



LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES DES IMMUNOTHÉRAPIES ANTI- CANCÉREUSES

Dr Virginie Lemiale
Hôpital Saint Louis AP-HP, Paris
GRRR-OH

Me D, 36 ans

- Mélanome du vertex traité par excision
- Récidive ganglionnaire 6 mois après (masse cervicale): pas de mutation BRAF, NRAS et cKit
- Décision de traitement par Ipilimumab et Nivolumab
- 1ère cure d'immunothérapie 1 mois après

Me D, 36 ans

- 15 jours après, consultation au SAU pour dyspnée
 - Augmentation de la masse cervicale (dyspnée et dysphagie)
 - Anomalie ECG (sus décalage ST V1-V6) sans douleur ni insuffisance cardiaque
 - Hospitalisée en dermatologie puis
 - Transfert en USIC
- Evolution rapide vers une myocardite aiguë (FEVG30% à J2)
- Transfert en réanimation

Me D, 36 ans

- Réanimation
 - Pas d'infection
 - Bolus de solumedrol 1 g + Ig IV
 - ECMO à J3 (choc et TV)
 - 2 bolus de solumedrol 1g puis 1mg/Kg
 - 3 EP
 - Tacrolimus à J8
 - Arrêt ECMO à J14
 - J20 augmentation de troponine sans anomalie ECG : CT 2mg/Kg
 - Stabilisation sur le plan cardiaque
 - Prophylaxie Bactrim, Zelitrex

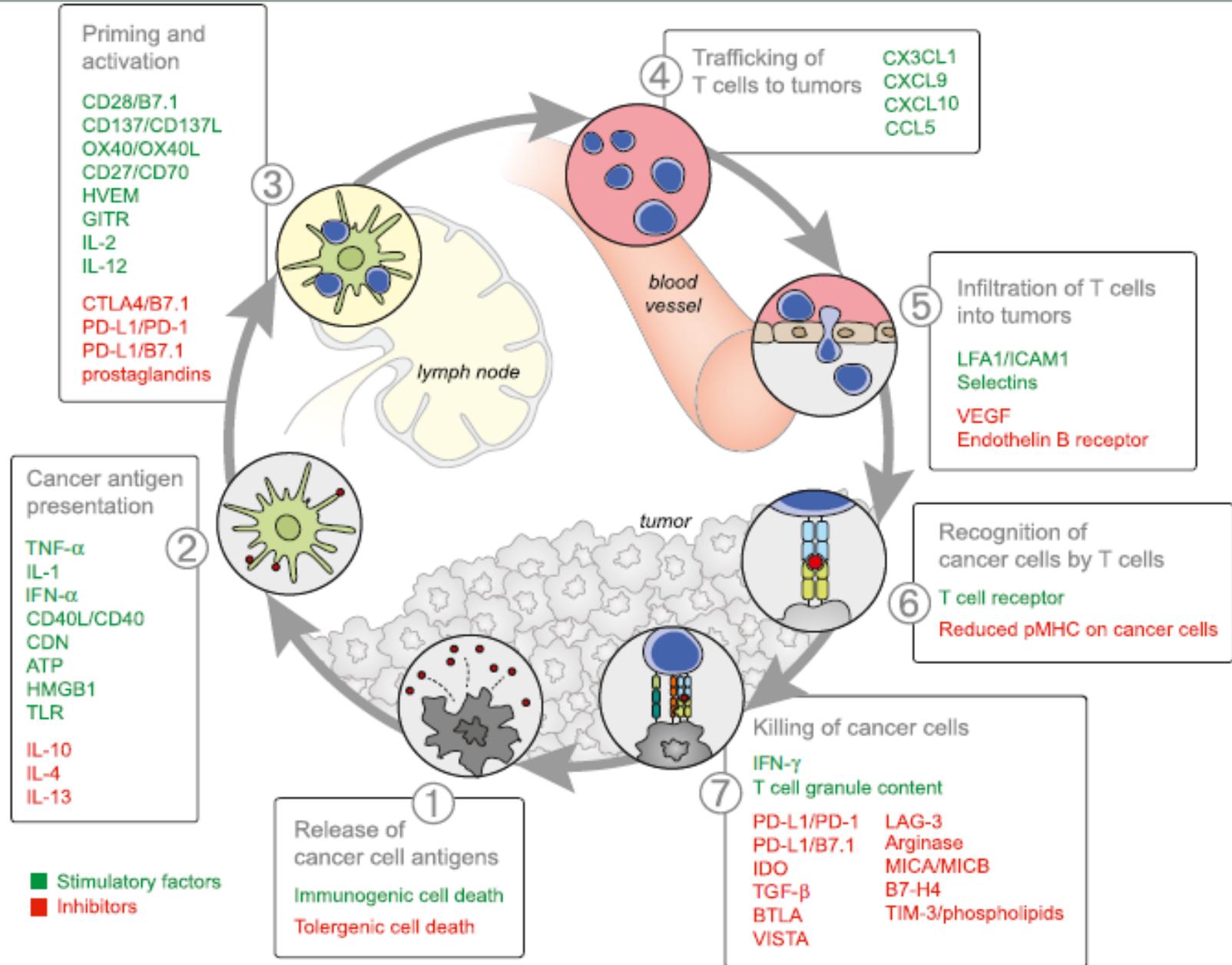
Me D, 36 ans

- Augmentation de la masse cervicale
- Décision de ttt dacarbazine 1g/m²
- Retour en dermatologie à J30
- Pas de nouvel épisode cardiaque
- Évolutivité de la masse
- Passage en soins palliatifs 2 mois après
- Décès sur évolutivité locale

Conclusion

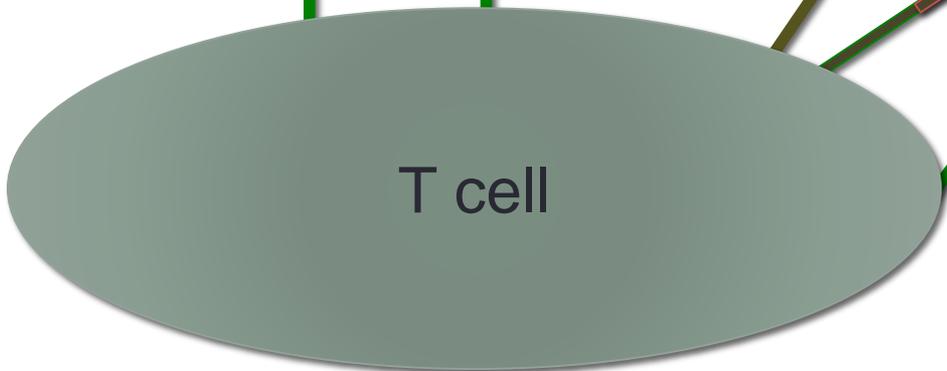
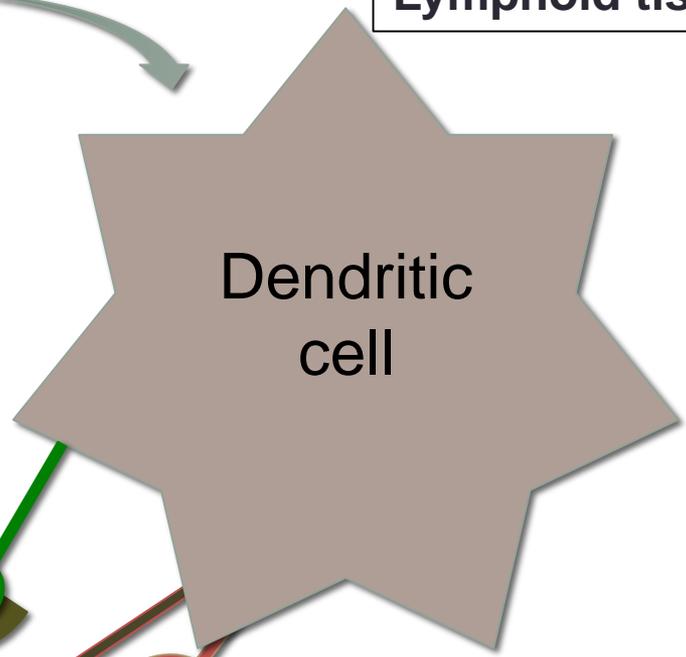
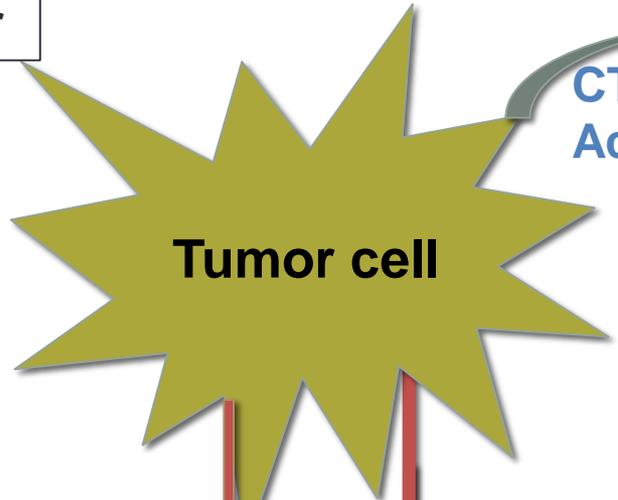
- Myocardite fulminante liée à l'association ipilimumab+nivolumab (aCTLA4, a PD1)
- Réversibilité sous traitement immunosupresseur
- Réanimation pendant 30 jours dont ECMO 10 jours

Comment fonctionne l'immunothérapie



Tumor

Lymphoid tissue



CTLA4
Activation



PD1/PDL1
receptors



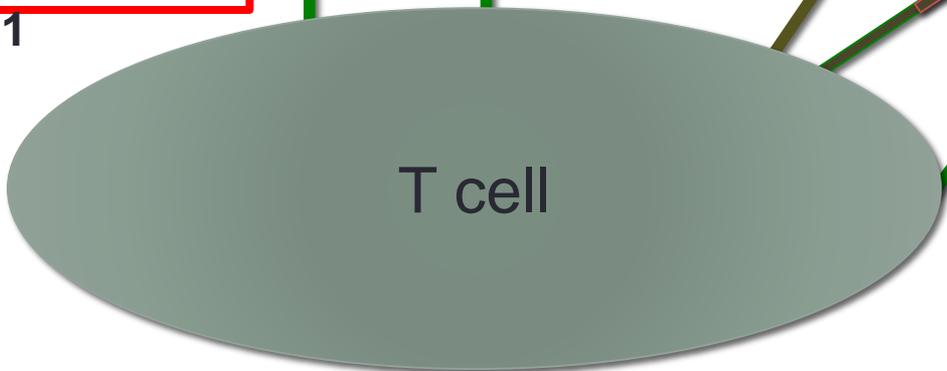
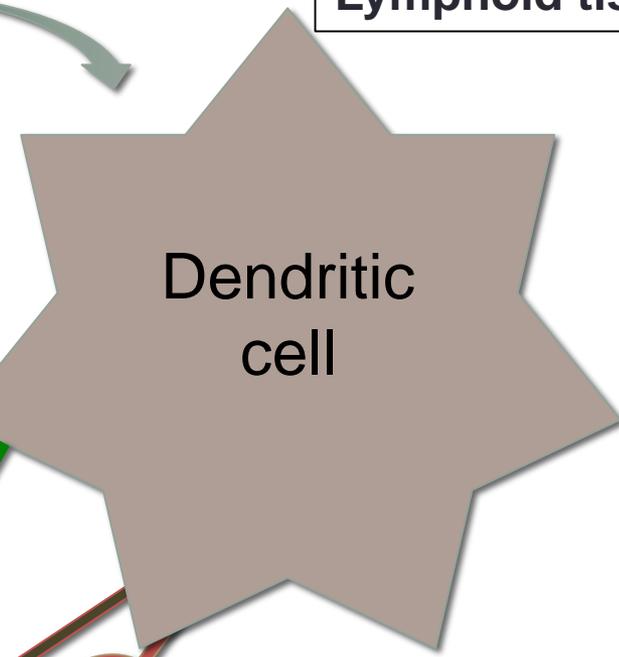
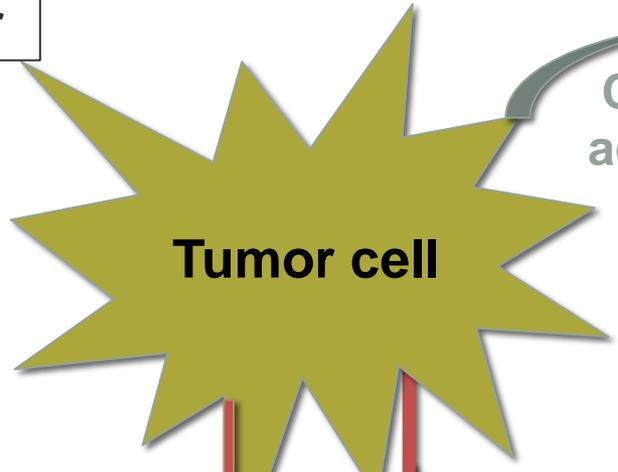
CTLA4
receptors



MHC/ Tcell Receptors
and co-receptors

Tumor

Lymphoid tissue



CTLA4 activation

Anti PD1/PDL
1

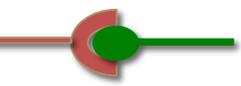
Anti CTLA4
4

Anti PD1/PDL
1

PD1/PDL1 receptors

CTLA4 receptors

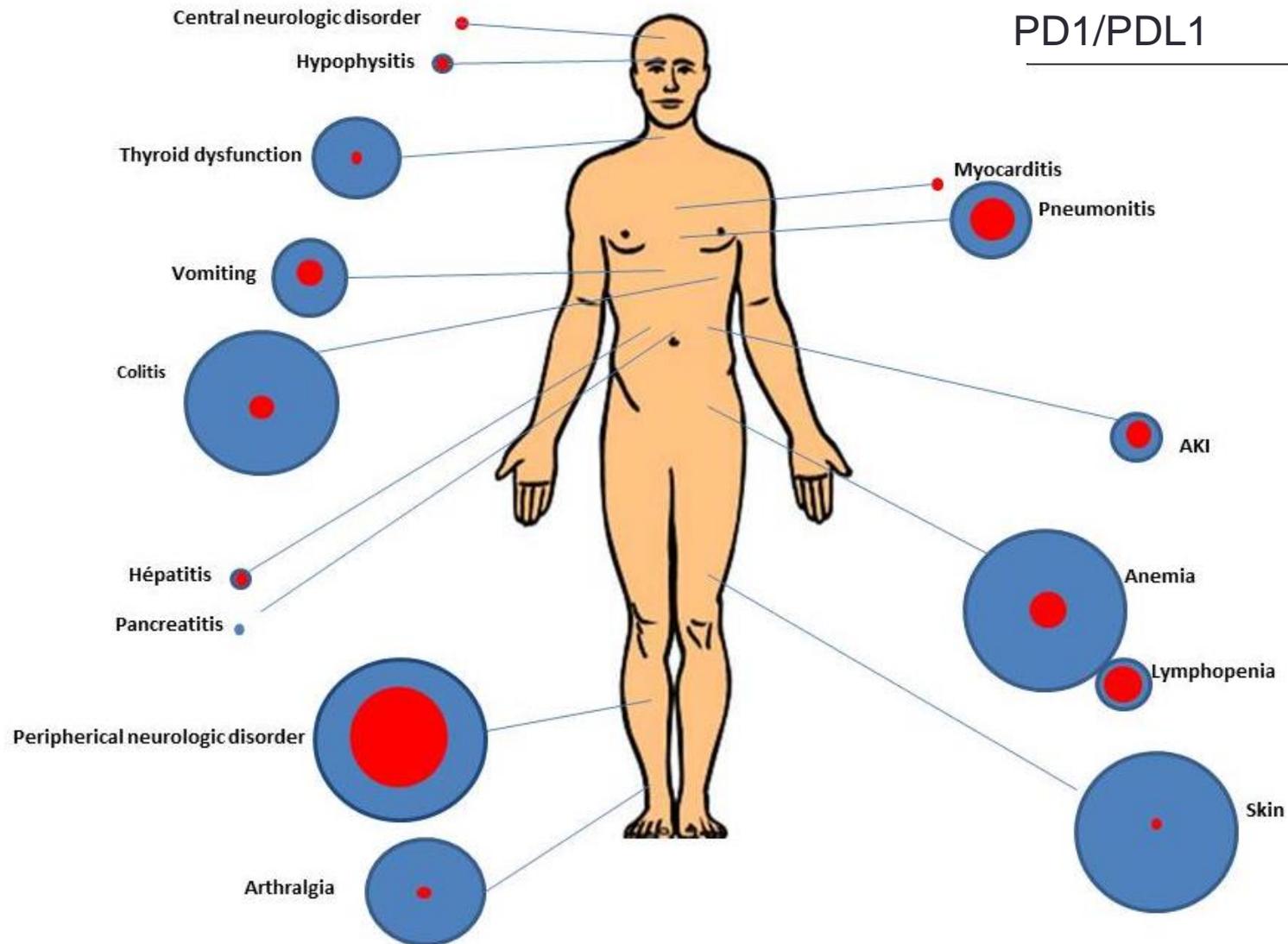
MHC/ Tcell Receptors and co-



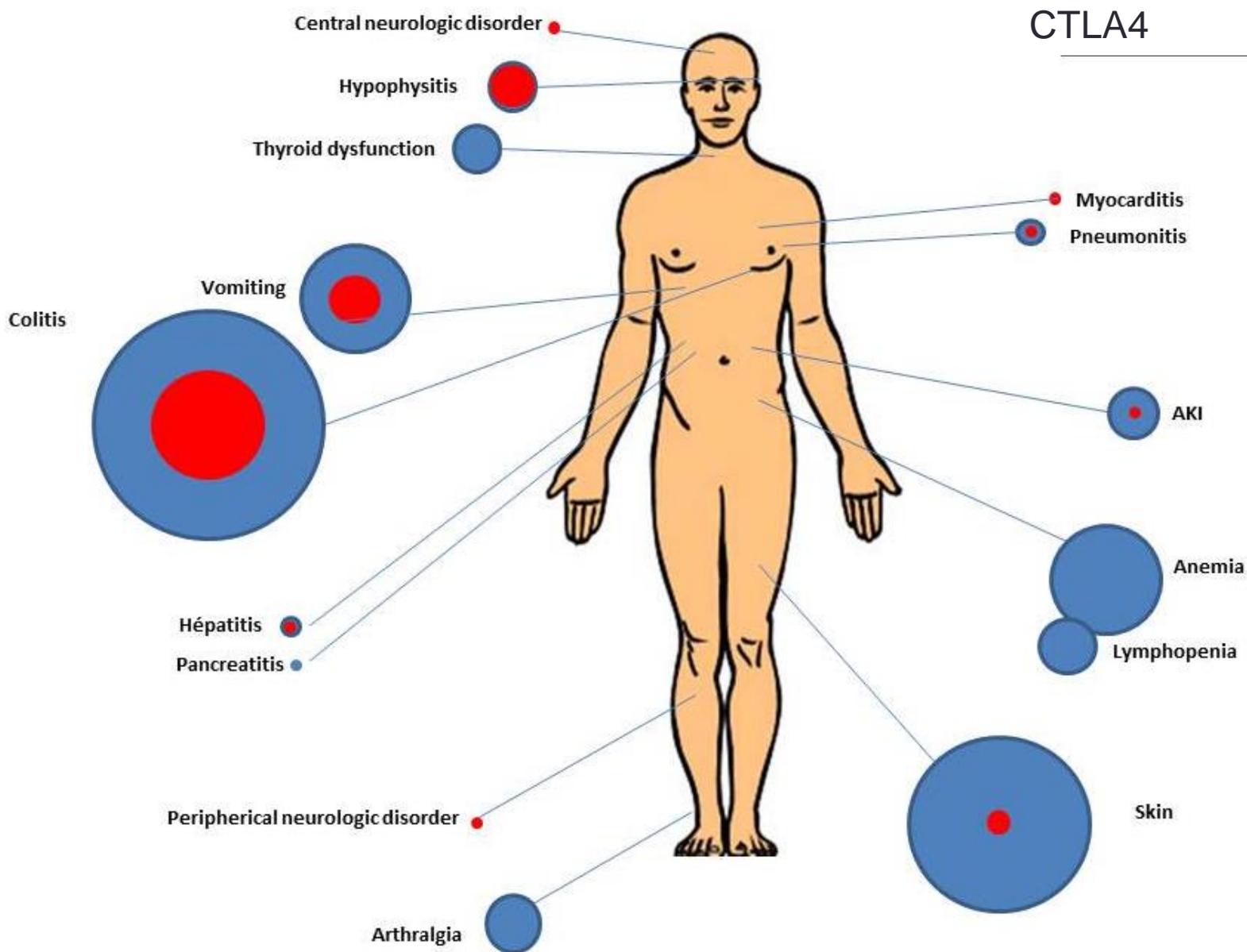
AMM pour les immunothérapies

- Mélanome
- NSCLC
- ORL
- Rein
- Lymphome
- ...

Quels organes sont à risque ?



Quels organes sont à risque ?

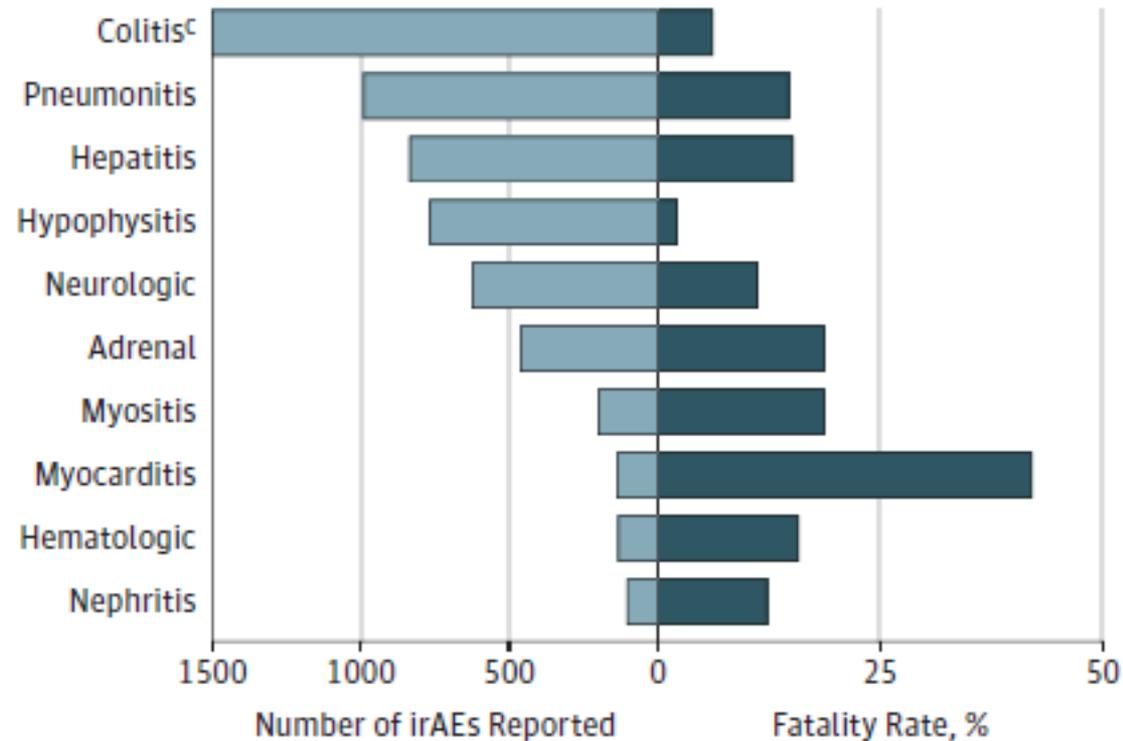


Quelles complications pour le réanimateur?

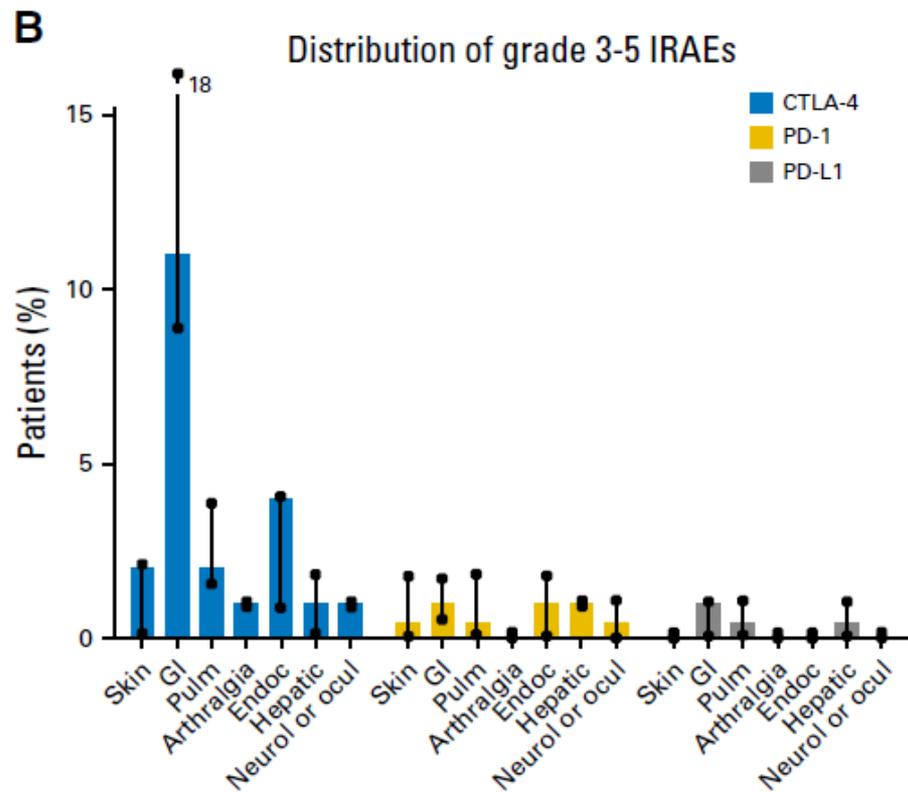
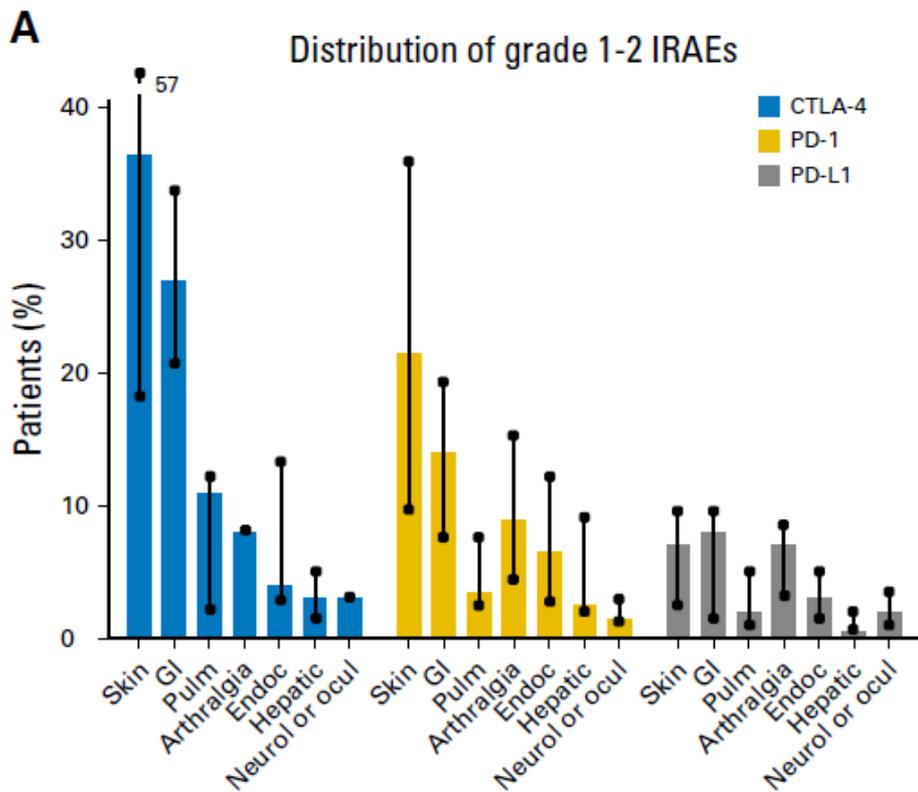
- Pulmonaire
- Cardiaque
- Neurologiques centraux
- Myasthénie, Guillain barré
- Troubles électrolytiques sur hypophysite ou thyroïdite
- Sd abdominaux

Quelles complications pour le réanimateur?

C Cases and fatality rates



Incidence

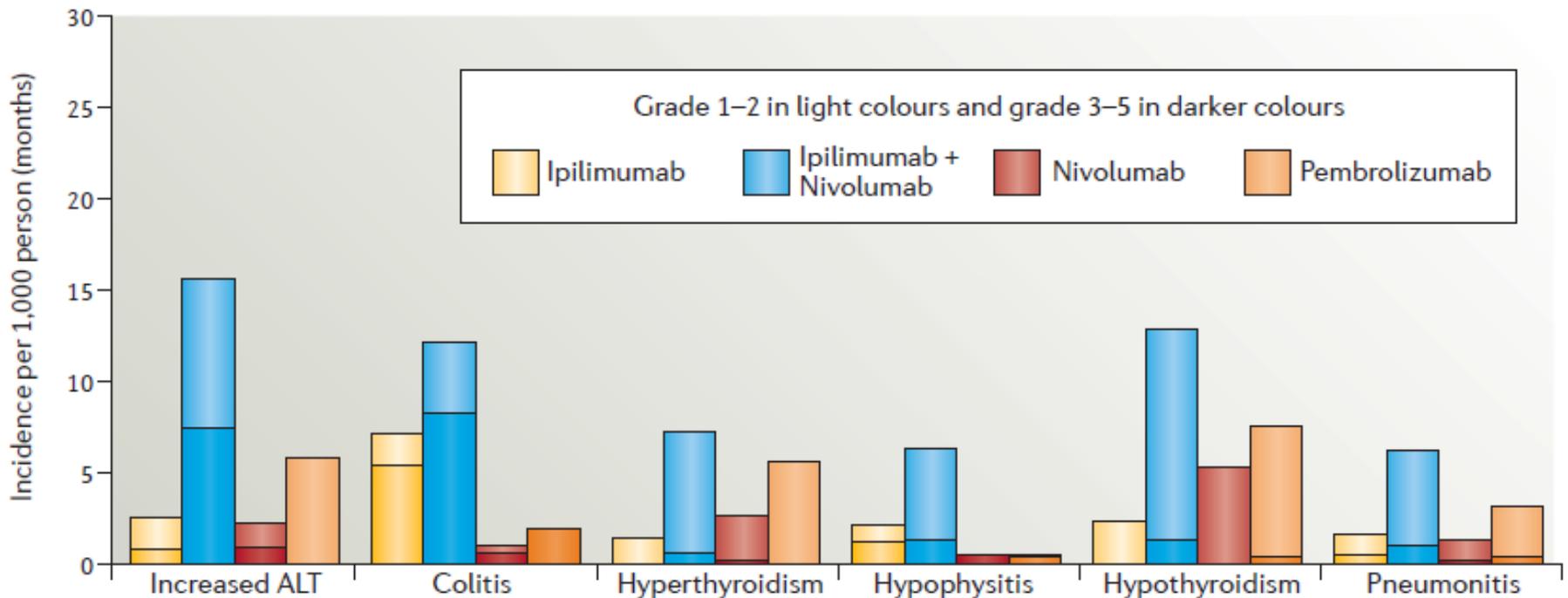


Incidence

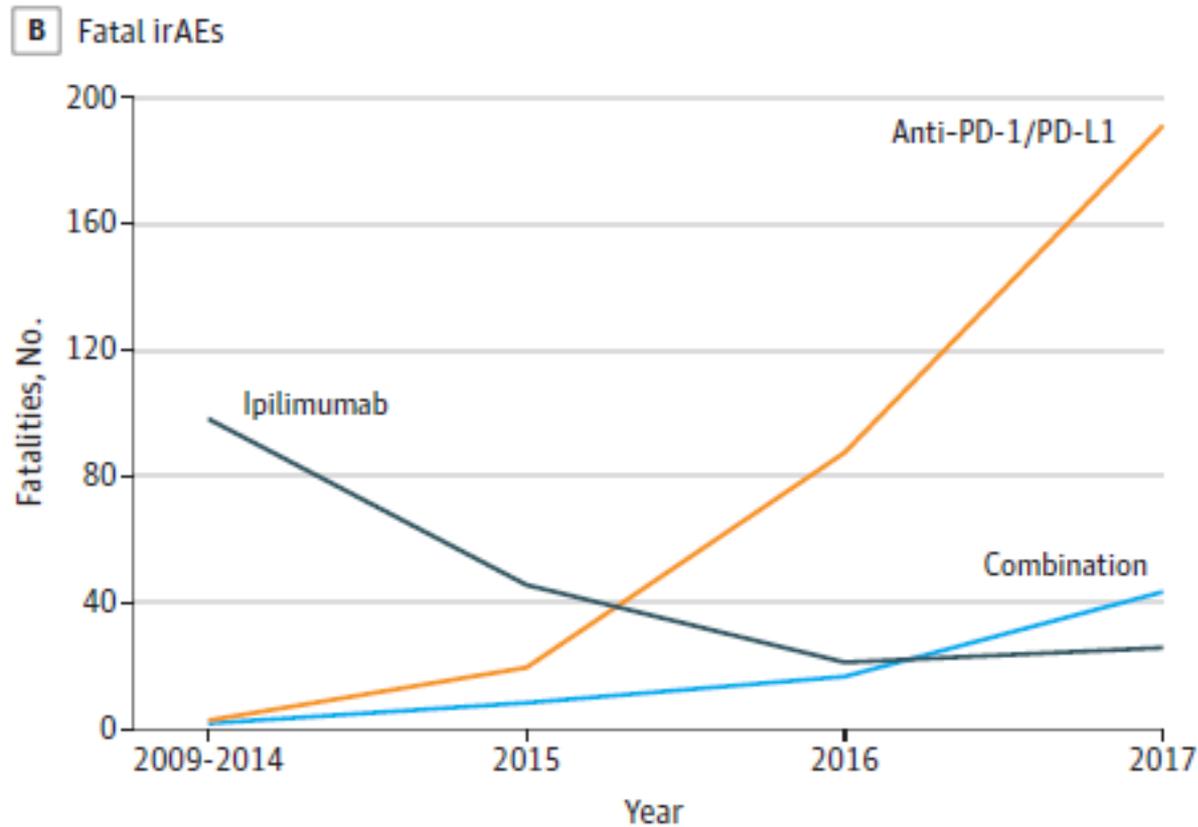
Variable	No. (%)			P Value
	Ipilimumab (n = 193)	Anti-PD-1/PD-L1 (n = 333)	Combination (n = 87)	
Types of cancer ^a				.01
Melanoma	136 (96)	50 (18)	45 (52)	
Lung cancer	0	152 (54)	36 (41)	
Other	5 (4)	78 (28)	6 (7)	
Type of fatal irAE				
Colitis	135 (70)	55 (16)	11 (13)	<.001
Pneumonitis	15 (8)	10 (3)	14 (16)	<.001
Hepatitis	31 (16)	10 (3)	19 (22)	.23
Hypophysitis	10 (5)	0	2 (2)	.01
Cardiac	3 (2)	0	22 (25)	<.001
Myositis	0	7 (2)	11 (13)	<.001
Nephritis	0	7 (2)	3 (4)	.19
Adrenal	0	5 (2)	3 (4)	.26
Neurologic	0	50 (15)	7 (8)	.003
Hematologic	0	14 (4)	2 (2)	.22
Other (skin, thyroid, other gastro)	0	24 (8)	7 (8)	.93
Other clinical events				
Median duration of survival	40	40	14	.01
>1 concurrent irAEs	27 (14)	51 (15)	24 (28)	.01

Incidence variable en fonction du traitement

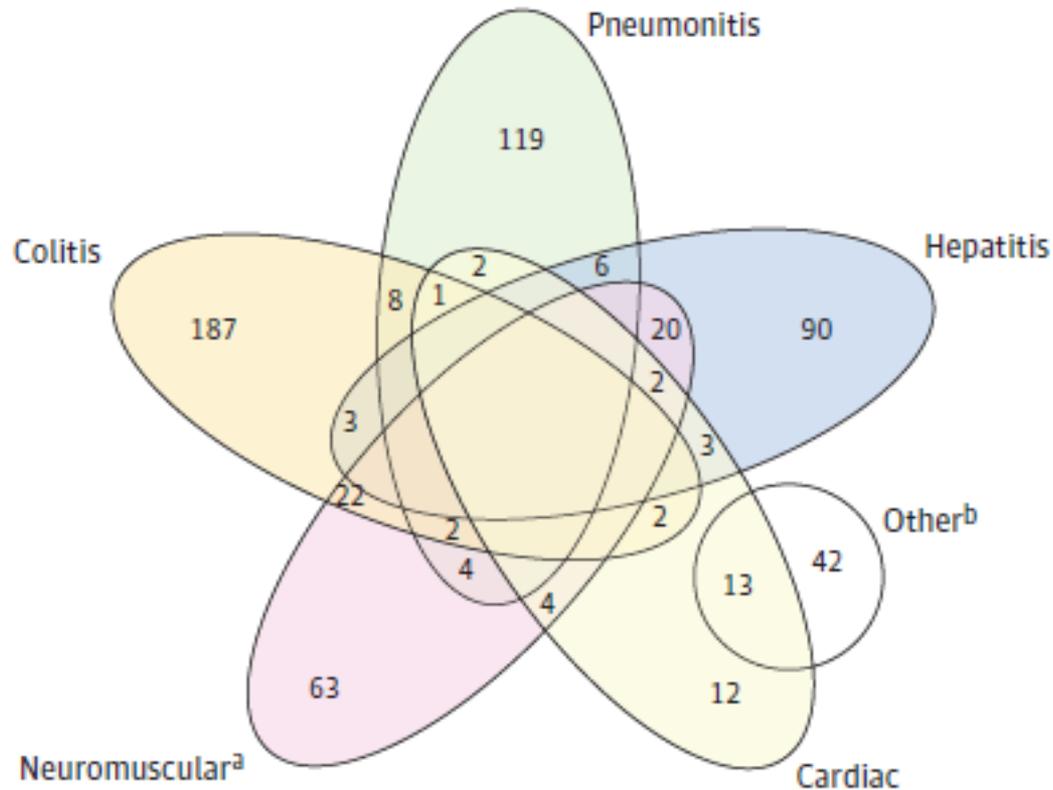
Association et effets secondaires



Progression de l'incidence

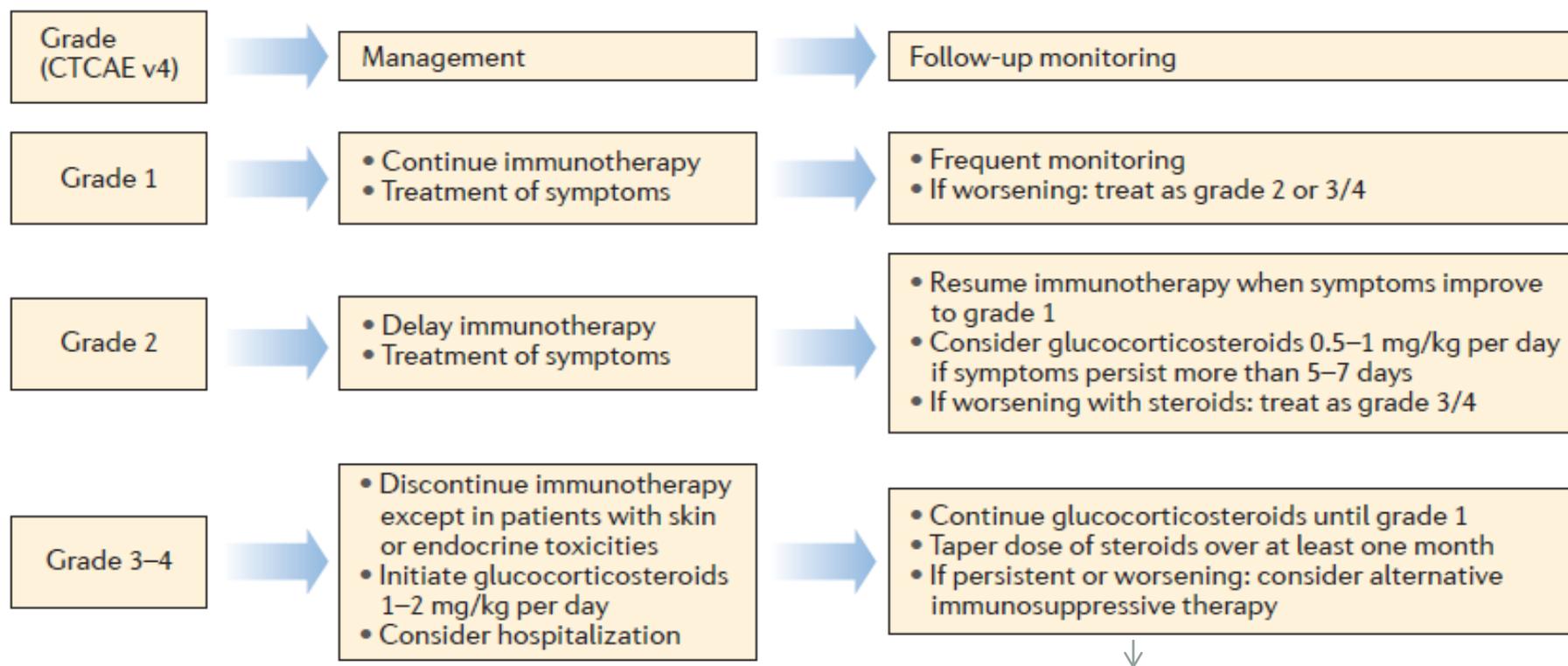


Association



irAe concomittant
irAe plus fréquent
irAE plus précoce
irAE plus sévère

Prise en charge



Reprise du traitement par immunothérapie?

Prévention des infections opportunistes?

Prise en charge

Brahmer JR,. J Clin Oncol. 10 juin 2018



Diagnostic différentiel
Infection bactérienne?
Infection virale ?
Progression?

Sévérité : grade 1-4 ?

**PRISE EN CHARGE CONJOINTE
REANIMATEUR, GASTRO-
ENTEROLOGUE, ONCOLOGUE**

DM abdominal
+/- Coloscopie + biopsie dès
grade 2

IrAE

Arrêt de l'immunothérapie
> grade 2

Corticothérapie

Traitement symptomatique
Défaillance d'organe

Reprise immunothérapie ?

Infliximab en cas
d'échec

Prévention des infections
secondaires?

Conclusion

- irAE sévère peu fréquent mais beaucoup de patients traités
- Traitement par corticoïdes précoce
- REVERSIBILITE
- Discussion multidisciplinaire diagnostic et éthique