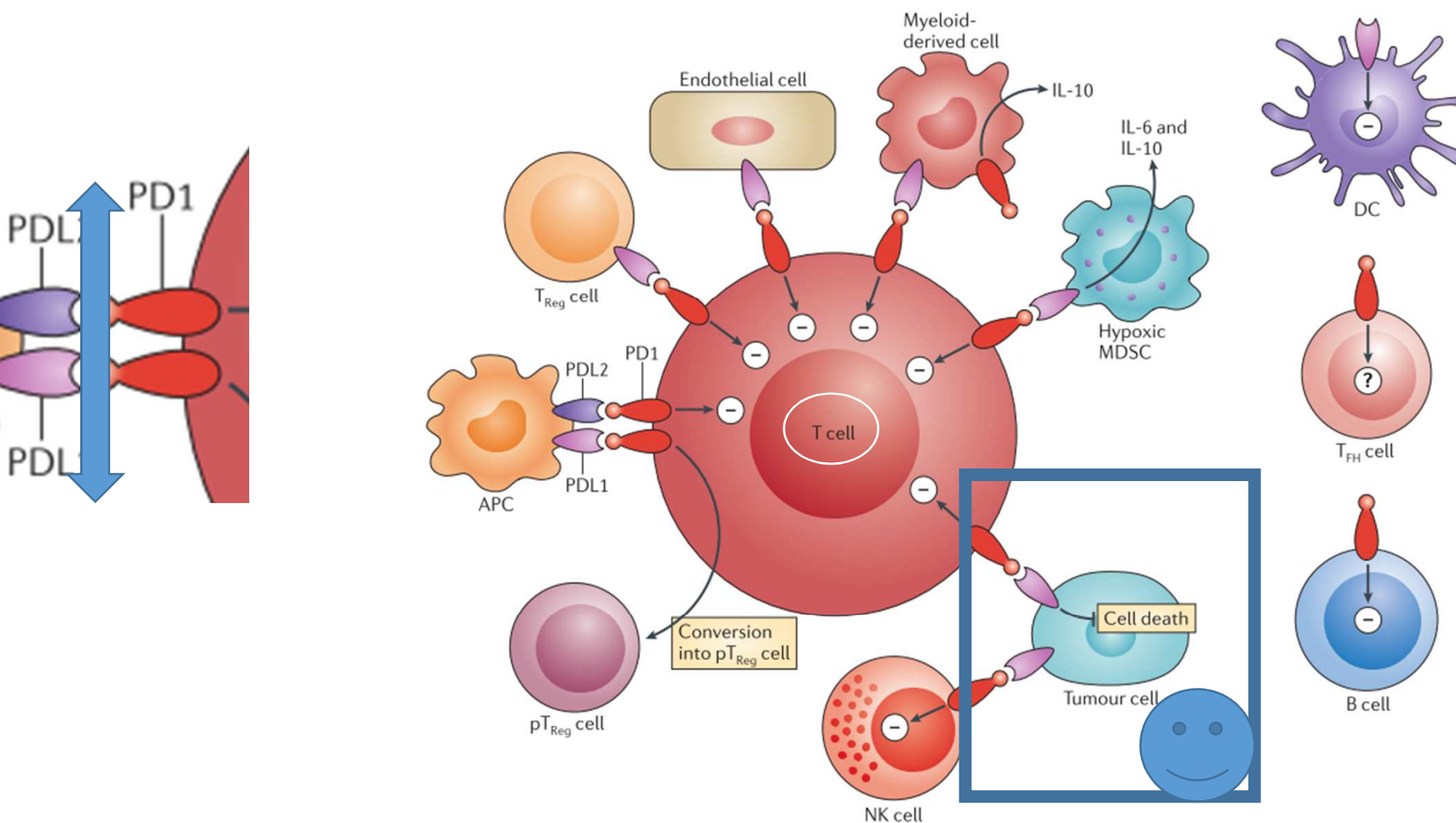
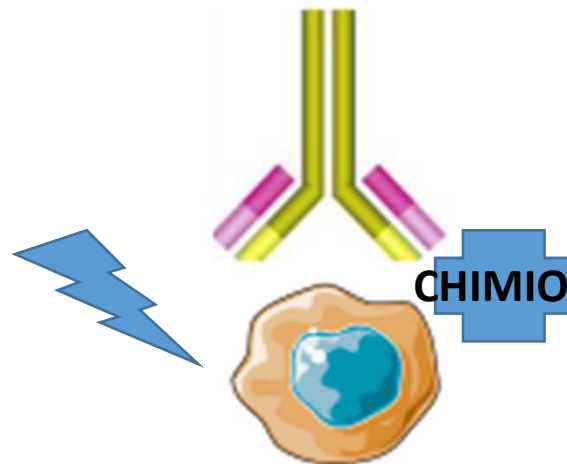
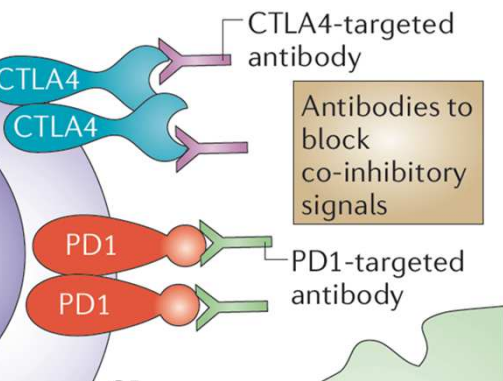


Figure 2 | **Mechanisms of action of PD1, PDL1 and PDL2.** The potential roles of programmed cell death protein 1 (PD1),

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

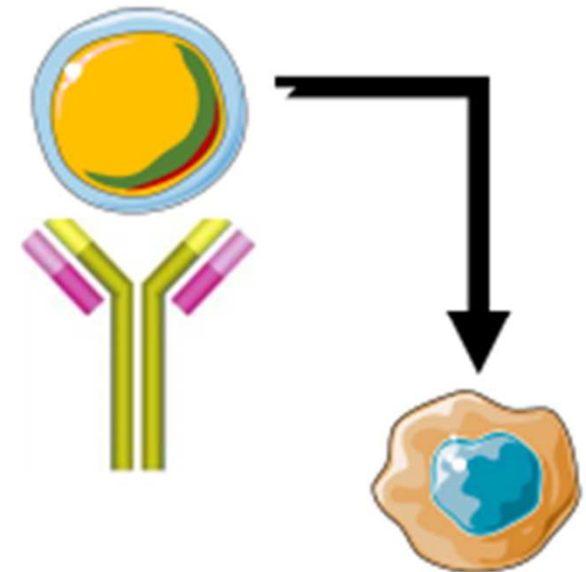
**Paradigme Historique:
Cibler la cellule tumorale**



Cellule Tumorale

**Nouveau Paradigme:
Cibler la cellule immunitaire**

Lymphocyte



3 axes ciblés en immunothérapie anti-tumorale avec AMM/ATU

Voie CTLA4: Anti-CTLA4 = ipilimumab

carcinome métastatique ou non résécable et en progression après un inhibiteur de BRAF si mutation

Voie PD1

nivolumab

carcinome avancé ou métastatique ou non résécable 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

carcinome idem

Indications en explosion !!!

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

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

atezolizumab et durvalumab = tumeurs urothéliales et cancer du poumon, Avelumab = carcinome de Merke

Overall Survival

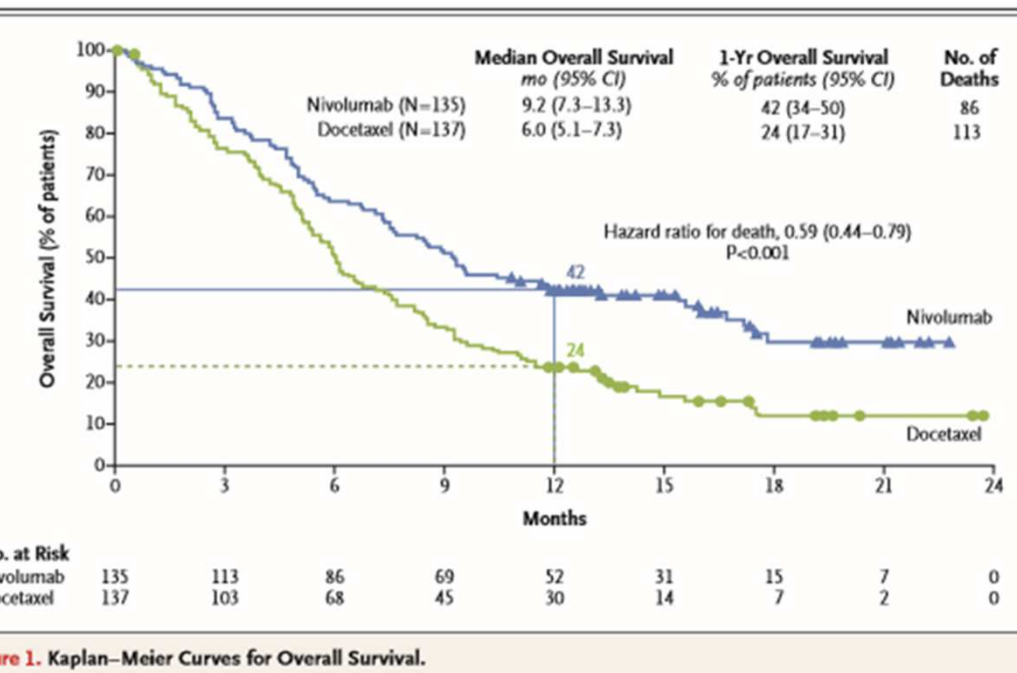
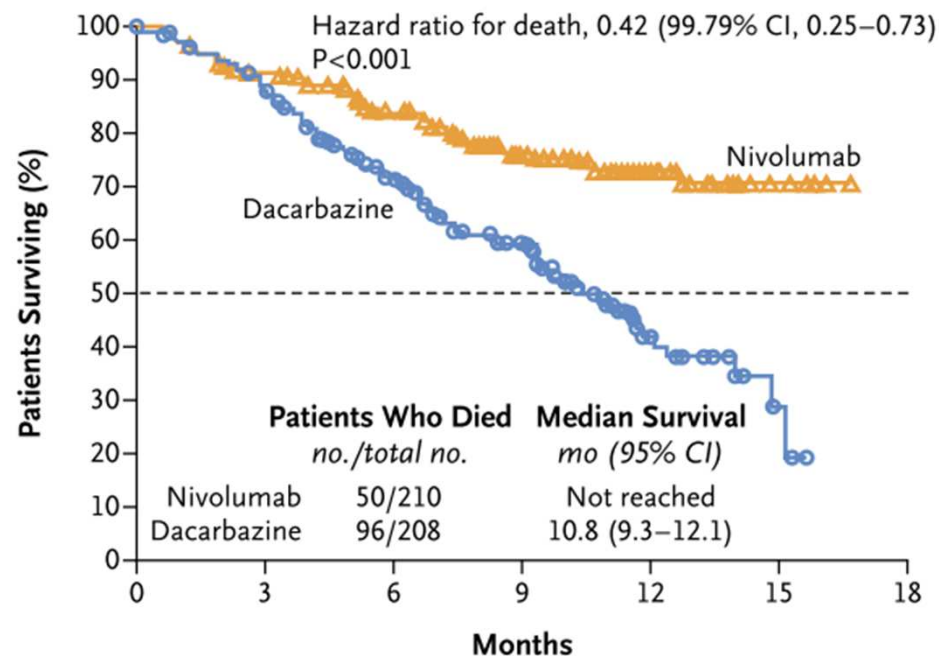


Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Overall Survival.

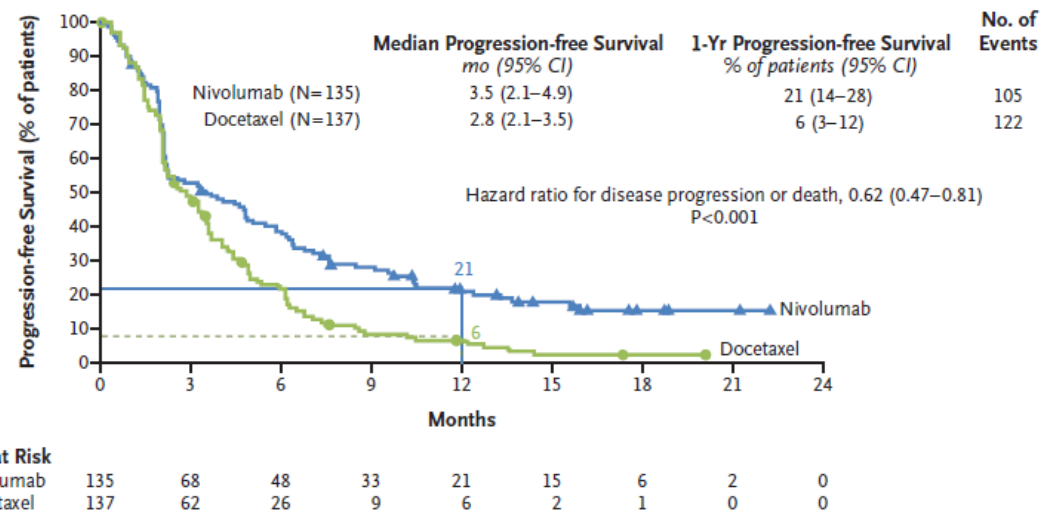
ORIGINAL ARTICLE

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 !!!

B Progression-free Survival



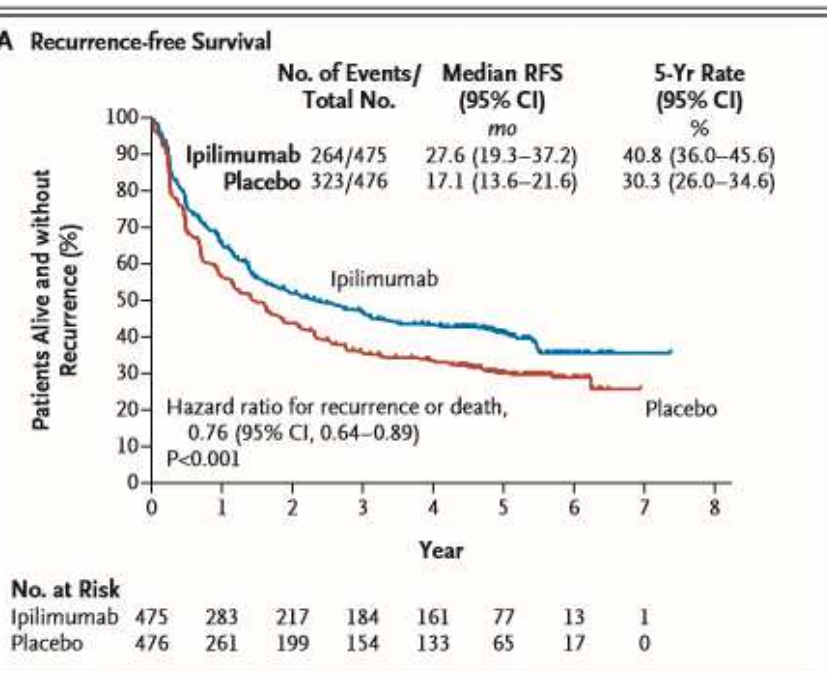
Anti-PD-1 et cancer du poumon (épidermo

Le futur = l'adjuvant et le néo-adjuvant++

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

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, Ferraresi, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas, Shir, A. Hauschild, J.C. Hassel, F.S. Hodi, C. Taitt, V. de Pril, G. de Schaetzen, S. Suci, and A. Testori

Eggermont et al. NEJM 2016

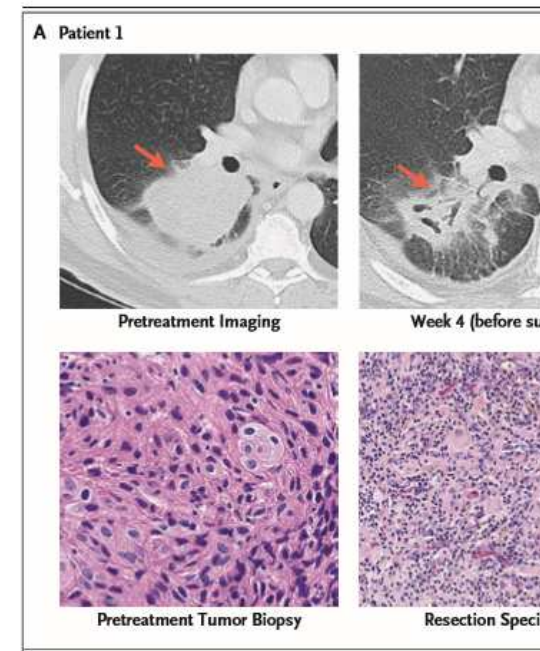


Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

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

Forde et al. NEJM 2018

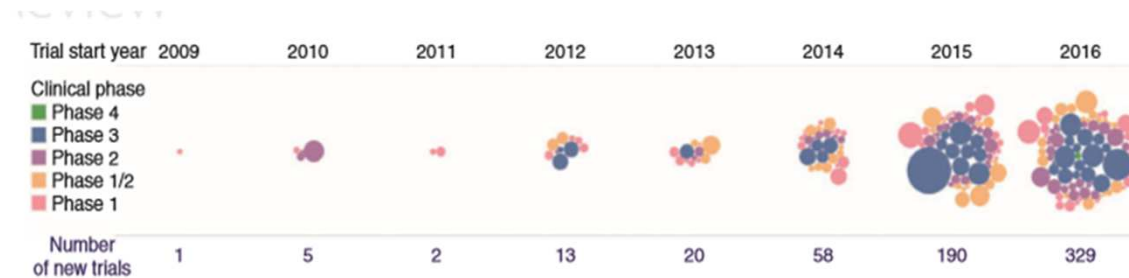
- Etude de faisabilité
- 2 injections de nivolumab
- 5 patients sur 22 font un irA dont 1 grade 3 (pneumonie)



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

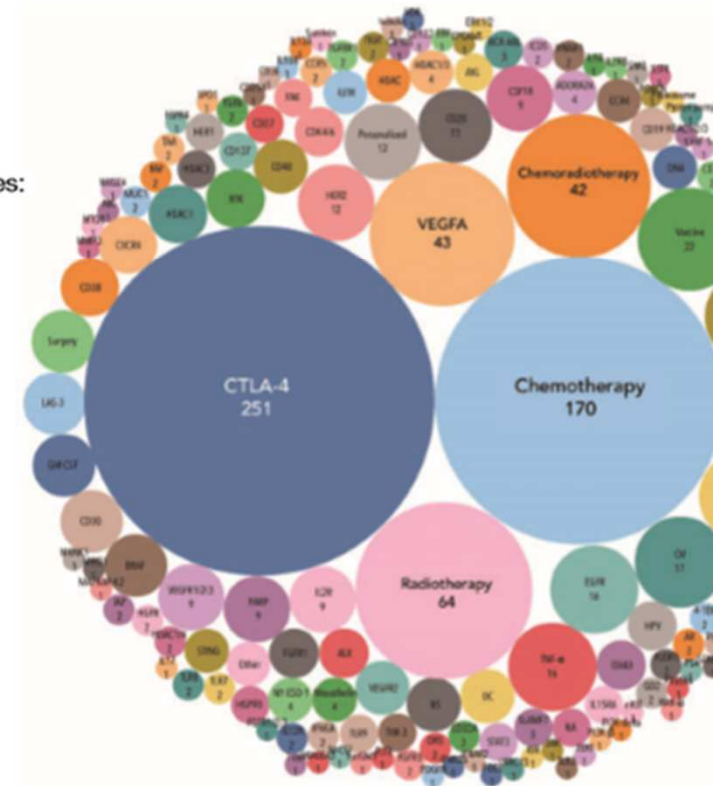
Des taux de réponses inégalées par
d'autres moyens thérapeutiques
(0% en moyenne, >60% dans les
lymphomes de Hodgkin, ...)

L'avenir est aux combinaisons++



Numbers of trials using common combo strategies:

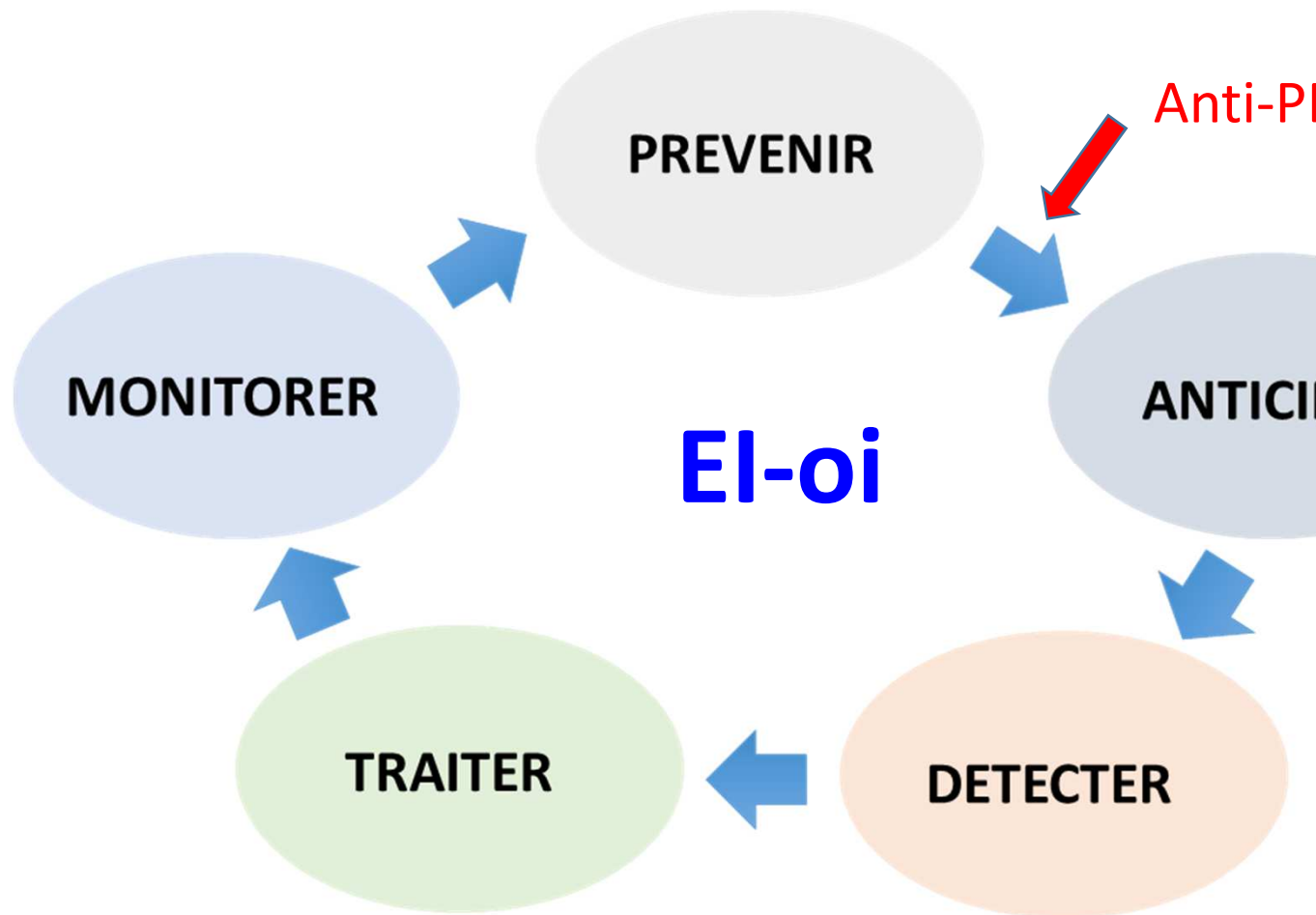
1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42



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™, p
insert, BMS

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

Follow color code to appropriate management guide section.

rhées et douleurs
ominales = colite
mmatoire « Crohn

ution vers perforation
stinale et péritonite
ement par corticoïdes
anti-TNFα
ue 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

Traitement par corticoïdes
+/- MMF

5%

LIVER

GO TO PAGE 8

Signs such as

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

prurit, œdème] > Sd Lyell,
lleuse, vascularite, Sweet,
s Johnson
rades III-IV

corticoïdes locaux

40%

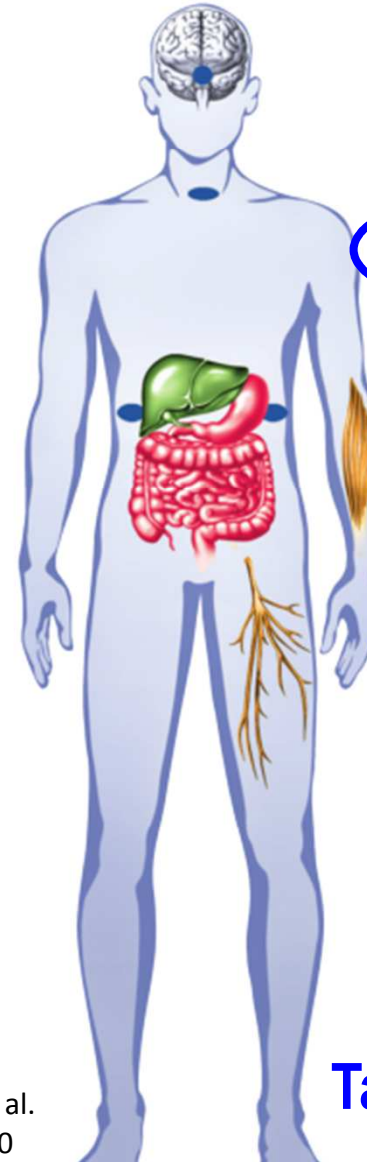
50%

SKIN

GO TO PAGE 10

Symptoms such as

- Pruritus
- Rash



Neuropathies périphériques

Guillain Barré

Myasthénie

Méningite aseptique

Tt= corticoïdes et Tt spécifique du

• Paresthesia

NEUROLOGIC

4-8%%

ENDOCRINE

GO TO PAGE 14

Thyroïdite avec hypo/hyper T

Insuff surrénalienne

DID

Hypophysite

Tt= opothérapie

Suivi TSH T3T4 ++

IRM cérébrale et exploration d

axes endocriniens si symptôme

including ocular manifestations

GO TO PAGE 16

Taux moyen d'El grade 3-4 ≈

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 2015, 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)

PNEUMONIES

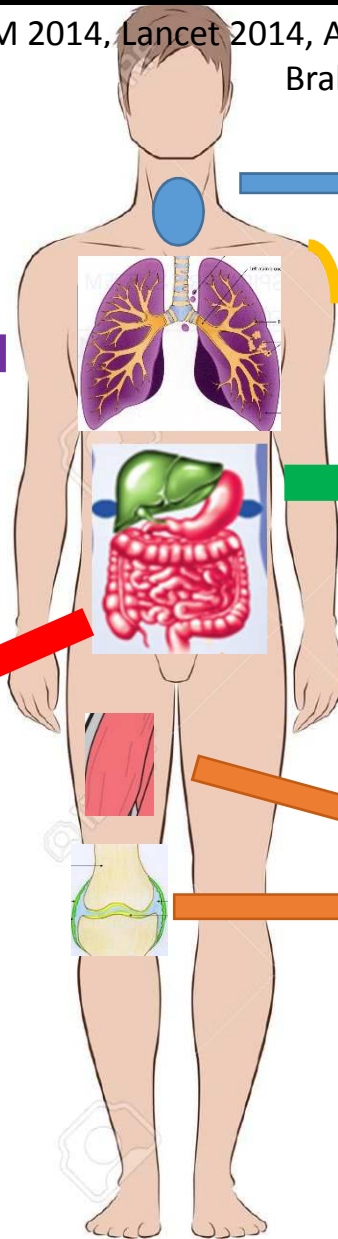
2% (0 – 10%)

Pneumonie interstitielle
Rapports (2000 malades traités), seul
grade V (cancer du poumon >
anome)
Traitement par arrêt Ac + corticoïdes

INFLAMMATION DIGESTIVE

2,5 – 27%

Diarrhées et douleurs abdominales
Signes de colite (aigue ulcérée ou
endoscopique différente de
immunab) Collins et al. Ann Oncol 2017
Résolution favorable avec arrêt de
Ac +/- traitement par corticoïdes
Nécessite créatinine



ENDOCRINOPATHIES

6% (0 - 12%)

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie
Insuff surrénalienne, Hypoparathyroïdisme
Tt= opothérapie
Suivi TSH T3T4 ++

PEAU

30% (17-37%)

Vitiligo, rash, sd sec

HEPATITE

5% (0 – 10%)

Cytolyse > cholestase
Bilan pré injection ++
Corticoides

SYSTÈME NERVEUX

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...

Augmentation des toxicités

Nivolumab + ipilimumab (Wolchok et al. NEJM 2013)

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

8% traités par corticoides et 3 immunosuppresseurs

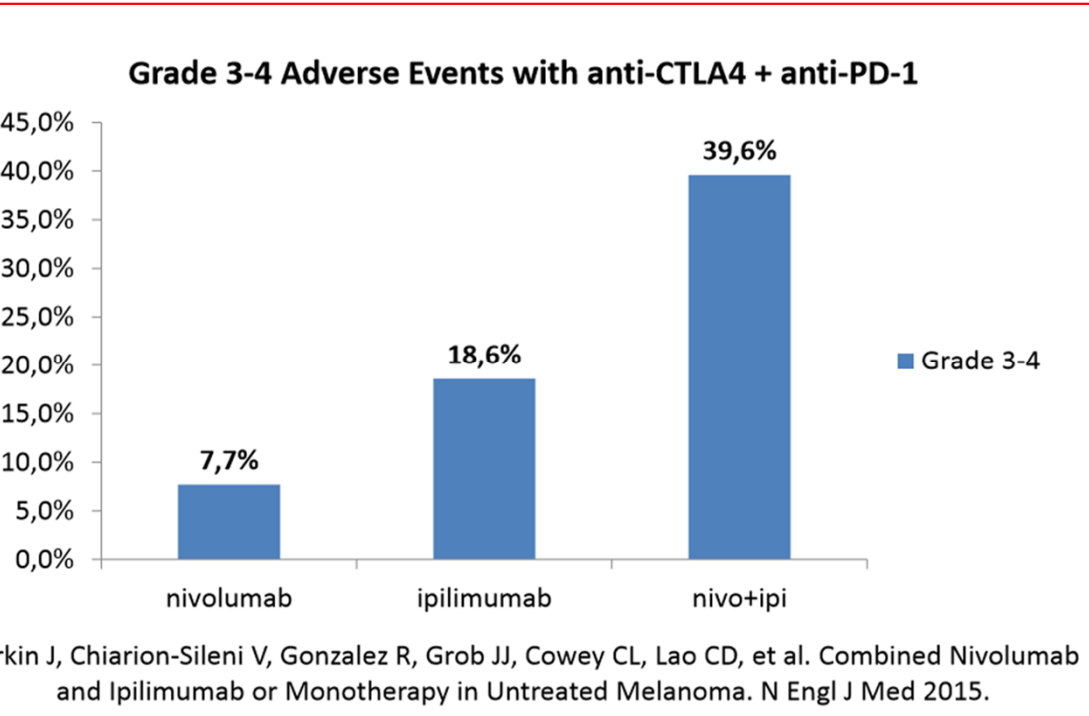


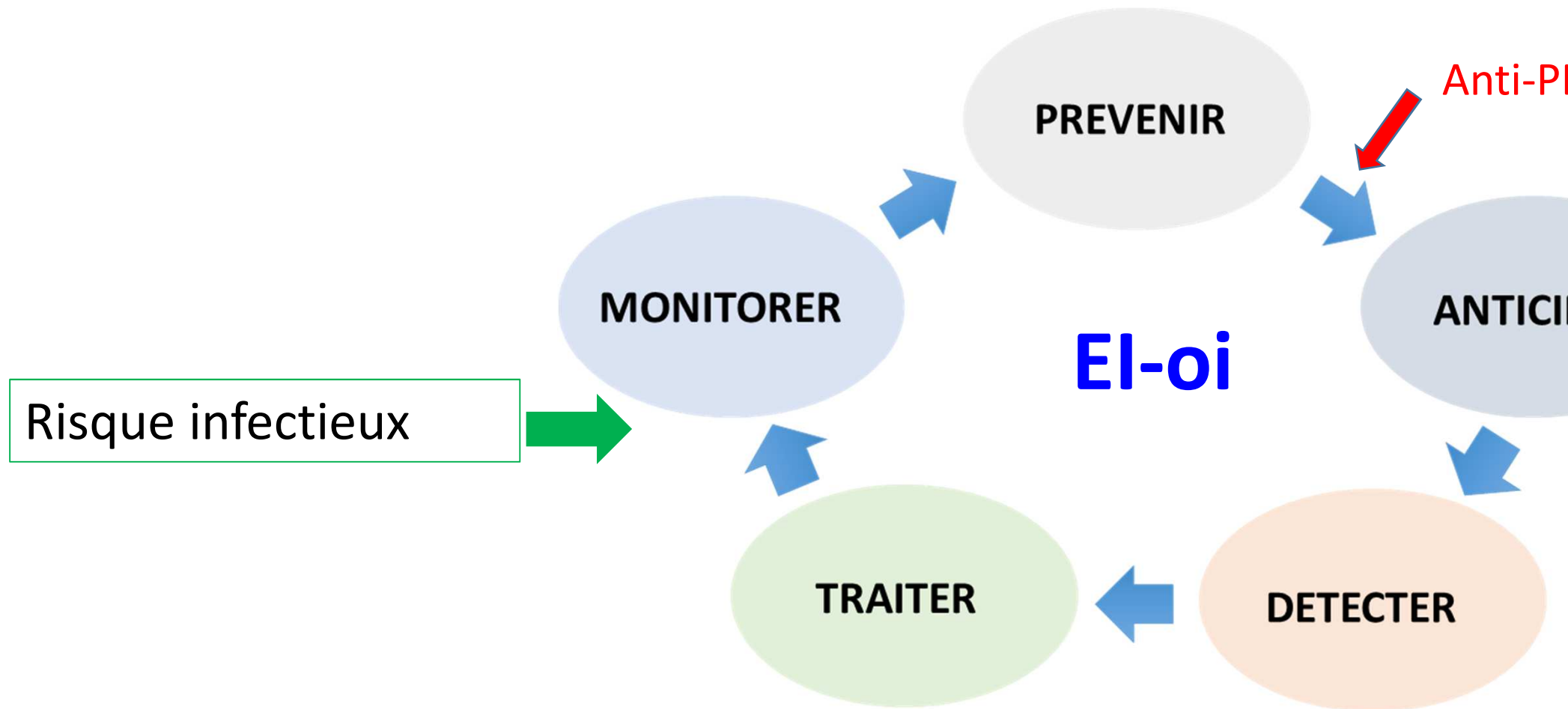
Table 2. Highest Grade of Selected Treatment-Related Adverse Events

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)	7 (13)
Alanine aminotransferase increased	11 (21)	6 (11)
Gastrointestinal disorder	20 (38)	5 (9)
Diarrhea	18 (34)	3 (6)
Renal disorder	5 (9)	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

s 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 corticoides sur un terrain fragile du cancer métastatique

Clin Infect Dis. 2016 Dec

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

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	13
<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 10 patients developed >1 infection.

Table 1. Patient Characteristics and Risk Factors for Serious Infection

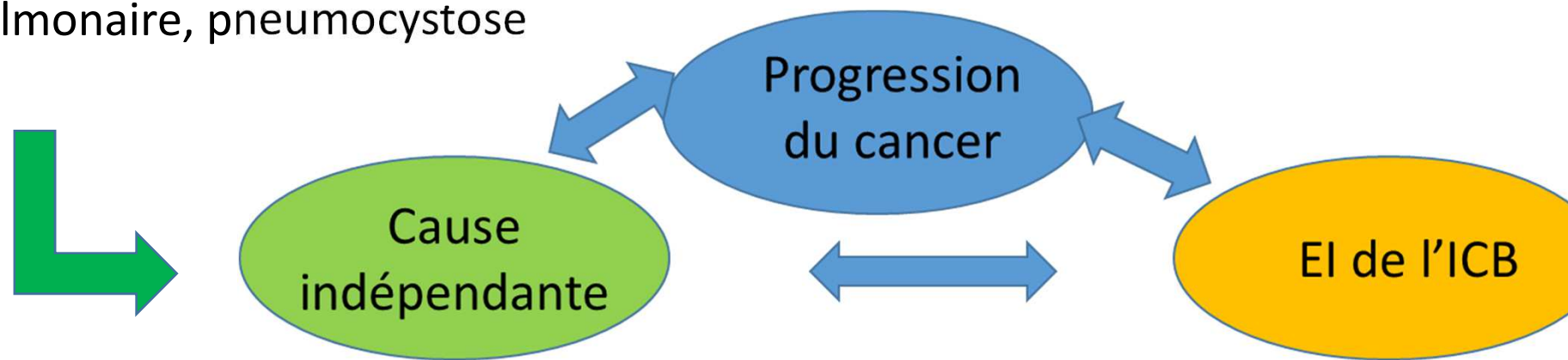
Characteristic (n = 740 Patients)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 686)		
Age, mean (range)	63 (4–93)	61.6 ± 2.0	63.0 ± 0.5	.47	
Sex	469 (63)	40 (74)	430 (63)	.11	1.70 (.90–3.09)
Chemotherapy	229 (31)	20 (37)	209 (30)	.36	1.34 (.76–2.39)
Temozolomide	142 (19)	12 (22)	130 (19)	.59	1.22 (.64–2.36)
Corticosteroid use	339 (46)	46 (85)	293 (43)	<.0001	7.71 (3.71–16.0)
Immunotherapy use	54 (7)	13 (24)	41 (6)	<.0001	4.74 (2.27–9.4)

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)	.36	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 (1.70–6.2)

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 prednisone $\geq 20\text{mg/j}$ ≥ 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
et effets indésirables d'origine immunologique (EI-oi)

Risque infectieux

Anti-PL

PREVENIR

MONITORER

EI-oi

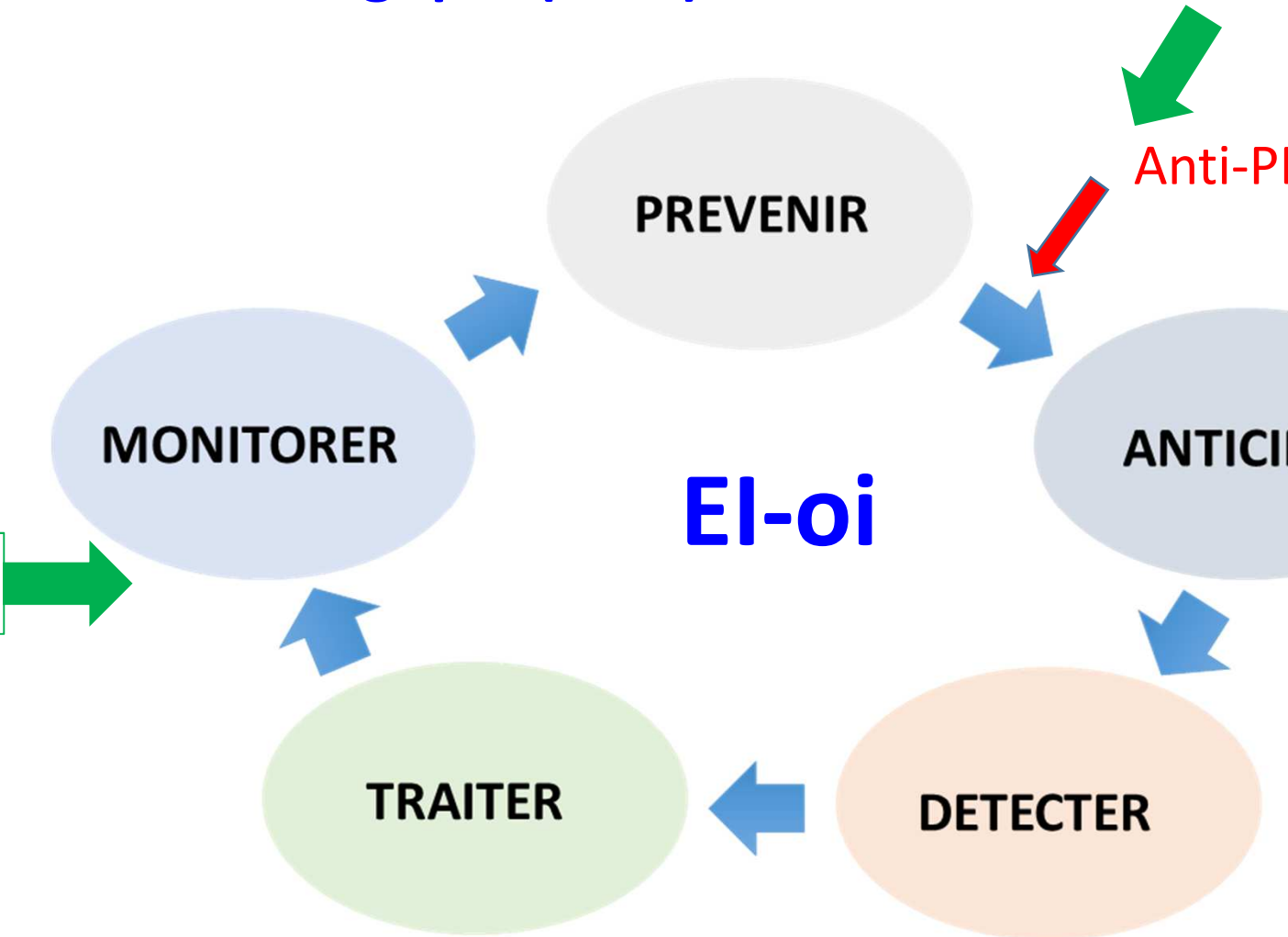
ANTICIPER

Risque infectieux

TRAITER

DETECTER

Risques liés aux
corticoïdes et
immunosuppresseurs



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.0000000000000434.

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.

[Kapalli A](#)¹, [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

Ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial

El-Khoueiry,*Bruno Sangro,*Thomas Yau, Todd S Crocenzi, Masatoshi Kudo, Chiun Hsu, Tae-You Kim, Su-Pin Choo, Jörg Trojan, T Welling 3rd, Tim Meyer, Yoon-Koo Kang, Winnie Yeo, Akhil Chopra, Jeffrey Anderson, Christine de la Cruz, Lixin Lang, Jaclyn Neely, Homa B Dastani, 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

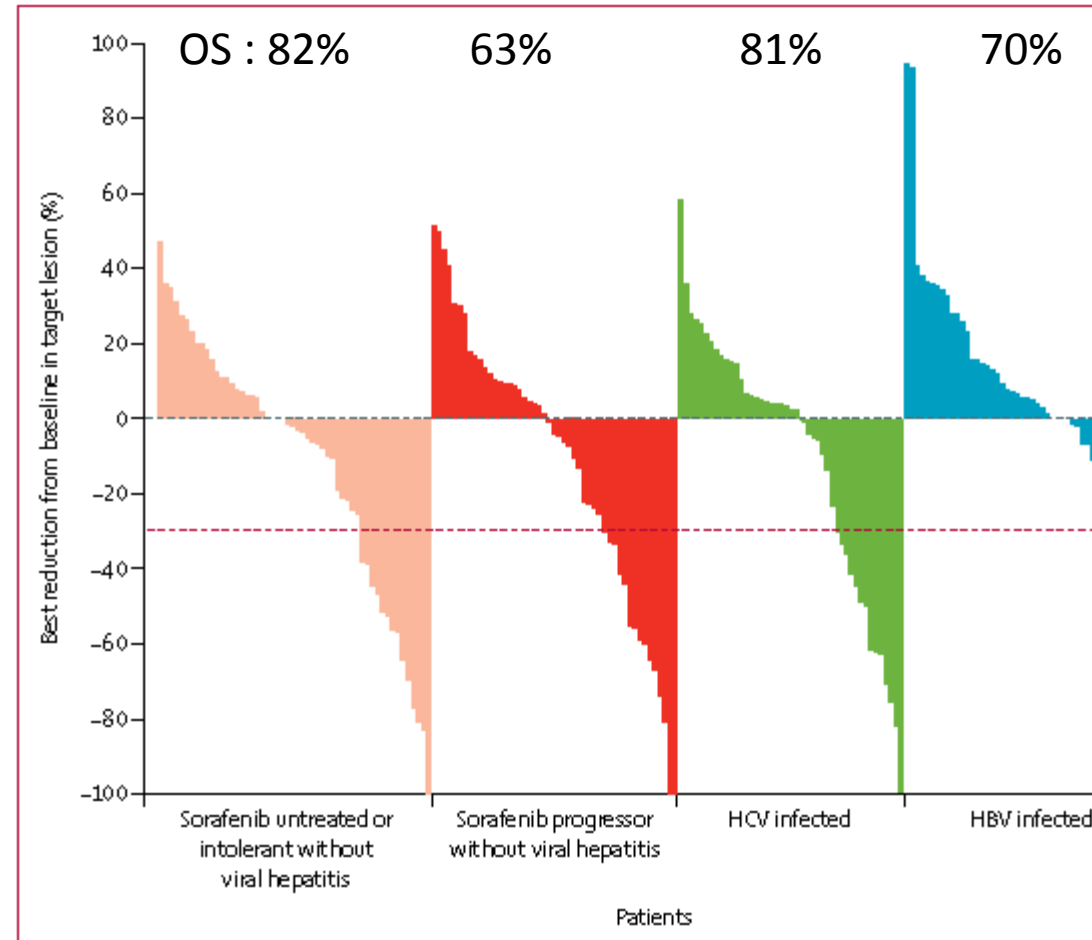


Figure 4: Best percentage change in tumour burden

Best percentage change in tumour lesion size from baseline over time in the dose-expansion phase (n=20). 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.

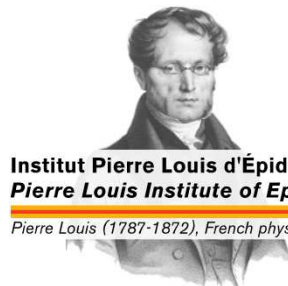
de la Cruz-Garcia L¹, Faig J², Leonardi GC¹, Adeni AE¹, Subegdjio SJ¹, Lydon CA¹, Rangachari D², Huberman MS², Sehgal K², Shea M², VanderLaan B³, Cheng MP⁴, Marty FM⁴, Hammond SP⁴, Costa DB², Awad MM⁵.

J Clin 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?

Volé 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
EI-oi grave



ANRS CO24 ONCOVIHAC



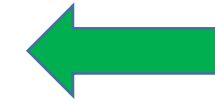
A Multicenter Observational Cohort for HIV
Infected Patients with a Cancer treated by
Immune-Checkpoint Inhibitors (icpi)

Pr. J.P. Spano & Pr. O. Lambotte

Les points de contrôle du Système Immunitaire

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

Risque infectieux



Anti-PL



PREVENIR

ANTICIPER

El-oi

MONITORER

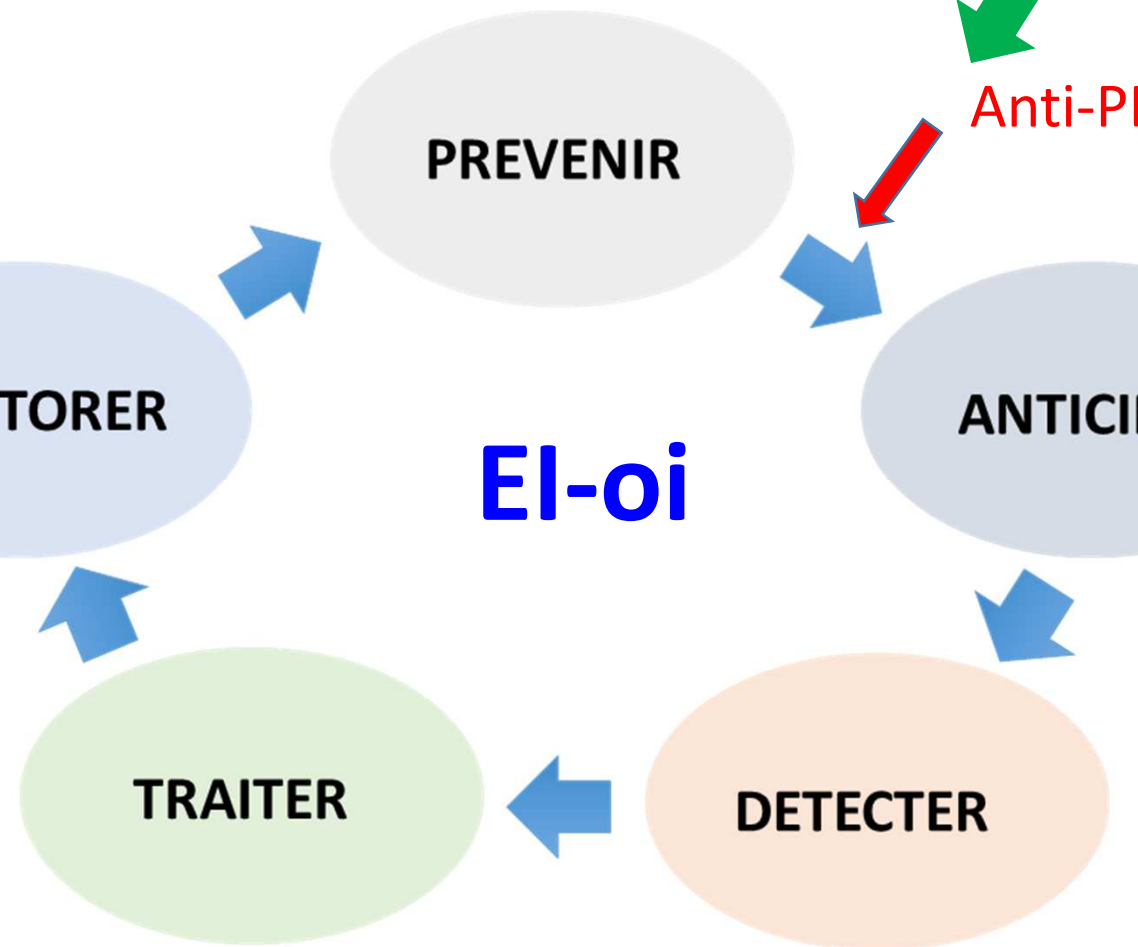
Risque infectieux



TRAITER

DETECTER

Risques liés aux
corticoïdes et
immunosuppresseurs



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

tions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Sud
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>)

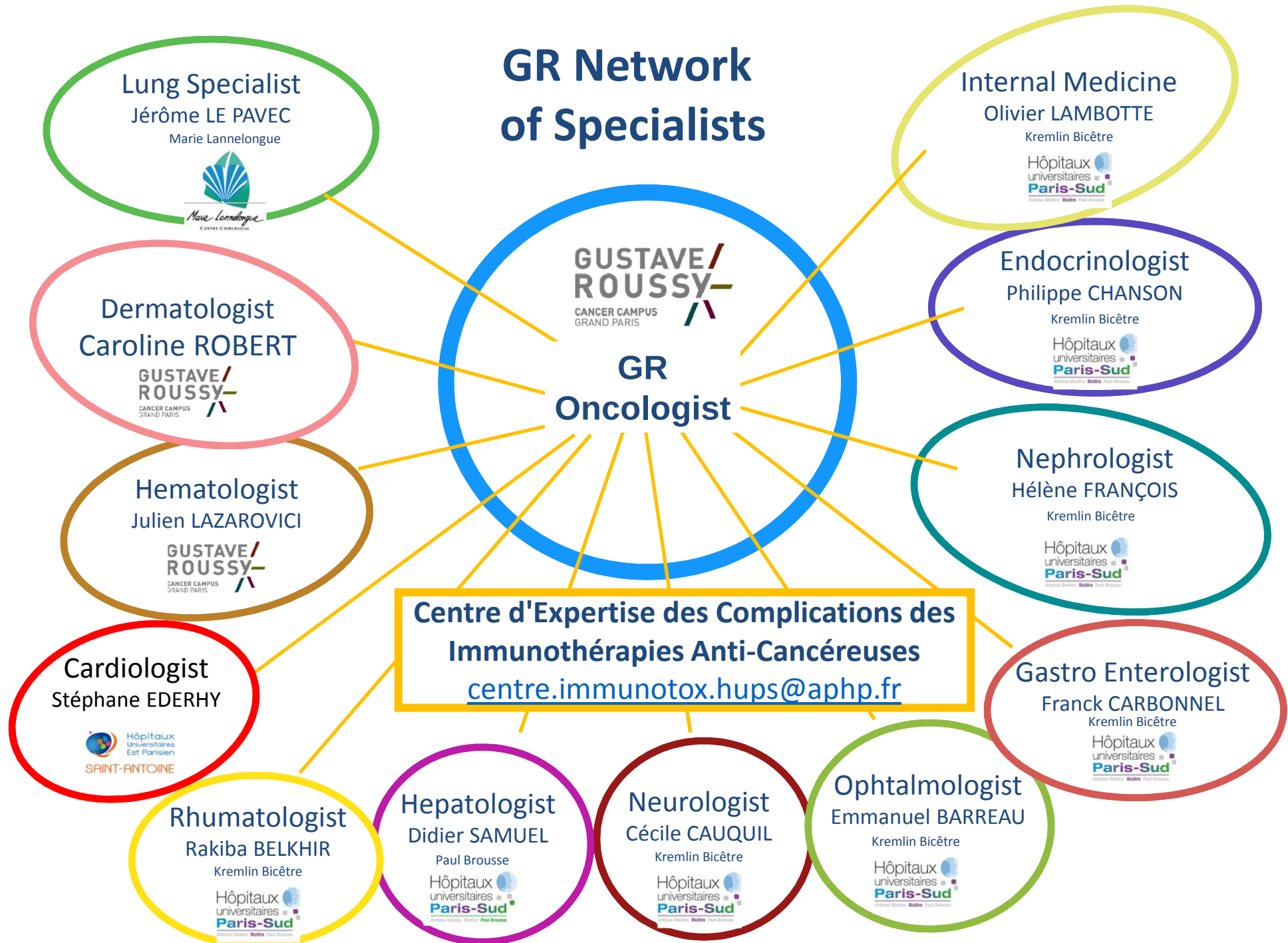
col. 2016 Apr;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28.

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

iat S¹, Lambotte O², Barreau E³, Belkhir R⁴, Berdelou A⁵, Carbonnel F⁶, Cauquil C⁷, Chanson P⁸, Collins M⁶, Durrbach A⁹, Ederhy S¹⁰, Feui
is H⁹, Lazarovici J¹², Le Pavec J¹³, De Martin E¹⁴, Mateus C¹⁵, Michot JM¹⁶, Samuel D¹⁴, Soria JC¹, Robert C¹⁷, Eggermont A¹⁸, Marabelle A

Mise en place d'une RCP ImmunoTOX

GR Network of Specialists



Et si les inhibiteurs de checkpoints devenaient des armes dans les maladies infectieuses ?

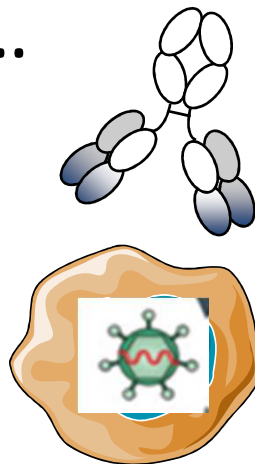
- Le blocage de PD-1 sur les Lymphocytes T anti-viraux pourrait permettre de « booster » la réponse anti-virale et d'optimiser la guérison / contrôle de l'agent pathogène

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

Paradigme historique:
Cibler la cellule infectée

Nouveau paradigme:
Cibler les cellules immunitaires

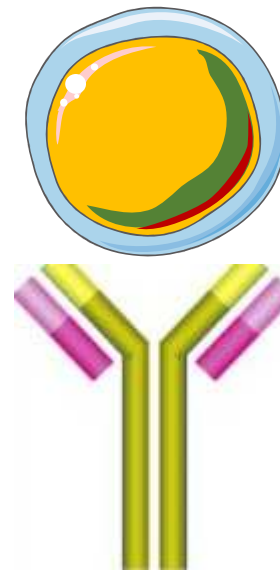
v, bNabs, agents
plants la latence...



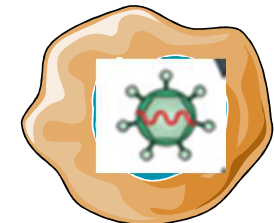
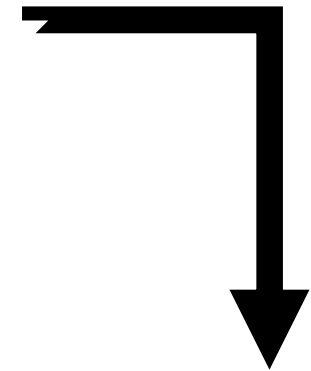
Cellule infectée

+

Lymphocyte



Anti PD1,...



Quels exemples ?

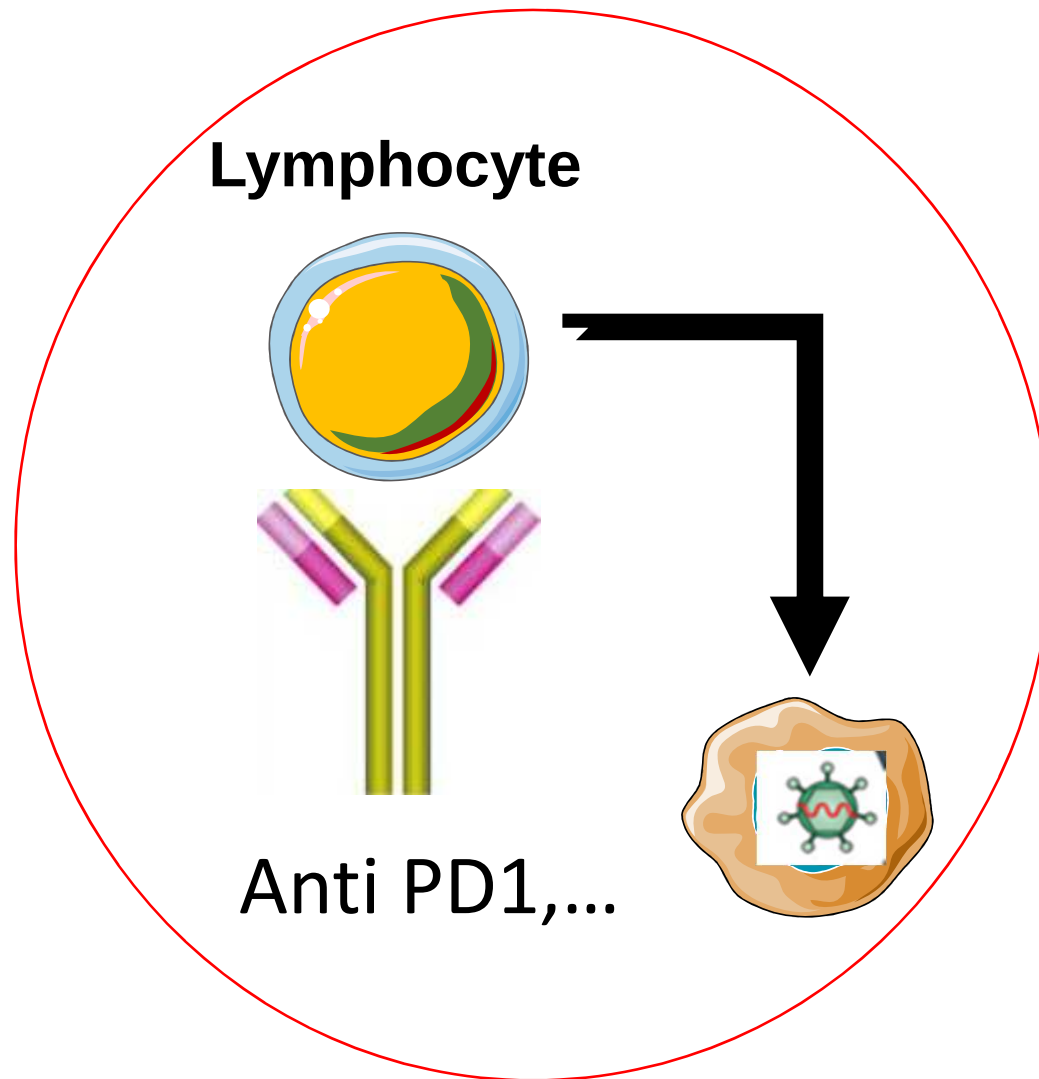
Infections à LCMV chez la souris

patite B et C

tuberculose

VIH

Choc septique



Quels exemples ?

Hépatite C

ACCESS Freely available online

2013 PLOS ONE

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

William D. Gardiner^{1*}, Jay Lalezari², Eric Lawitz³, Michael DiMicco⁴, Rheem Ghalib⁵, K. Rajender Reddy⁶, Meng-Mi Chang^{6,7}, Mark Sulkowski⁸, Steven O' Marro⁹, Jeffrey Anderson¹, Bing He¹, Vikram Kansra¹⁰, David McPhee¹¹, Megan Wind-Rotolo¹⁰, Dennis Grasela¹, Mark Selby¹², Alan J. Korman¹², Israel Lowy¹³

5 patients

volumab

réduction de la charge virale chez 5 patients

dont 2 < seuil

Hépatite B

JCI

The Journal of Clinical Investigation

PD-1 blockade partially recovers dysfunction of 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

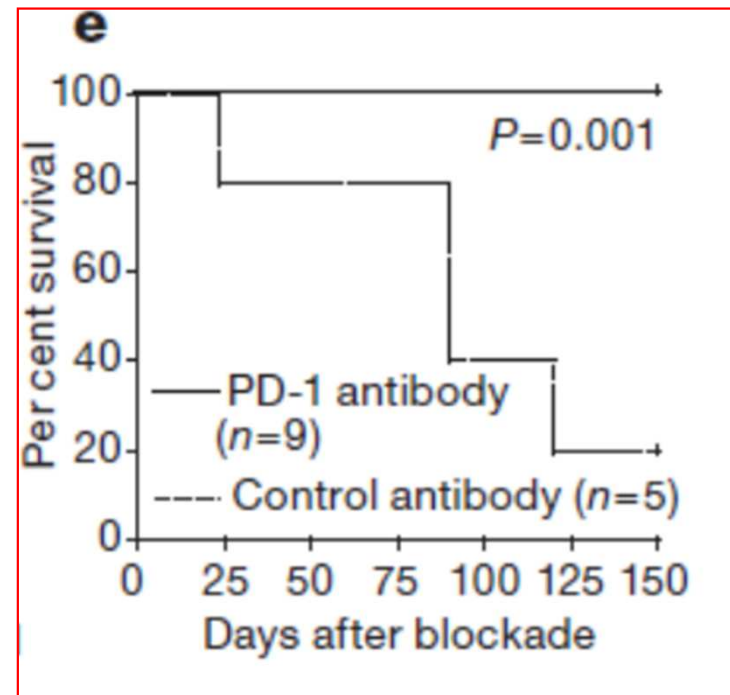
Quels exemples ?

IH

Fort rationnel scientifique du bénéfice de bloquer la voie PD-1/PD-L1 (> 200 publications)



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 (oncol)
Pembrolizumab : 3 essais chez l'homme de
un sans cancer

Quels exemples ?

tuberculose

Application 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.

[Szár-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.

[Micchi H¹](#), [Mateus C²](#), [Chouaid C³](#), [Besse B⁴](#), [Marabelle A⁵](#), [Michot JM⁶](#), [Champiat S⁵](#), [Voisin AL⁷](#), [Lambotte O⁸](#).

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

Quels exemples ?

choc septique

Application de la voie PD-1/PD-L1 pour limiter l'inflammation dans le sepsis mais favorise une phase secondaire d'immunosuppression

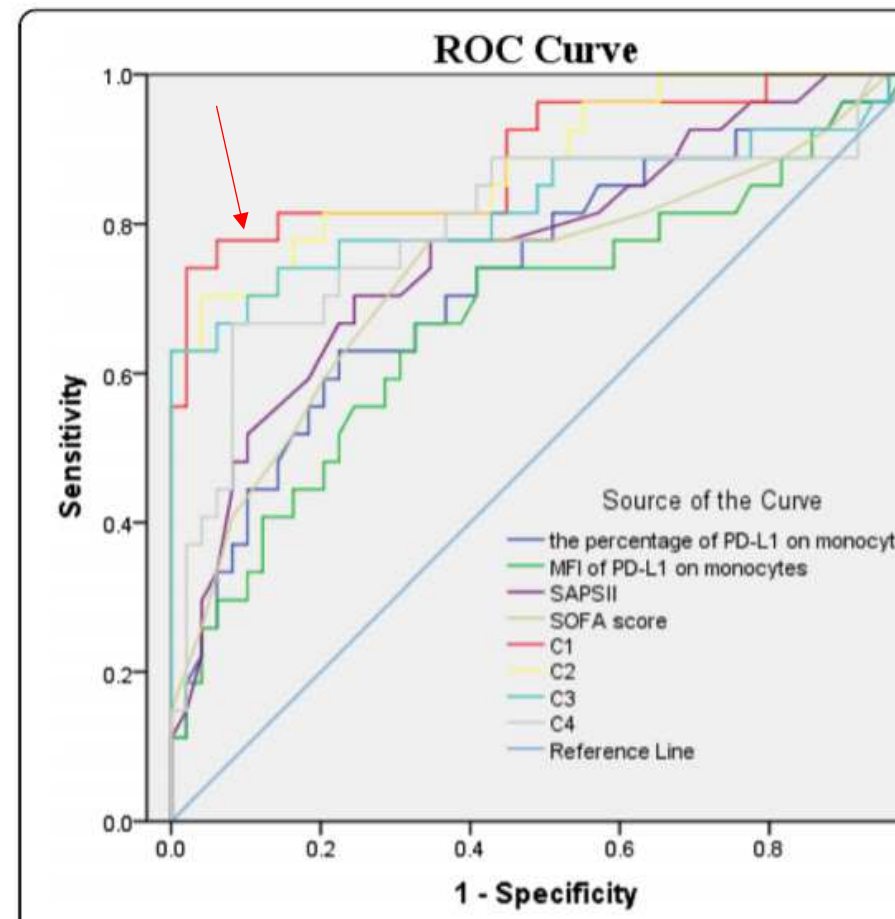
et al. Critical Care (2016) 20:124
1186/s13054-016-1301-x

Critical Care

SEARCH

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

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

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)

Conclusion -

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

Et c'est fini...

Intérêt de l'immunité anti-tumorale

- L'immunité anti-tumorale est **polyclonale** = meilleur contrôle d'une prolifération tumorale « polyclonale » hétérogène
- L'immunité anti-tumorale (lymphocytes T) a une **mémoire** = rémission longue
- L'immunité anti-tumorale est **active dans tout l'organisme** = pas de sanctuaire pharmacologique (LCR...)

Intérêt de l'immunité anti-virale

- L'immunité anti-virale est **polyclonale** = meilleur contrôle d'une infection avec des germes capables de mutations
- L'immunité anti-virale (lymphocytes T) a une **mémoire** = contrôle à vie d'infections latentes / éradication
- L'immunité anti-virale est **active dans tout l'organisme** = pas de sanctuaire pharmacologique (LCR...)

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

J Clin 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.

Leclerc N^{1,2}, Lepage P³, Coutzac C^{1,4}, Soularue E^{1,4,5}, Le Roux K³, Monot C³, Boselli L¹, Routier E⁶, Cassard L¹, Collins M^{4,5}, Vaysse T^{4,5}, Marthey L^{4,5}, Hermont A^{6,7}, Asvatourian V^{8,9}, Lanoy E^{8,9}, Mateus C⁴, Robert C^{4,6}, Carbonnel F^{4,5}.

Flore normale riche en *Faecalibacterium* genus et Firmicutes : survie globale accrue + risque de colite augmenté

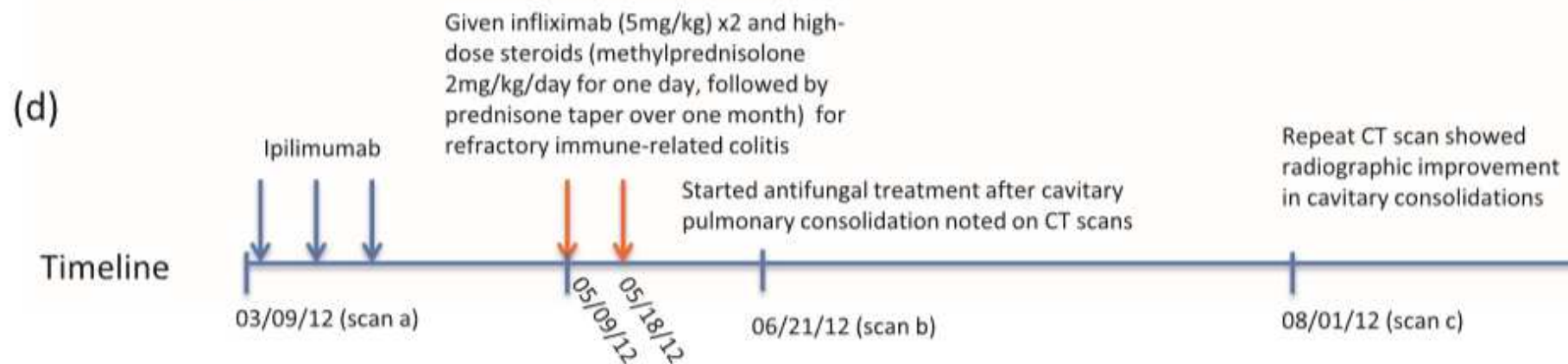
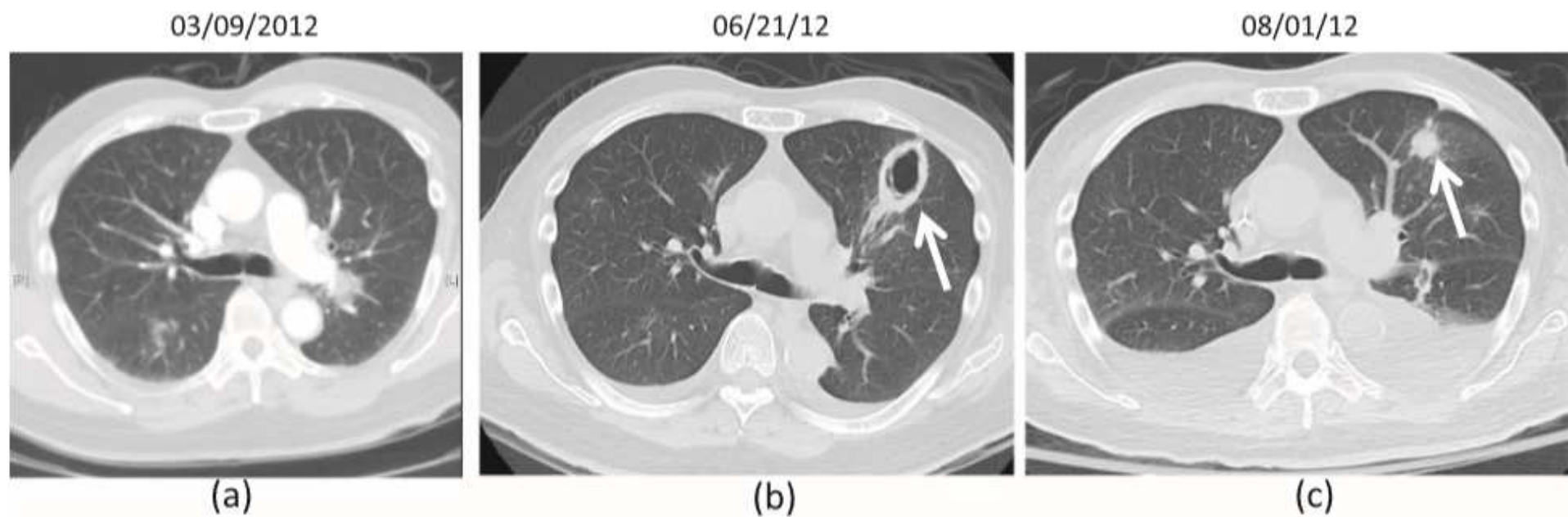
Flore riche en *Bacteroides* : survie moindre mais risque réduit de colite

Intestinal microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

Leclerc N^{1,2,3}, Emmanuelle Le Chatelier⁴, Lisa Derosa^{1,2,3}, Connie P. M. Duong^{1,2,5}, Maryam Tidjani Alou^{1,2,3}, Romain D...
All authors and affiliations

Jan 05, 2018:
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...



Vaccination et immunothérapies anti-checkpoints

- Wijn DH et al. [Eur J Cancer](#). 2018

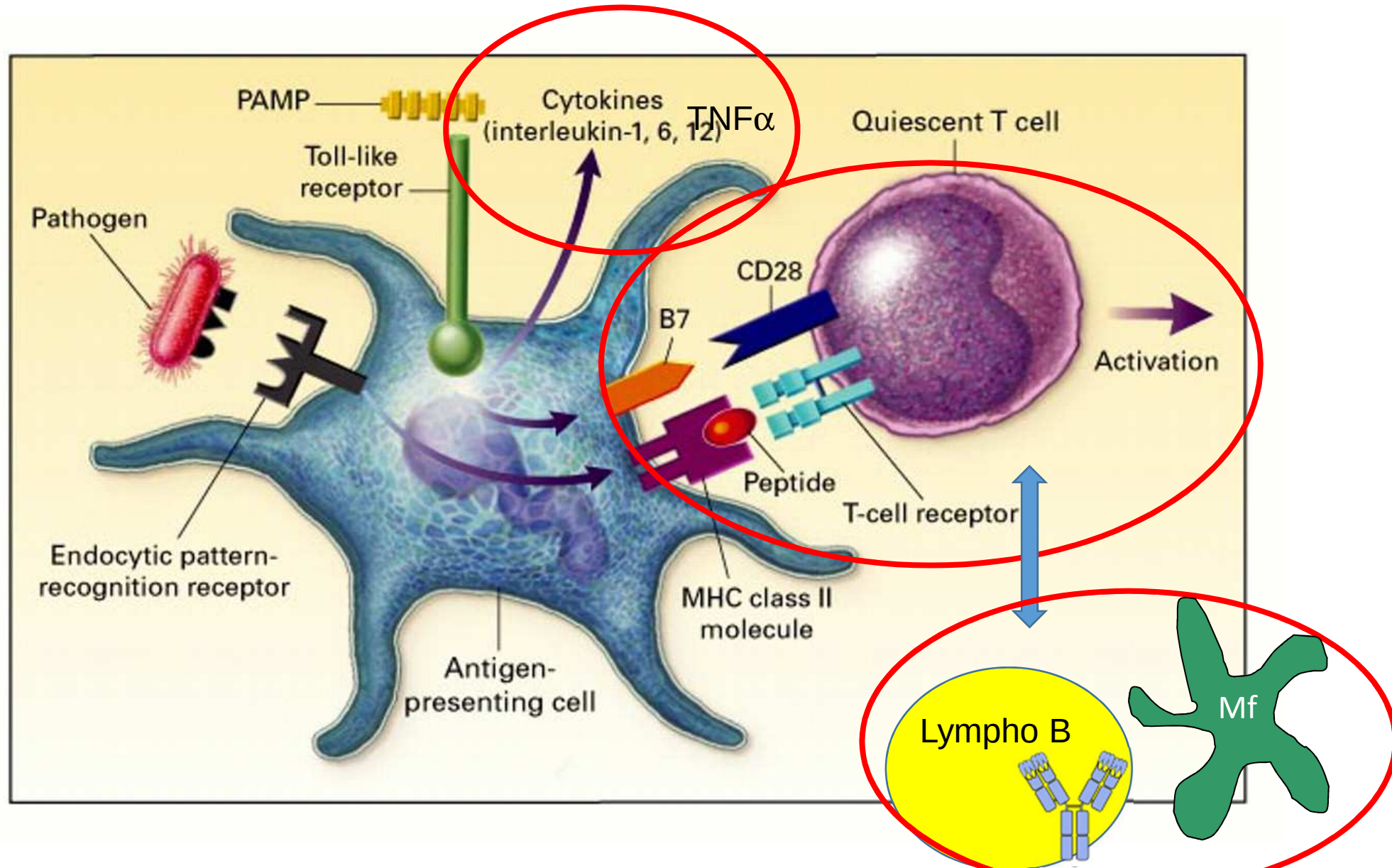
Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events.

- 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'EI-oi et efficace pour améliorer les vaccins

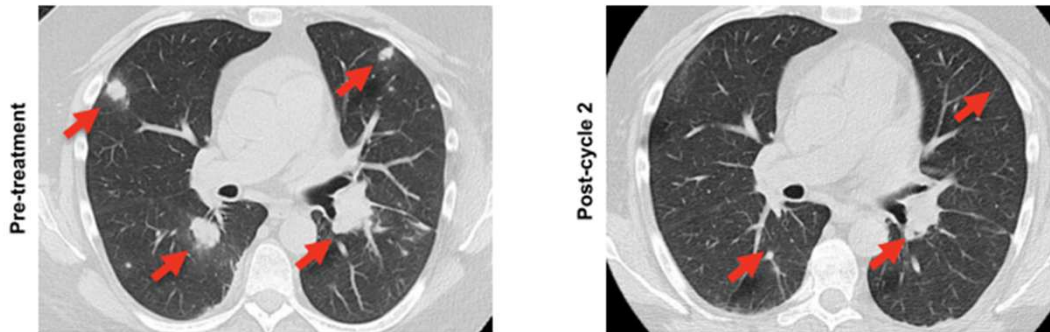
Les principales cibles des immunothérapies



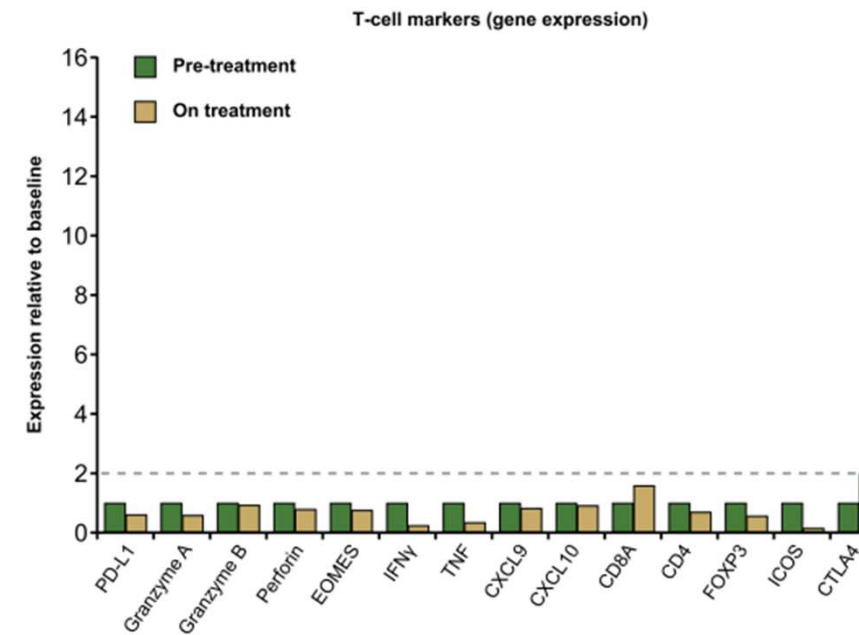
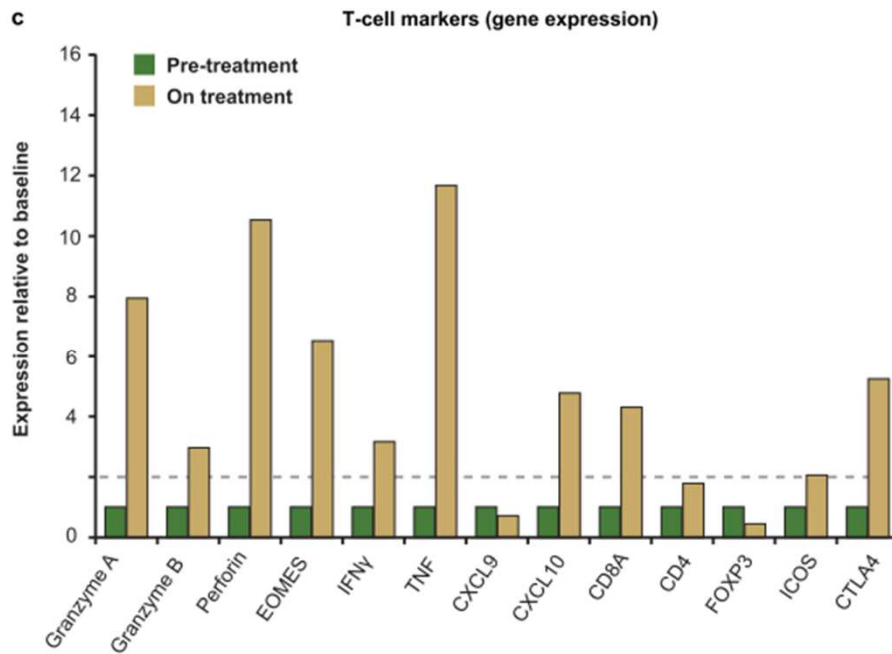
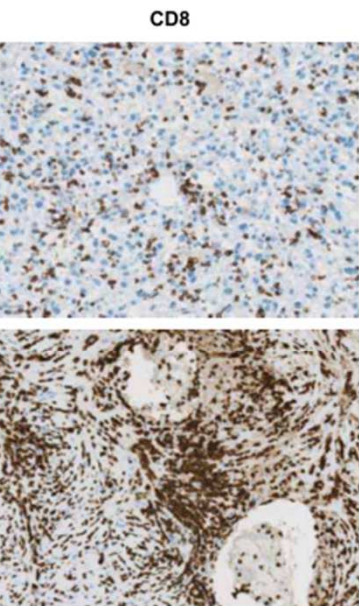
Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	☐	Recruiting	PD-1 Inhibition to Determine CNS Reservoir of HIV-Infection	• HIV Infections	• Drug: Pembrolizumab	• National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
2	☐	Recruiting	A Single Dose of Pembrolizumab in HIV-Infected People	• Human Immunodeficiency Virus	• Other: Placebo • Drug: Pembrolizumab	• National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
3	☐	Recruiting	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms	• AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma • Classic Hodgkin Lymphoma • HIV Infection • (and 26 more...)	• Other: Laboratory Biomarker Analysis • Biological: Pembrolizumab	• Zuckerberg San Francisco General Hospital San Francisco, California, United States • UCSF Medical Center-Parnassus San Francisco, California, United States • Yale University New Haven, Connecticut, United States
1	☐	Recruiting	Immunotherapy by Nivolumab for HIV+ Patients	• Non Small Cell Lung Cancer Metastatic • Non Small Cell Lung Cancer Stage IIIB • HIV/AIDS	• Drug: Nivolumab Injection • CH d'Avignon Avignon, France • CH de la Côte Basque Bayonne, France • CH Cahors Cahors, France • (and 15 more...)	
2	☐	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	• Advanced Malignant Solid Neoplasm • Anal Carcinoma • HIV Infection	• Biological: Ipilimumab • Other: Laboratory Biomarker	• UC San Diego Moores Cancer Center La Jolla, California,

Comment ça marche ?

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



Herbst
Nature



Data Figure 7 | Biomarker analyses for a responding patient
MPDL3280A. A patient with PD-L1-positive (IHC (IC) 3) renal cell

carcinoma, showing a significant increase in CD8⁺ T-cell infiltration