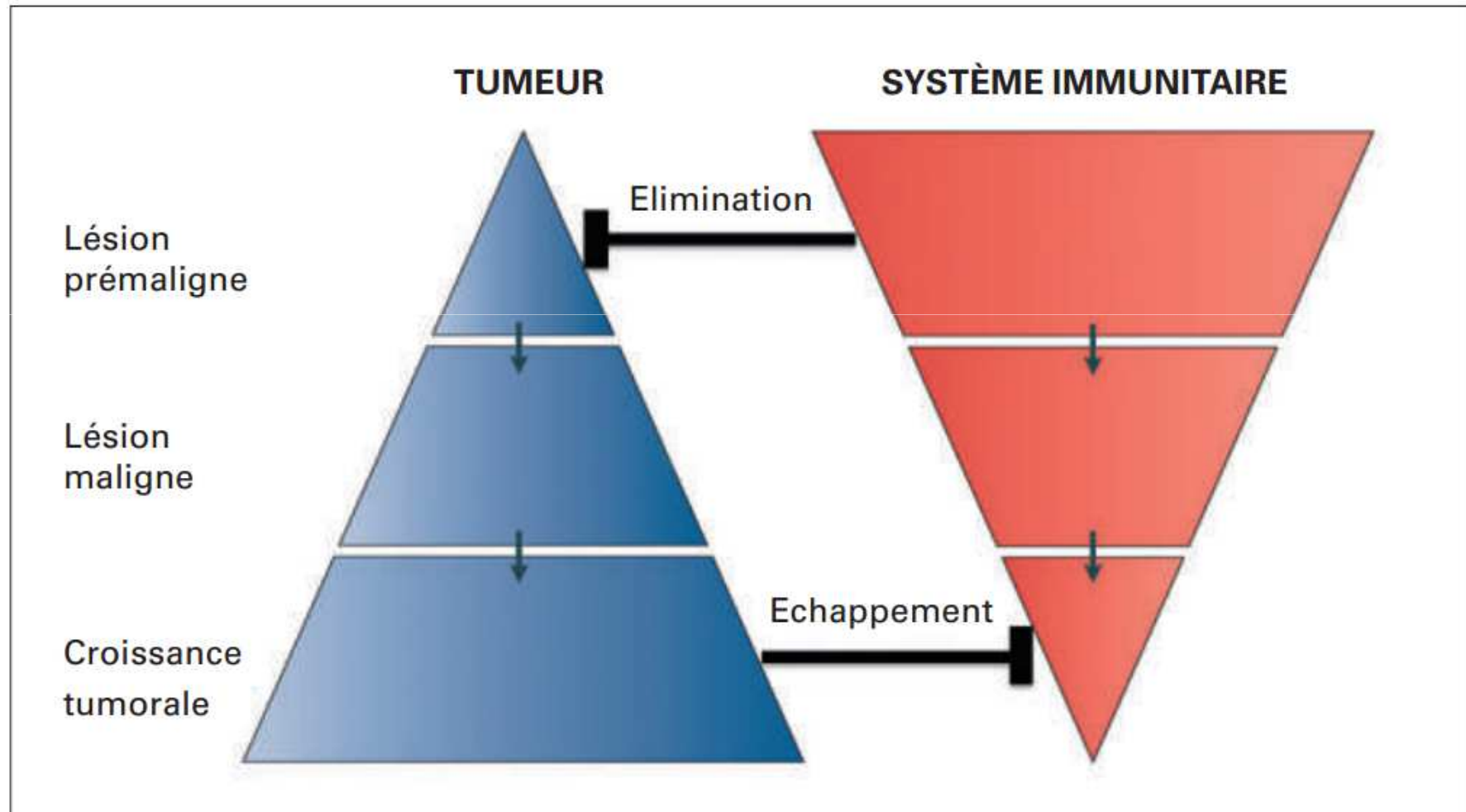
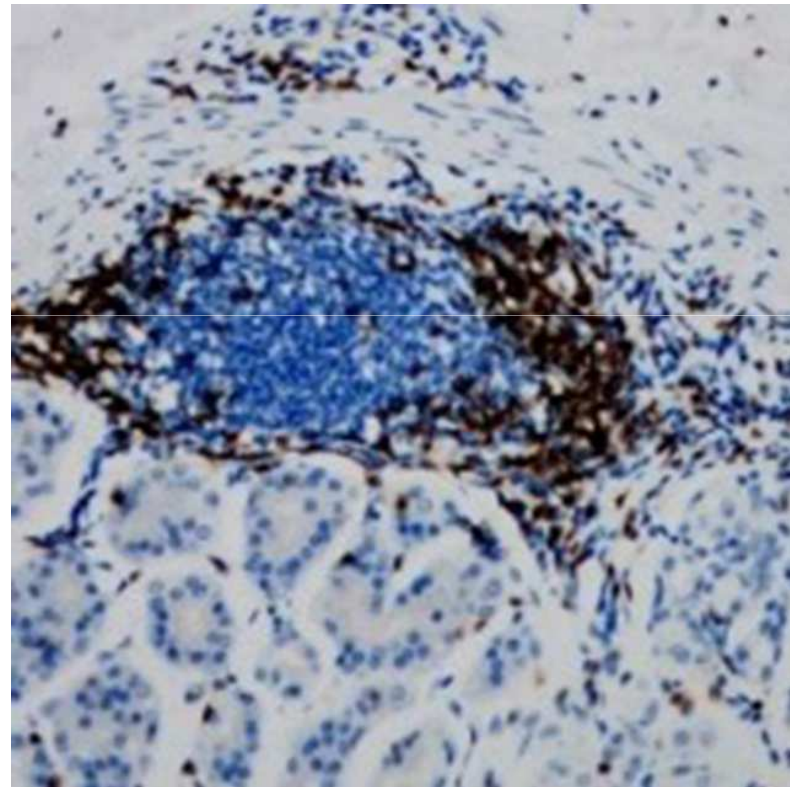
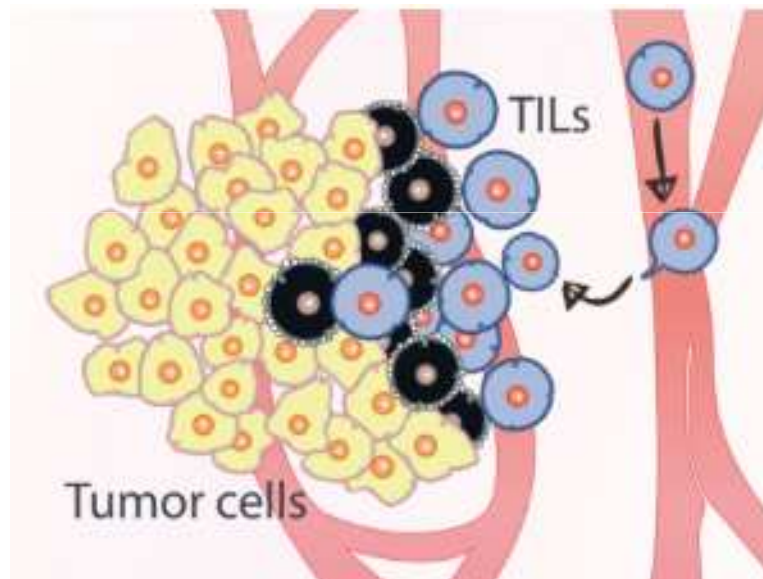

Auto-immunité induite par les inhibiteurs du checkpoint



Immunité anti-tumorale



Lymphocytes T infiltrant les tumeurs



Marquage CD3

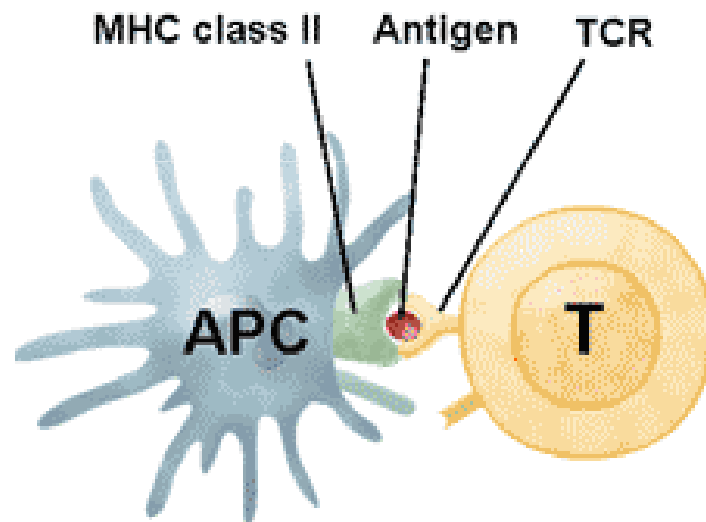
Tableau I. Immunothérapie approuvée par la FDA et l'EMA depuis 2010 (d'après J. Martin-Liberal et al., *Cancer Treat Rev* 2017).

Traitement	Nom commercial	Mécanisme d'action	Approuvé par la FDA en	Indication	Approuvé par l'EMA en	Indication
Ipilimumab	Yervoy®	Anti-CTLA4	2011	Mélanome	2011	Mélanome
Nivolumab	Opdivo®	Anti-PD-1	2014	Mélanome	2015	Mélanome, CBNPC, CCR
			2015	CBNPC, CCR		
			2016	MH, SCCHN		
Pembrolizumab	Keytruda®	Anti-PD-1	2014	Mélanome	2015	Mélanome
			2015	CBNPC		
			2016	SCCHN		
Atézolizumab	Tecentriq®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Durvalumab	Imfinzi®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Ipilimumab-Nivolumab	Yervoy® Opdivo®	Anti-CTLA4-PD-1	2015	Mélanome	2016	Mélanome
Blinatumomab	Blinicyto®	Anti-CD3-CD19	2014	LAL B	2015	LAL B

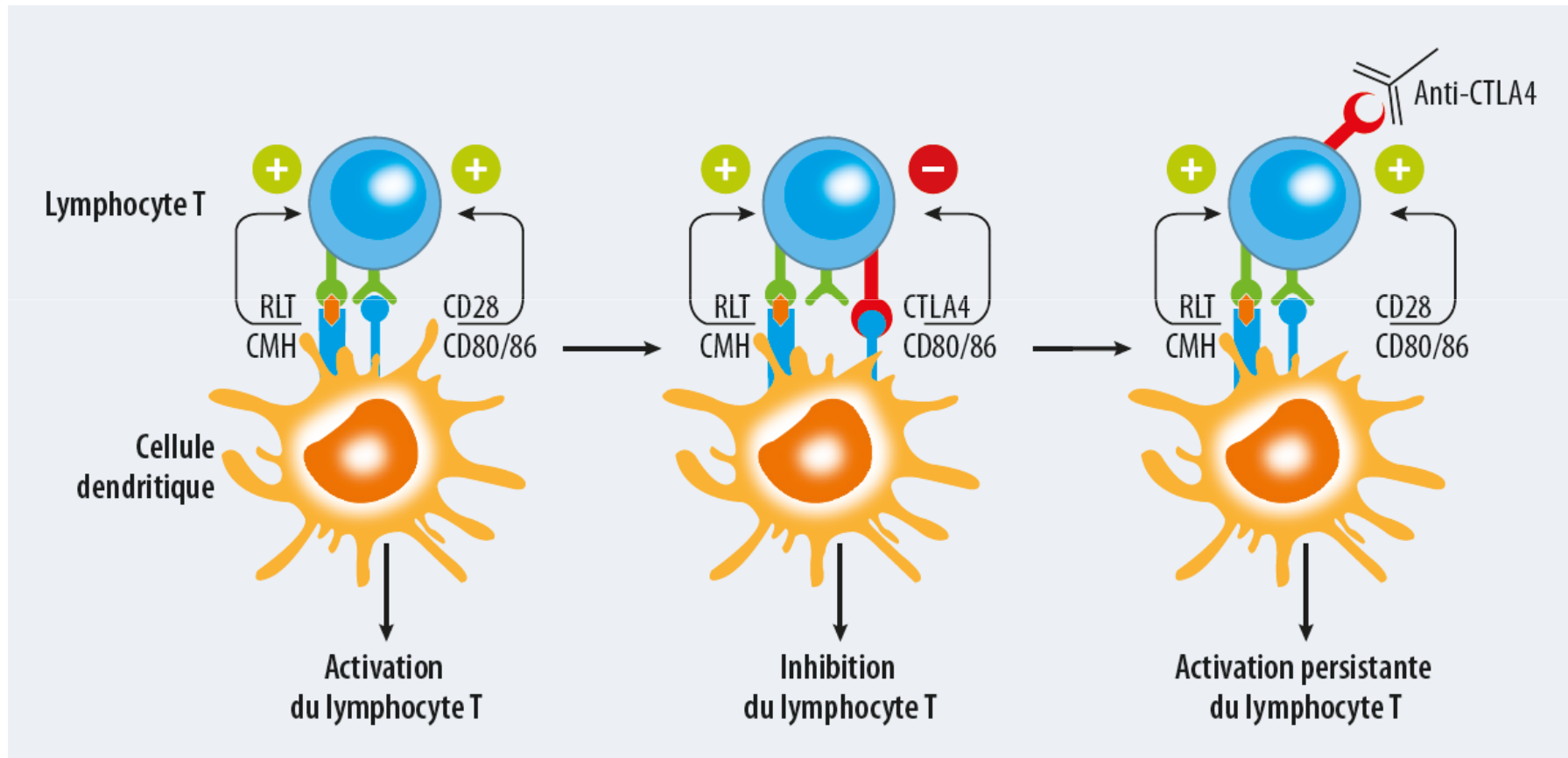
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules. *CCR* : carcinome à cellules claires du rein. *MH* : maladie de Hodgkin. *SCCHN* (Squamous-Cell Cancer of the Head and Neck) : cancer épidermoïde de la tête et du cou. *LAL B* : leucémie aiguë lymphoïde B.

Co-stimulation

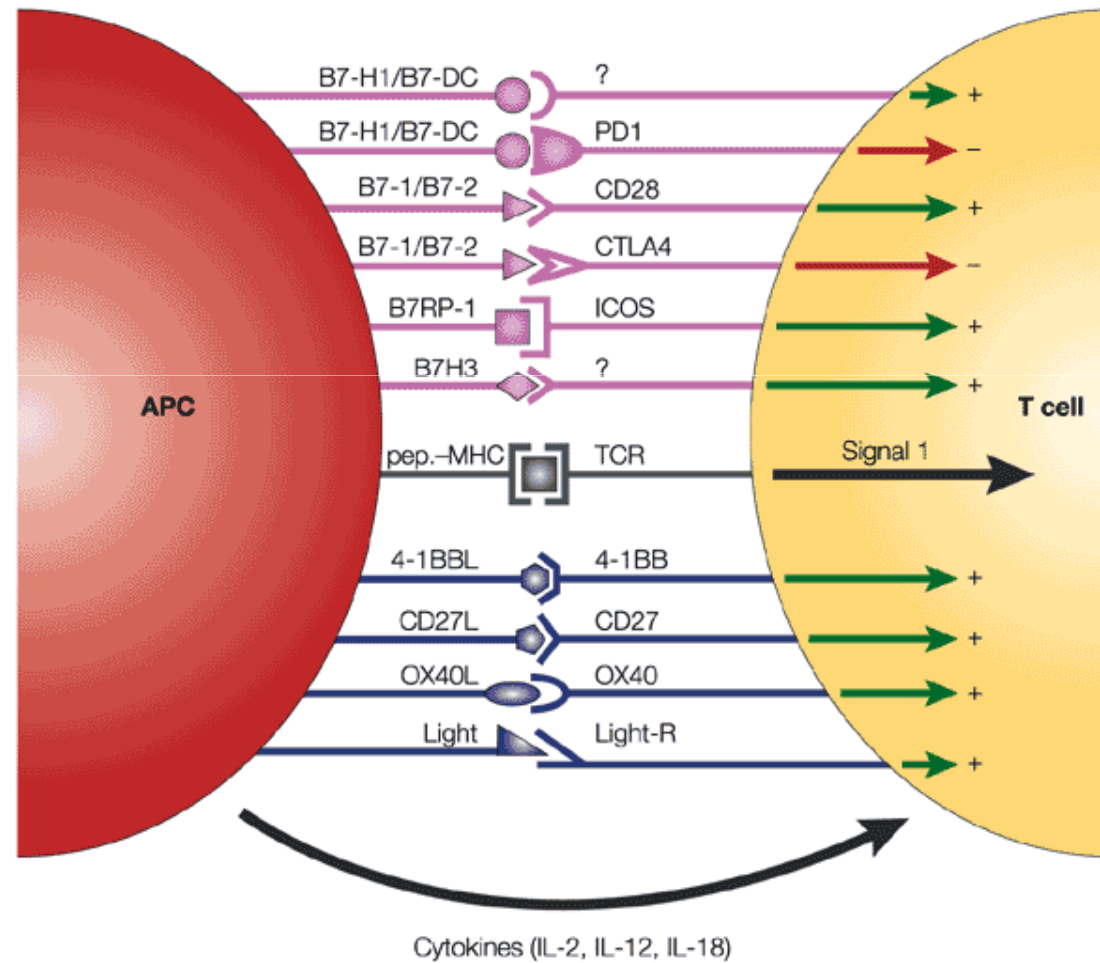
Antigen Generates Signal 1



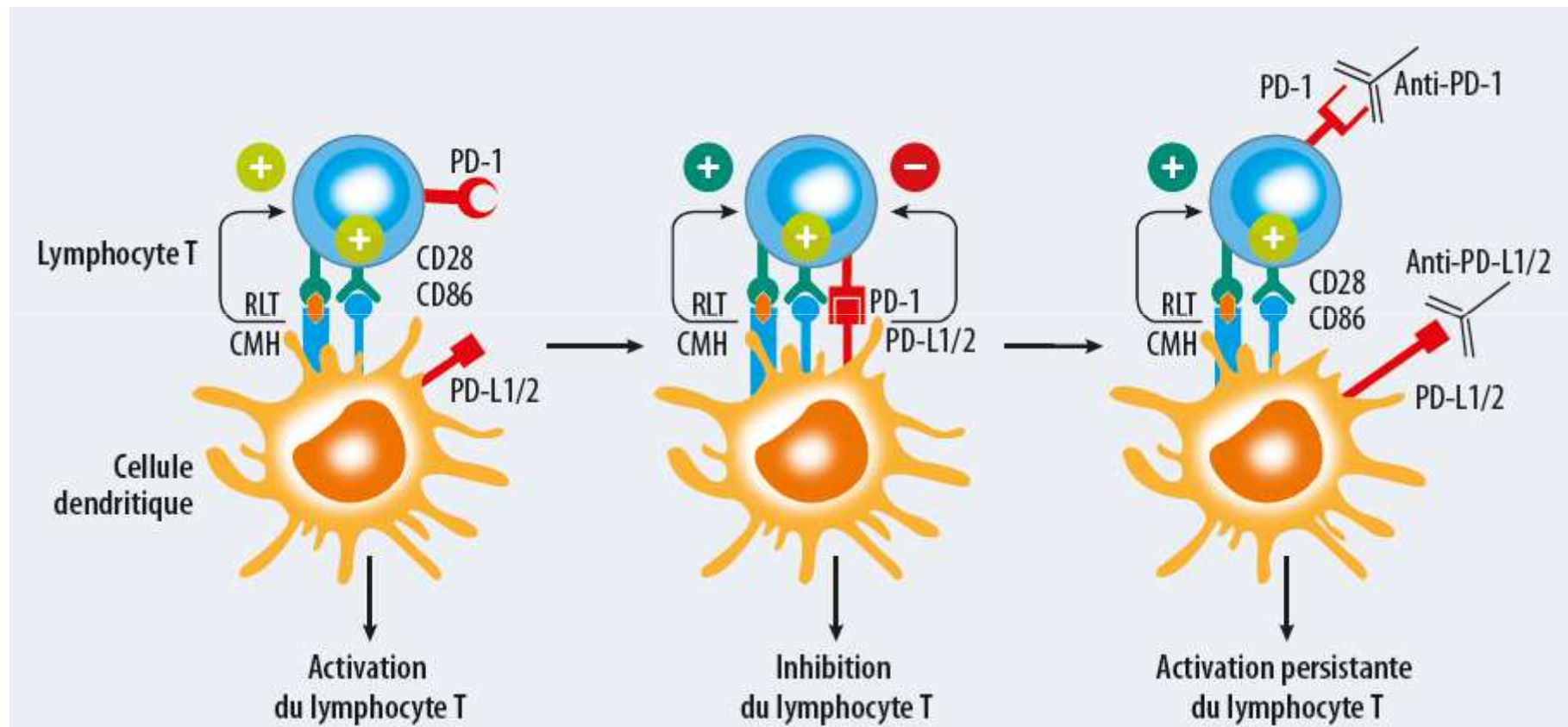
CD80/86/CTLA4 : Inhibition du LT



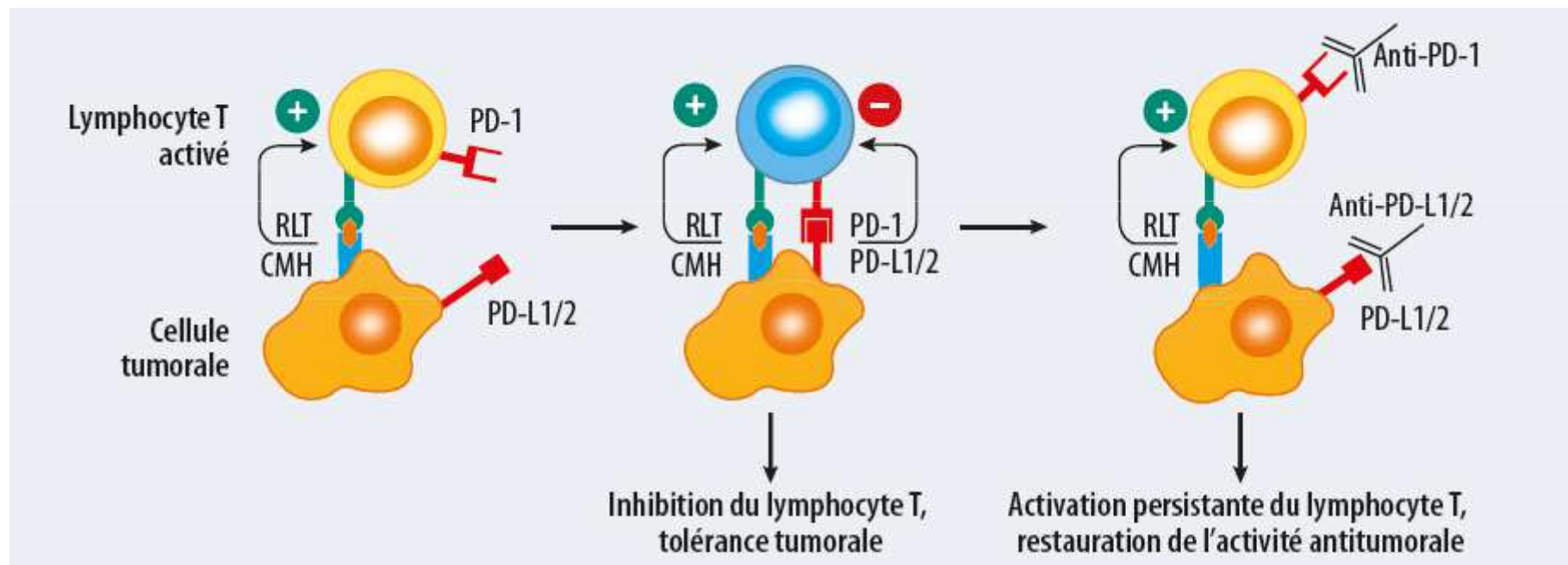
Nombreux 2^{ème} signaux ...



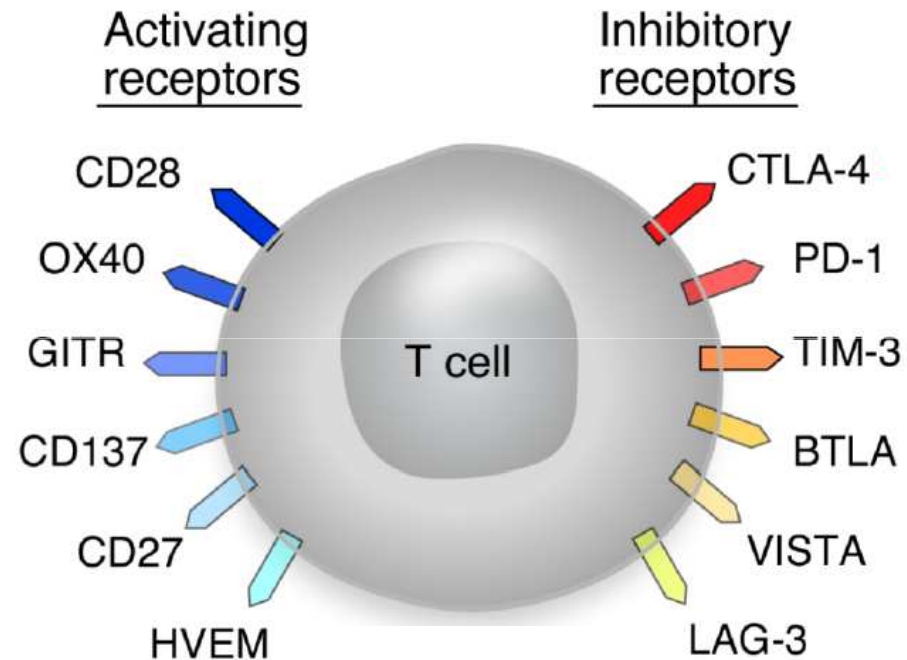
PD-L1/2/PD-1: Inhibition du LT



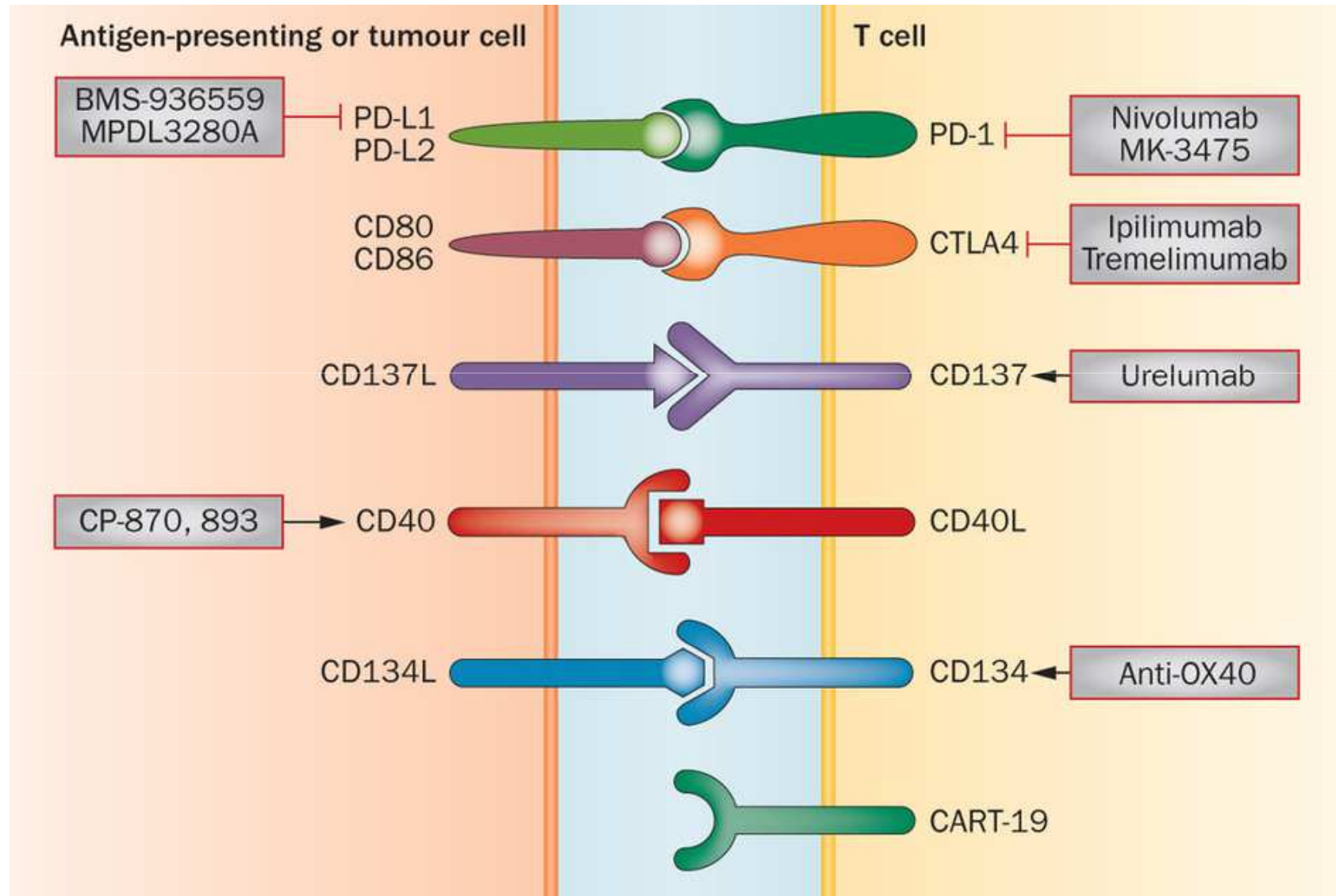
Expression de **PD-L1/2** par les cellules tumorales!



Développement de l'immunothérapie



Autres inhibiteurs en développement



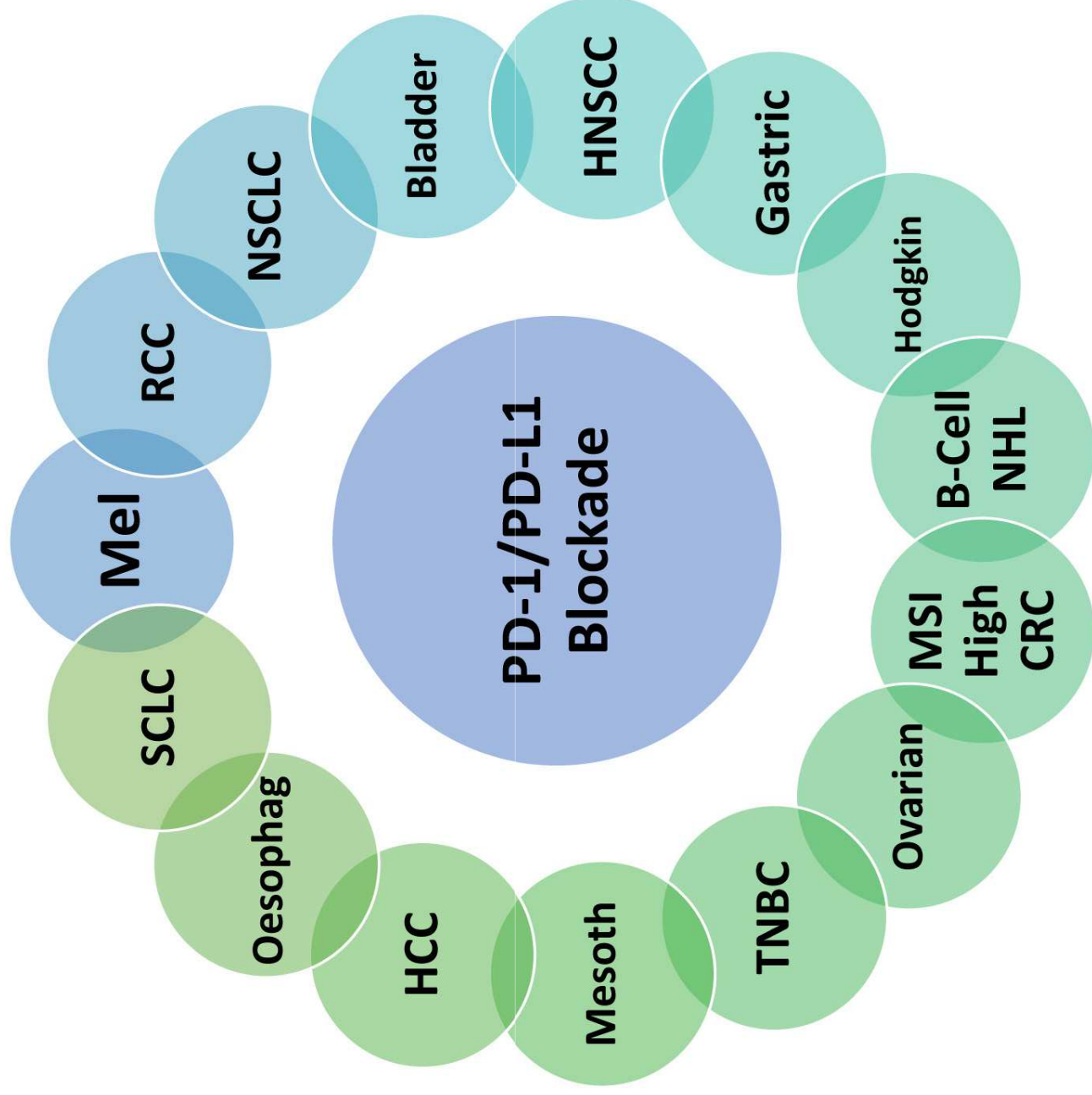
Inhibiteur du checkpoint

Nom molécule	Nom commercial	Cible	Indications
Ipilimumab	YERVOY®	Ac Anti-CTLA4	mélanome métastatique
Nivolumab	OPDIVO®	Ac anti-PD-1	mélanome métastatique , Cancer pulmonaire non à petites cellules, Lymphome de Hodgkin classique, cancer rénal
Pembrolizumab	KEYTRUDA®	Ac anti-PD-1	mélanome métastatique , Cancer pulmonaire non à petites cellules

Tableau II. Inhibiteurs de *checkpoint* : les plus et les moins (d'après J. Martin-Liberal et al., *Cancer Treat Rev* 2017).

	Plus	Moins
Anticorps CTLA4	Réponse prolongée Augmentation de la survie globale	Petite proportion de patients répondeurs Réponse tardive (plusieurs mois) Toxicité sévère non rare
Anticorps PD-1/PD-L1	Plus de patients répondeurs qu'avec les anti-CTLA4 Temps de réponse plus court Réponse prolongée Toxicité moindre par rapport aux anti-CTLA4 Bonne base pour les combinaisons de traitement	Proportion de patients répondeurs toujours faible

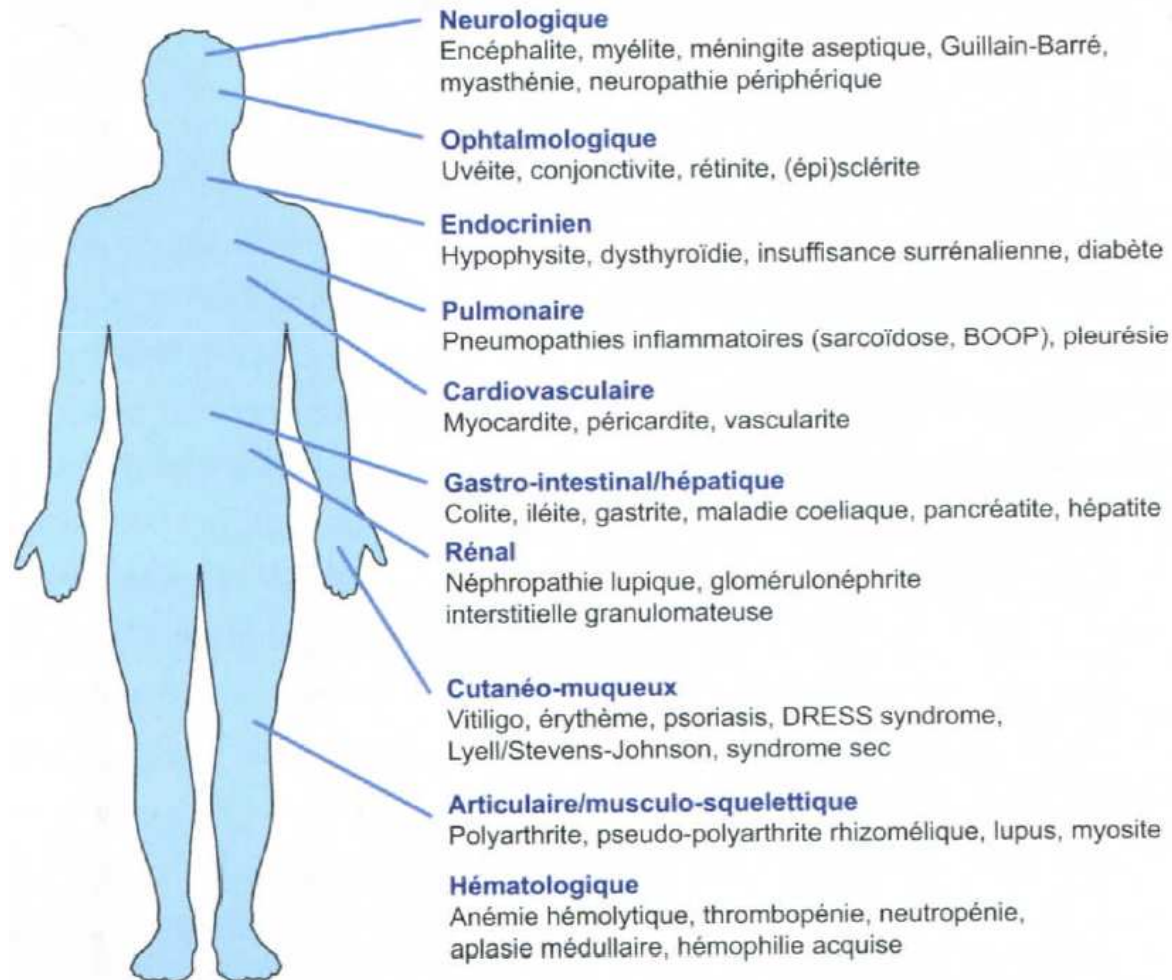
“PDLOMAS” ACTIVITY IN 2015



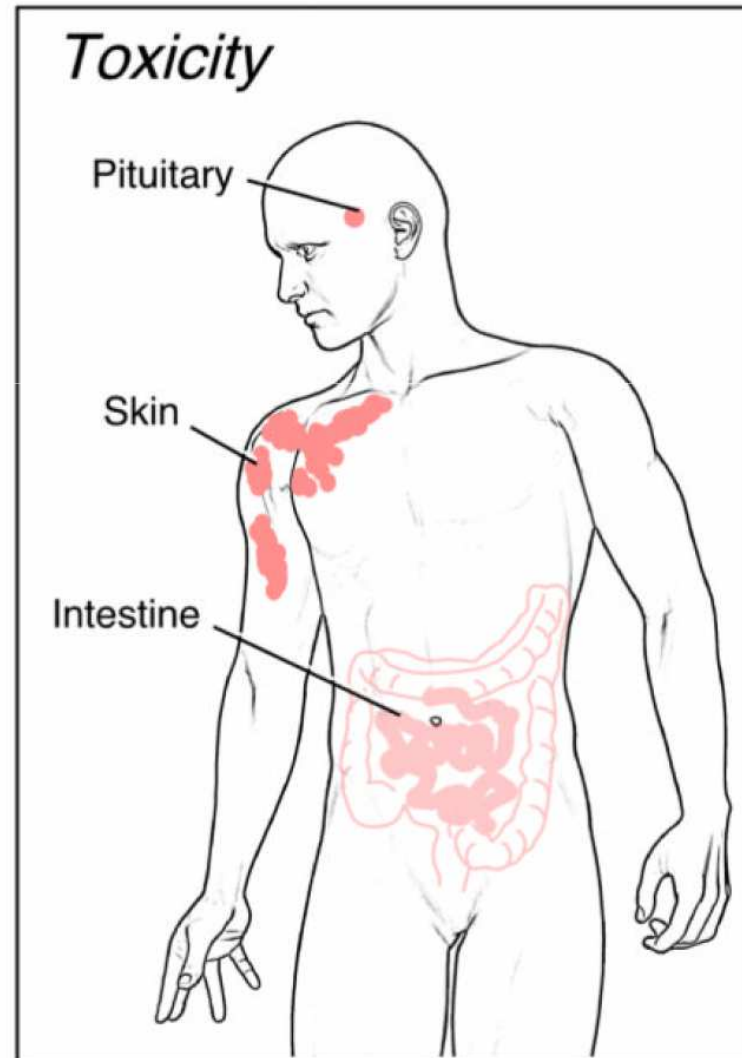
Effets secondaires liés à l'immunité

**« Immune-Related Adverse Events »
IRAE**

Effets secondaires liés à l'activation de l'immunité = 80% des patients!



3 sites principaux « cliniques »



+ toxicité hépatique

Dépend de la molécule

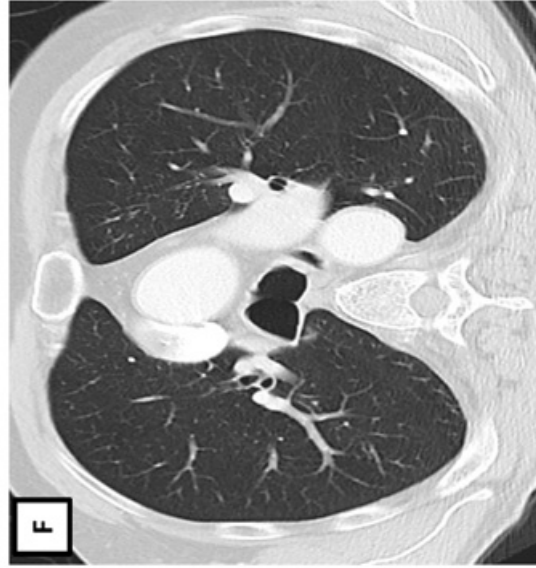
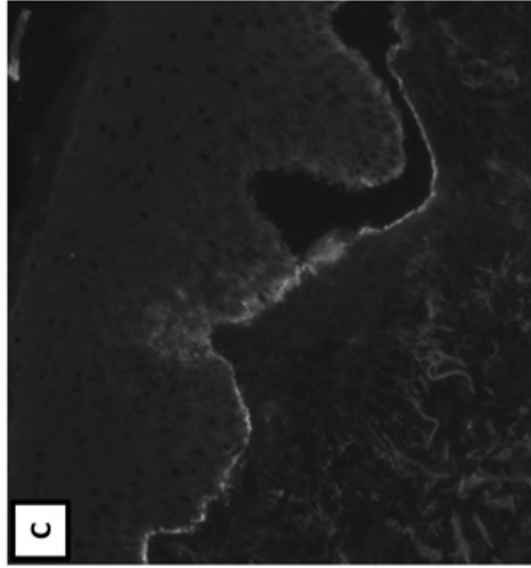
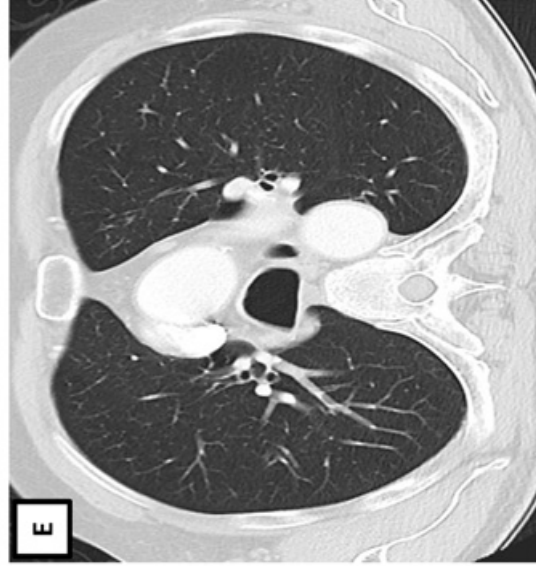
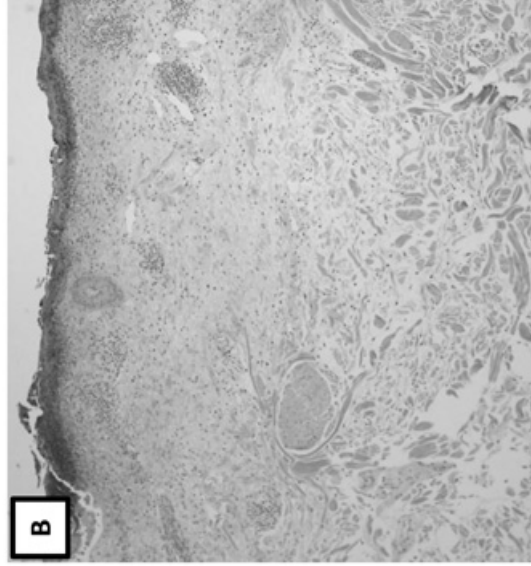
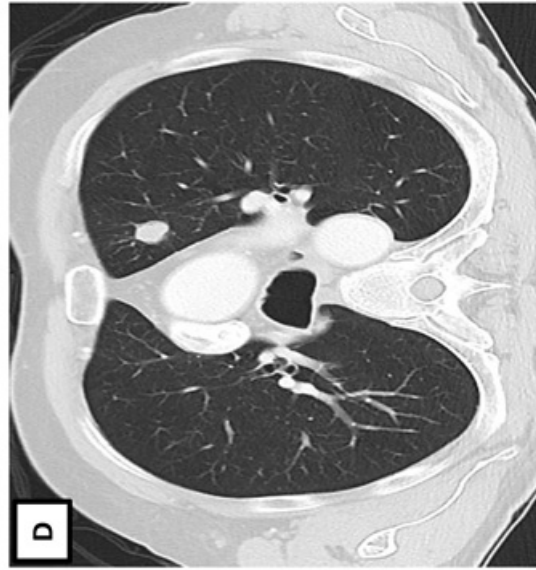
Autoimmune adverse events, %	NIVO + IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	All grades	CTCAE grade 3-4	All grades	CTCAE grade 3-4	All grades	Grade 3-4
<i>Skin</i>	59.1	5.8	41.9	1.6	54.0	2.9
▶ Pruritus	33.2	1.9	18.8	0	35.4	0.3
▶ Rash	28.4	2.9	21.7	0.3	20.9	1.6
▶ Maculopapular rash	11.8	1.9	4.2	0.3	11.9	0.3
<i>Gastrointestinal</i>	46.3	14.7	19.5	2.2	36.7	11.6
▶ Diarrhea	44.1	9.3	19.2	2.2	33.1	6.1
▶ Colitis	11.8	7.7	1.3	0.6	11.6	8.7
<i>Hepatic</i>	30.0	18.8	6.4	2.6	7.1	1.6
▶ Elevated ALT	17.6	8.3	3.8	1.3	3.9	1.6
▶ Elevated AST	15.3	6.1	3.8	1.0	3.5	0.6
<i>Endocrine</i>	30.0	4.8	14.4	0.6	10.9	2.3
▶ Hypothyroidism	15.0	0.3	8.6	0	4.2	0

Atteinte cutanée

- Très fréquente (15-40%) mais rarement grave (5%)
 - Prurit
 - Rash maculopapuleux
- Plus fréquent avec **la combinaison**
- Traitement par topiques ou corticothérapie per-os
- **Histologie:** infiltration de cellules T CD4+ et CD8+ à proximité de mélanocytes apoptotiques
= immunité dirigée contre les mélanocytes?

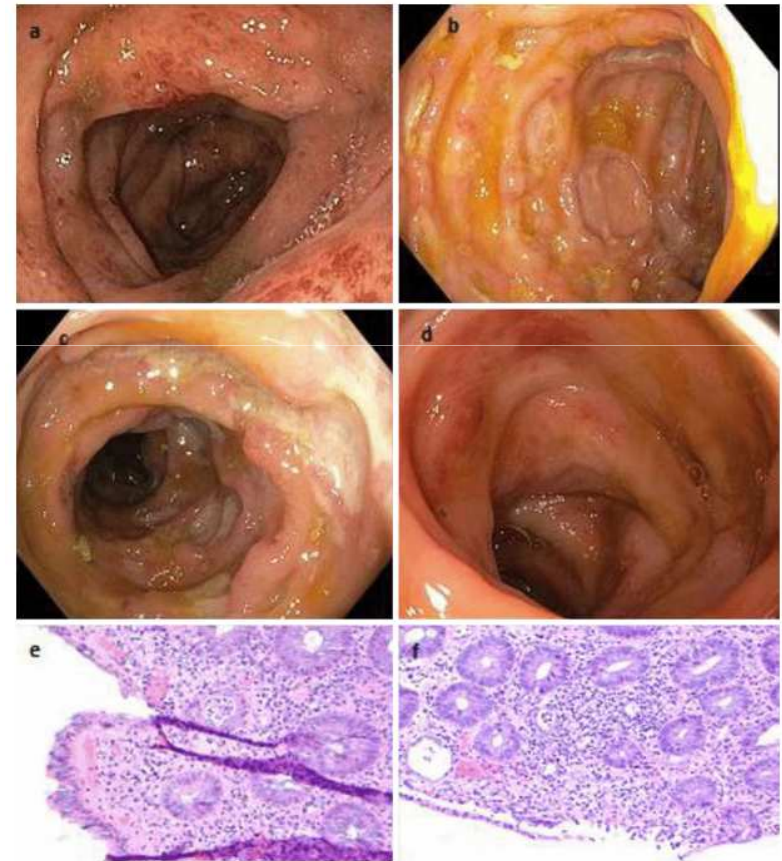


Figure 1 Rash on pembrolizumab therapy.



Diarrhée et Colite

- Diarrhées chez 20-40% des patients
 - Colites plus rares : **11%** avec l'association
 - Atteint le colon plus que le sigmoïde ou rectum
- **Histologie:** infiltration polymorphe de neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles
 - Rares granulomes
 - Hypothèse: augmentation de l'activité et infiltration T dirigée contre la flore intestinale



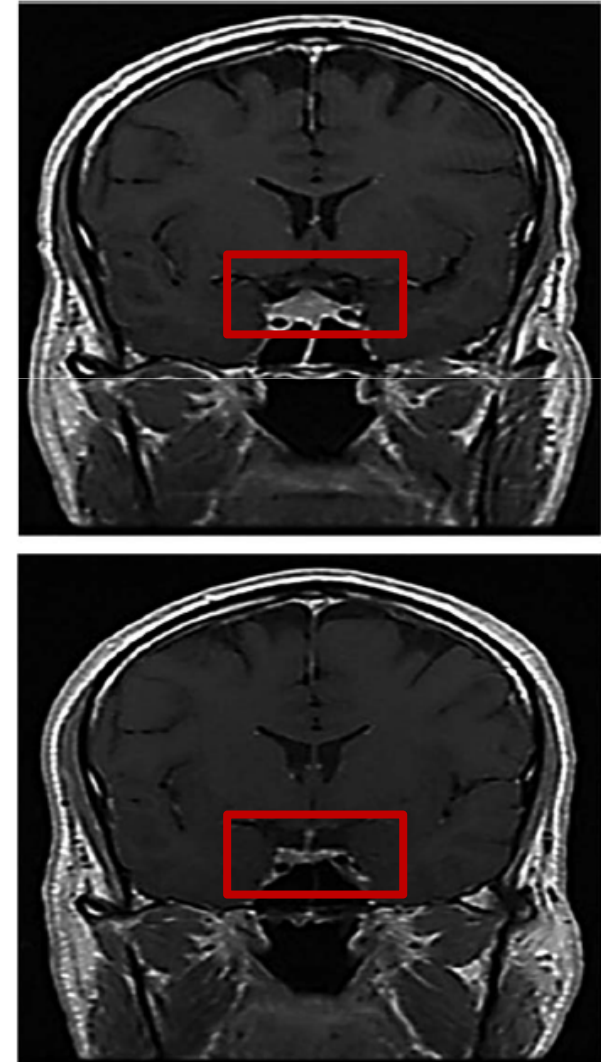
Diarrhée et Colite



Figure 3. Coronal reformatted computed tomography images of the abdomen in a patient with ipilimumab-induced colitis. The patient had metastatic melanoma and presented with severe diarrhea and abdominal pain 3 weeks after receiving her first dose of ipilimumab. Diffuse thickening of both the ascending colon and the descending colon, suggestive of pancolitis, is present. **Arrows** indicate diffuse thickening of both the ascending colon (left) and descending colon (right).

Hypophysites

- Symptômes **aspécifiques** : fatigue, nausées, photophobie, anorexie, confusion, hyponatrémie
- Généralement retardées (6-12 semaines)
- Diagnostic biologique: électrolytes TSH, fT4, cortisol, LH/FSH, estradiol/testostérone, prolactine, IGF-1, et ACTH/renine/aldostérone
- Peut laisser des séquelles après arrêt du traitement



Cinétique assez prévisible

Perfusions

1

2

3

4

5

6



Toxicité cutanée

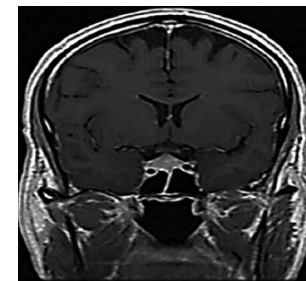


Diarrhée/colite

hépatite



Endocrinopathie



Classification de la sévérité des effets secondaires (CTCAE)

- Divisé en 5 grades, **chacun ayant une 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

Manifestations articulaires

Cas clinique

- Patiente de 59 ans
- AVC et complications thromboemboliques multiples révélant un adénocarcinome pulmonaire TxN3M0 en décembre 2015



Cas clinique

- Mauvaise tolérance +++ de la chimiothérapie
- Début d'un traitement par NIVOLUMAB en 07/2016 contrôlant bien la maladie = quasi-disparition des cibles ganglionnaires sur le dernier scanner d'évaluation
- Diarrhées en lien avec le NIVOLUMAB depuis janvier 2017 traité par anti diarrhéiques

Cas clinique

- Le 10/03/17 traumatisme des 2 genoux suite à une chute
- Le 21/03/17 apparition d'un épanchement des 2 genoux et diffusion des douleurs
- AEG, perte de 5kg
- Fébrile et sueurs nocturnes (pic à 39,4C)
- Sensation de bouche sèche
- Diarrhées non aggravées
- Bi-arthrite de genoux, de chevilles, arthralgies des MCP et IPP

Cas clinique : biologie

- CRP 351
- Natrémie normale, uricémie normale, calcémie normale
- TSH normale
- Hémocultures négatives
- Facteur rhumatoïde, anticorps anti CCP, ANCA et anticorps antinucléaires négatifs
- **Ponction articulaire**
 - cytologie : 3600 éléments/mm³
 - bactériologie : stérile
 - mycobactériologie : absence de BAAR
 - anatomopathologie : Absence de microcristaux

Manifestations articulaires

- 1-43 % d'arthralgies
- 2-20% myalgies
- **Polyarthrites plus rares:** 1-7 % dans les études cliniques
- Case reports et séries +++

Case reports

EXTENDED REPORT

Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab

Laura C Cappelli,¹ Anna Kristina Gutierrez,¹ Alan N Baer,¹ Jemima Albayda,¹ Rebecca L Manno,¹ Uzma Haque,¹ Evan J Lipson,² Karen B Bleich,³ Ami A Shah,¹ Jarushka Naidoo,² Julie R Brahmer,² Dung Le,² Clifton O Bingham III¹



- Hôpital Johns-Hopkins
- manifestations rhumatologiques entre **2012 et 2016**
- Traitement de mélanomes, cancer pulmonaire ou de la vessie
- Adressés aux rhumatologue pour bilan

Table 1 Demographic features, cancer types and immunotherapy of included patients

Patient	Age	Sex	Race	Type of malignancy	Cancer therapy	Rheumatic IRAE
1	58	Male	Caucasian	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
2	46	Female	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
3	62	Male	African American	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
4	35	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
5	56	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Inflammatory arthritis
6	66	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
7	57	Male	Caucasian	Small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
8	42	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis
9	75	Female	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Inflammatory arthritis
10	61	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Sicca syndrome
11	57	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Sicca syndrome
12	74	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-CTLA-4	Sicca syndrome
13	74	Female	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1	Sicca syndrome

9 patients avec polyarthrite

- Apparition **dans les 9 mois** suivant le traitement
 - 20 % dans le premier mois
 - 62% dans les 3 premiers mois,
- **4 patients** avaient déjà eu un effet secondaire auto-immun avant le début des arthrites
 - **3 colites**
 - 2 hypothyroïdies

Phénotype de l'atteinte articulaire variable +++

Table 3 Clinical description of inflammatory arthritis cases

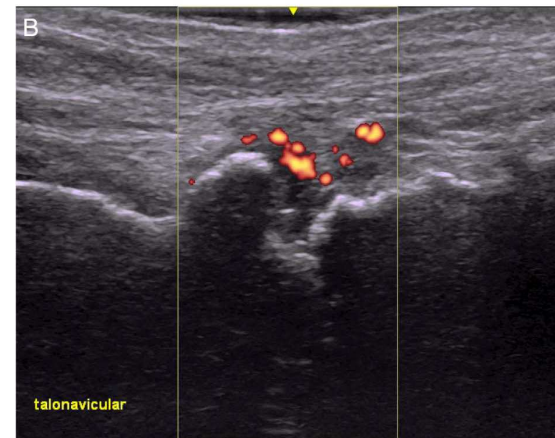
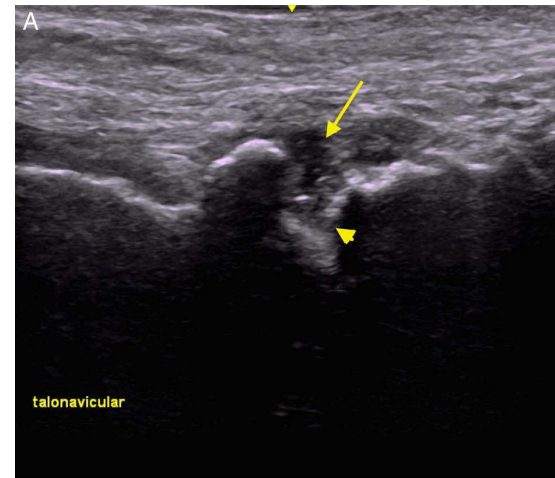
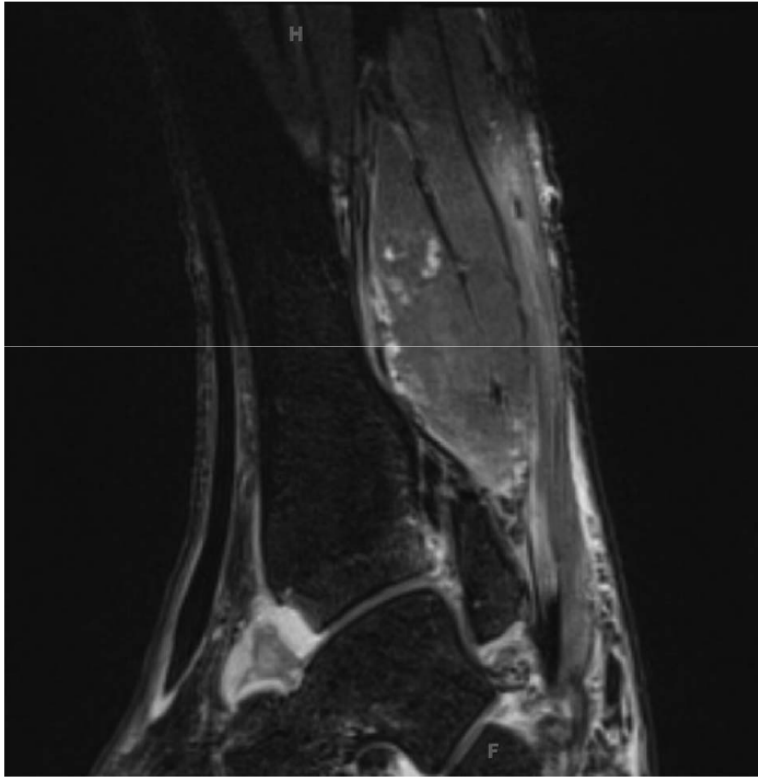
Patient	Distribution of joints involved
1	Initial synovitis in L ankle, L wrist, L elbow, R knee, inflammatory back pain. Progressed to involve of multiple MCPs, PIPs.
2	Tenosynovitis in wrists, synovitis in knees, MCPs, and PIPs. Flexion contractures of both elbows.
3	Initial synovitis of L wrist, L elbow, R knee. Progressed to synovitis in wrists, PIPs, MCPs.
4	Initial synovitis of bilateral ankles and knee effusions, then synovitis in wrists. Also urethritis and conjunctivitis.
5	Initial synovitis in MCPs, L wrist, bilateral knees. Progressed to involve PIPs.
6	Fusiform swelling of R index finger, R shoulder effusion, bilateral knee effusions, R ankle effusion. Also urethritis and conjunctivitis.
7	Synovitis in R wrist, L elbow, bilateral knee effusions. L ankle with soft tissue swelling, no synovitis.
8	Synovitis in MCPs, knees, wrists, and elbows.
9	Synovitis in PIPs. Shoulders with limited range of motion (abduction and anterior elevation).

L, left; MCP, metacarpophalangeal joints; PIP, proximal interphalangeal joints; R, right.

Bilan biologique non spécifique

- Ponction articulaire chez 4 patients : 9854–28 400 cellules/mm³, à prédominance de polynucléaires neutrophiles
- 3 patients avec anticorps anti-nucléaire à fort taux
- **Aucun patient avec anticorps spécifique**

Imagerie : non spécifique



➡ 1 patient a développé une forme destructrice et agressive

Polyarthrite « type PR »

- **44 cas rapportés:**
 - Ipilimumab : n=2
 - **Anti-PD-1/PD-L1** seul : n=37 ; ou combiné/séquentiel : n=5
- Présentation classique :
 - polyarthrite symétrique prédominant sur les petites articulations
 - 1 polyarthrite aiguë fébrile
- Biologie :
 - **Séronégatives** le plus souvent
 - FR+ et ACPA+ dans 8 cas
 - Dont 1 sérum ACPA+ avant mise en route de l'ICI
- Traitement :
 - AINS parfois
 - Corticoïdes le + souvent : **prednisone 10–15 mg/j** jusqu'à 1 mg/kg
 - **DMARDs dans 50% des cas** : HCQ, salazopyrine, **méthotrexate**
 - **Anti-TNF** : n=6
 - **Tocilizumab** : n=3

Chan 2014 Salmon 2016 Cappelli 2017 Wada 2017 Gauci 2017 Kim 2017

Belkhir 2017 Calabrese 2017 Buder-Bakhaya 2017 Kostine 2017 Kuswanto 2017

Pseudo-polyarthrites rhizoméliques - Horton

- **27 observations publiés :**
 - PPR isolée : n = 22
 - Associée à un Horton : n = 2
 - Associée à un syndrome sec : n = 2
 - Horton isolé : n = 1
- Nature de l'ICI :
 - Ipilimumab seul : n = 3
 - **Anti-PD-1/PD-L1** seul : n = 22
 - Association anti-PD-1 – ipi : n = 2
- Présentation :
 - Clinique typique de PPR
 - **Syndrome inflammatoire** variable : **absent 1x/3**, parfois très élevé
- Traitement :
 - **Corticoïdes entre 10-15 mg/j** et 0,5 mg/kg (50-60 mg dans le Horton)
 - Résolution rapide le plus souvent
 - Méthotrexate dans 1 cas pour corticodépendance

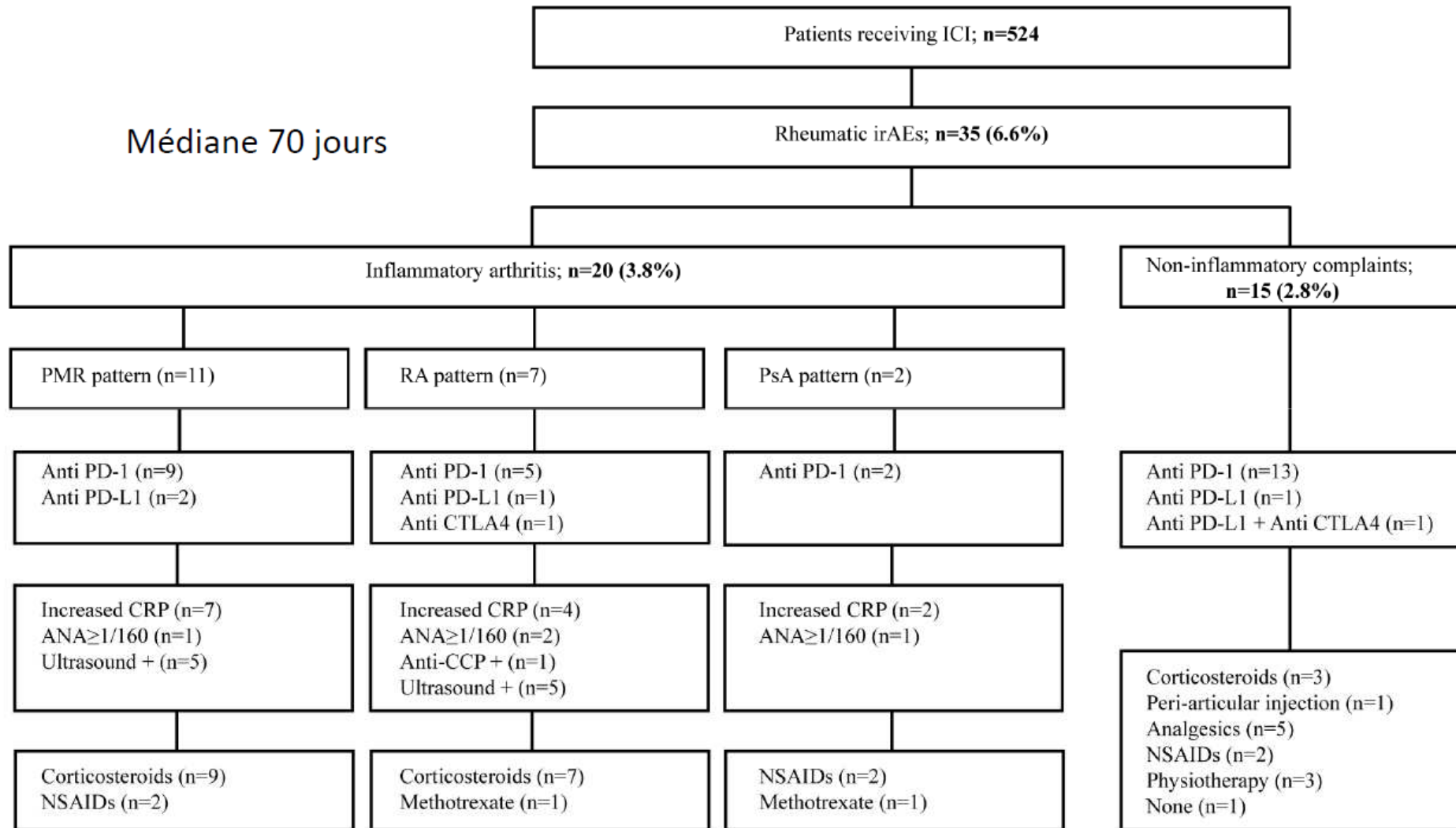
Syndrome de Sjögren

- **12 cas rapportés**
 - 9 isolés
 - 1 associé à une PR
 - 2 associés à une PPR
- Nature de l'ICI :
 - Ipilimumab : n=1
 - Ipilimumab + anti-PD-1 : n=5
 - Anti-PD-1/PD-L1 : n=6
- Biologie :
 - ANA+ : n=6
 - anti-LA:SSA+ : n=3 (dont 1 avant ICI)
- Histo / imagerie :
 - BGSA+ : n=1 (Chisholm 3)
 - Écho parotidienne + : n=1
- Traitement :
 - **Symptomatique**
 - Corticoïdes : n=3 mais prescrit pour un autre irAE dans 2 cas

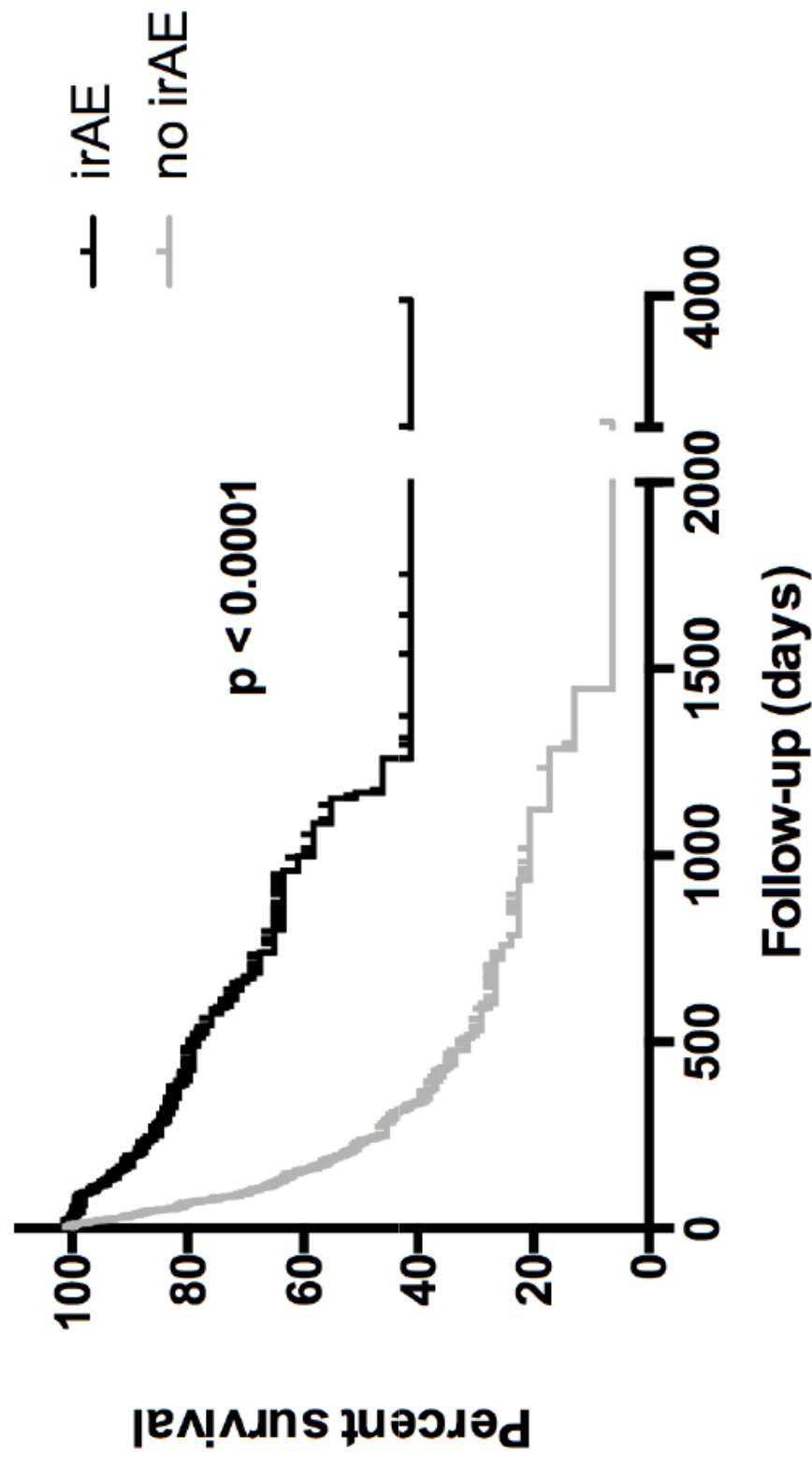
Myosites

- **20 cas rapportés**
 - Polymyosite : n=5
 - Dermatomyosite : n=1
 - Myosite : n=13
 - Myosite + fasciite : n=1
 - Myosite nécrosante : n=1
 - Myosite + myasthénie : n=1
- Nature de l'ICI :
 - Ipilimumab : n=2
 - Combi anti-CTLA-4-anti-PD-1 : n=2
 - **Anti-PD-1/PD-L1** : n=16
- Biologie :
 - Enzymes musculaires ± élevés (CPK : 30 à 8000)
 - Immunologie variable
- Traitement :
 - **Corticoïdes à posologie ± élevée**, selon sévérité du tableau
 - Jusqu'à 1 ou 2 mg/kg, parfois après bolus IV sur quelques jours
 - ± IVIg, échanges plasmatiques, plasmaphérèse

Série Bordelaise



Overall survival according to irAE occurrence





Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience

Takeo Fujii¹ · Rivka R. Colen² · Mehmet Asim Bilen¹ · Kenneth R. Hess³ ·

Characteristics	Total <i>n</i> = 290	irAE ≥ Grade 3	
		No (<i>n</i> = 275)	Yes (<i>n</i> = 15)
Age in years median, (range)	58.5 (19–86)	58 (19–86)	60 (48–75)
Sex			
Male	136 (46.9)	125 (45.5)	11 (73.3)
Female	154 (53.1)	150 (54.5)	4 (26.7)
ECOG performance status			
0	43 (14.8)	43 (15.6)	0
1	237 (81.7)	222 (80.7)	15 (100.0)
2	10 (3.4)	10 (3.6)	0
No. of metastatic sites			
≤ 2	152 (52.4)	144 (52.4)	8 (53.3)
> 2	138 (47.6)	131 (47.6)	7 (46.7)
Tumor Type			
Breast	16 (5.5)	16 (5.8)	0
Colorectal	31 (10.7)	29 (10.5)	2 (13.3)
CCC or HCC	6 (2.1)	6 (2.2)	0
Pancreatic	15 (5.2)	15 (5.5)	0
Gastric or GE junction	10 (3.4)	9 (3.3)	1 (6.7)
Gynecologic	26 (9.0)	25 (9.1)	1 (6.7)
NSCLC	35 (12.1)	33 (12.0)	2 (13.3)
Renal cell carcinoma	33 (11.4)	30 (10.9)	3 (20.0)
Head and neck	16 (5.5)	15 (5.5)	1 (6.7)
Melanoma	22 (7.6)	22 (8.0)	0
Sarcoma or GIST	28 (9.7)	27 (9.8)	1 (6.7)
Other rare tumors*	52 (17.9)	48 (17.5)	4 (26.7)

Caractéristiques des effets secondaires

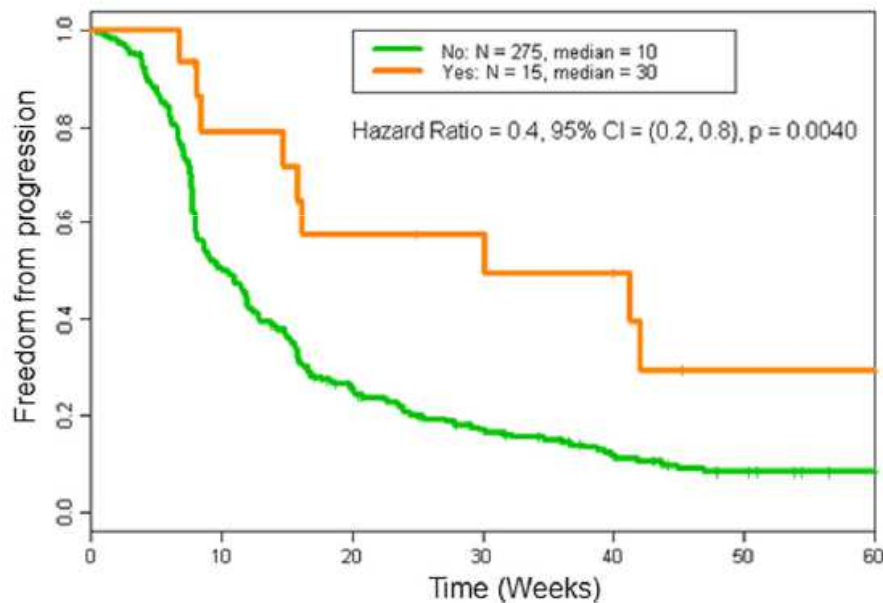
Table 2 Characteristics of 15 patients with grade 3 or 4 immune-related adverse events

Case No.	irAE	CTCAE grade	Sex	Age, years	Cancer	Treatment	Systemic steroid use	Best response
1	Dermatitis	3	Male	53	Colorectal	Cytokine	No	PD
2	Enterocolitis	3	Female	49	Colorectal	Checkpoint	Yes	SD
3	LFT elevation	3	Male	60	GE junction	Combination	Yes	SD
4	Dermatitis	3	Female	48	Cervical	Checkpoint	Yes	PD
5	Enterocolitis	4	Male	73	Thyroid	Checkpoint	Yes	NE
6	Autoimmune hepatitis	3	Male	56	NSCLC	Combination	Yes	PR
7	Pleuritis (serositis)	3	Male	66	NSCLC	Cytokine	Yes	SD
8	Myositis	4	Male	66	RCC	Checkpoint	Yes	NE
	Autoimmune hepatitis	3					Yes	
	Myasthenia gravis	3					*IV Ig	
9	Myositis	4	Male	59	RCC	Checkpoint	Yes	PR
10	Enterocolitis	3	Male	70	RCC	Combination	Yes	NE
11	Pneumonitis	3	Female	71	Leiomyosarcoma	Vaccine	No	SD
12	Dermatitis	3	Male	58	Adenoid cystic carcinoma	Cytokine	No	SD
13	Dermatitis	3	Female	75	Hurthle cell carcinoma	Combination	Yes	PD
14	Pancreatitis	4	Male	59	Neuroendocrine tumor	Combination	No	PD
15	Myasthenia gravis	3	Male	71	Prostate	Checkpoint	Yes	CR

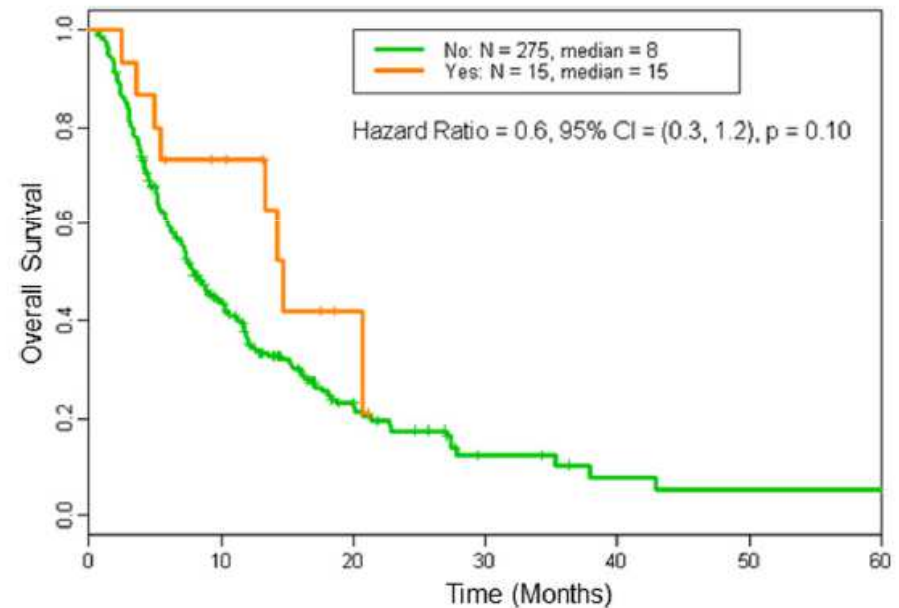
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GE, gastroesophageal; IV Ig, intravenous immunoglobulin; LFT, liver function test; NE, Not evaluable; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; RCC, renal cell carcinoma

*In addition to systemic corticosteroid, patient received intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis

Temps médian avant la première rechute et survie



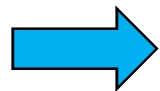
TTP was longer in patients who developed grade ≥ 3 irAEs (30 weeks) compared to patients who did not (10 weeks)



The estimates of median OS was longer in patients who developed grade ≥ 3 irAEs (15 months) compared to patients who did not (8 months)

Observation

- Le diagnostic d'arthrite induite par les inhibiteurs du checkpoint est très probable
- Quel traitement introduisez-vous?
- **Corticothérapie**, dose dépend :
 - De l'intensité des symptômes
 - De manifestations plus graves associées
 - De la réponse thérapeutique



Corticothérapie à 1 mg/kg

Observation

- Réponse significative mais partielle
- CRP à 307 ...
- Devient apyrétique

- **1 bolus de 250 mg** de solumédrol
- Réponse significative mais CRP à 89

- Cortancyl 70 mg/jour pendant 3-4 semaines puis décroissance de 20 mg tous les 15 jours, puis de 2,5 mg/15 jours à partir de 20 mg/jour puis de 1 mg/15 jours à partir de 10 mg/jour.

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomaso, Carole Seigel, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

60 pages ...

Classé par type d'effet secondaire

Classification de la sévérité des effets secondaires (CTCAE)

- Divisé en 5 grades, **chacun ayant une description médicale unique:**

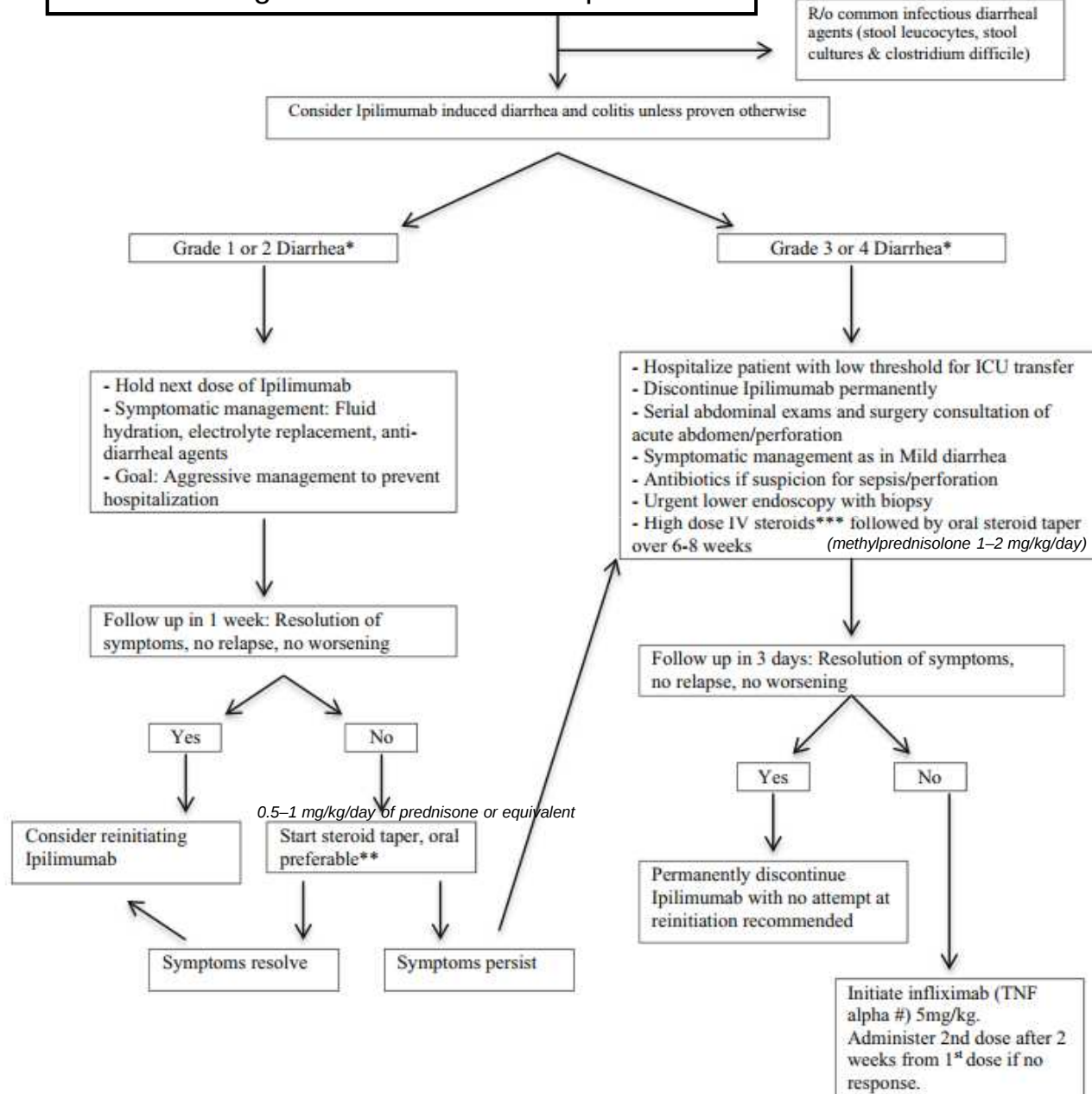
- **Grade 1 :** Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- **Grade 2 :** Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3 :** 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

Grading	Management
All grades	Clinicians should follow reports of new joint pain to determine whether inflammatory arthritis is present; question whether symptom new since receiving ICPI
G1: Mild pain with inflammation, erythema, or joint swelling	Continue ICPI Initiate analgesia with acetaminophen and/or NSAIDs
G2: Moderate pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling, limiting instrumental ADL	Hold ICPI and resume upon symptom control and on prednisone ≤ 10 mg/d Escalate analgesia and consider higher doses of NSAIDs as needed If inadequately controlled, initiate prednisone or prednisolone 10-20 mg/d or equivalent for 4-6 weeks If improvement, slow taper according to response during the next 4-6 weeks; if no improvement after initial 4-6 weeks, treat as G3 If unable to lower corticosteroid dose to < 10 mg/d after 3 months, consider DMARD Consider intra-articular corticosteroid injections for large joints Referral to rheumatology
G3-4: Severe pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; irreversible joint damage; disabling; limiting self-care ADL	Hold ICPI temporarily and may resume in consultation with rheumatology, if recover to G1 or less Initiate oral prednisone 0.5-1 mg/kg If failure of improvement after 4 weeks or worsening in meantime, consider synthetic or biologic DMARD Synthetic: methotrexate, leflunomide Biologic: consider anticytokine therapy such as TNF- α or IL-6 receptor inhibitors. (Note: As caution, IL-6 inhibition can cause intestinal perforation; while this is extremely rare, it should not be used in patients with colitis.) Test for viral hepatitis B, C, and latent/active TB test prior to DMARD treatment Referral to rheumatology.
Additional considerations Early recognition is critical to avoid erosive joint damage. Corticosteroids can be used as part of initial therapy in inflammatory arthritis, but due to likely prolonged treatment requirements, physicians should consider starting corticosteroid-sparing agents earlier than one would with other irAEs Oligoarthritis can be treated early on with intra-articular corticosteroids; consider early referral. Consider PCP prophylaxis for patients treated with high dose of corticosteroids for > 12 weeks, as per local guidelines.	

Pour résumer ...

- En fonction de la sévérité
- **Grade 1: traitement symptomatique**
 - Antalgiques
 - AINS
- **Grade 2 (modérée):**
 - Corticothérapie à 10 mg/j à 1 mg/kg
 - Discussion de l'arrêt de l'immunothérapie
- **Grade 3 et plus (sévère ou menaçant le pronostic vital)**
 - Corticothérapie à 1 mg/kg
 - Immunosuppresseur ou anti-TNF-alpha

Prise en charge des diarrhées sous ipilimumab



- **grade 3** (increase of >7 stools a day over baseline)
- **grade 4** (life-threatening consequences like hemodynamic collapse, peritoneal signs, bowel ischemia, toxic megacolon)

Le traitement des effets secondaires immunologiques est-il délétère pour la réponse thérapeutique?

VOLUME 33 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2015

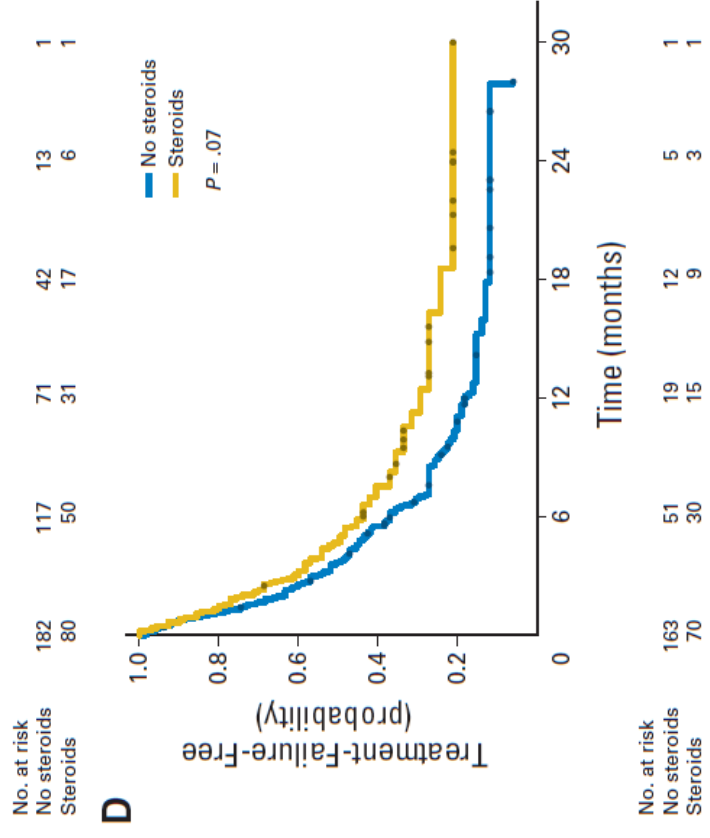
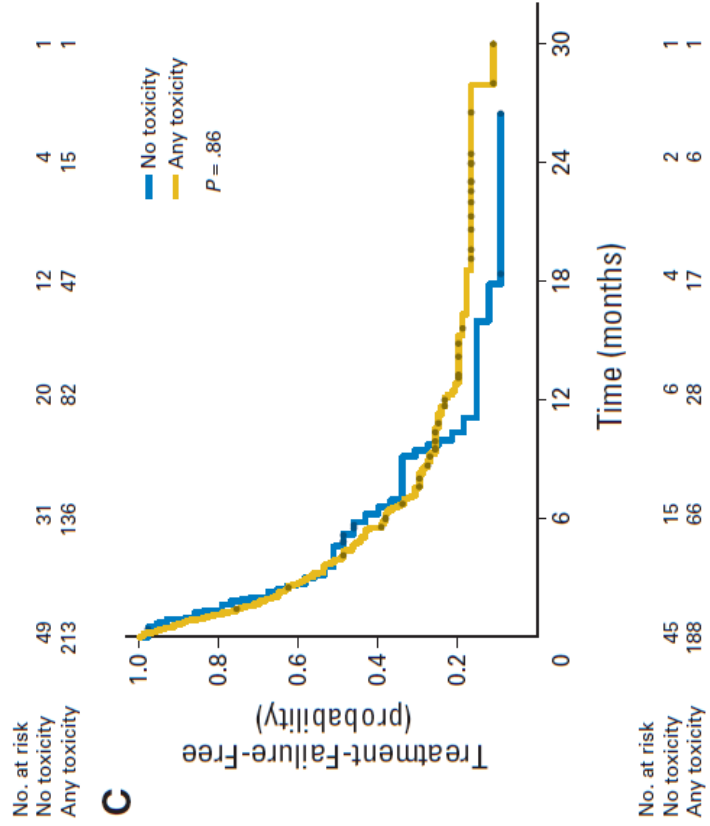
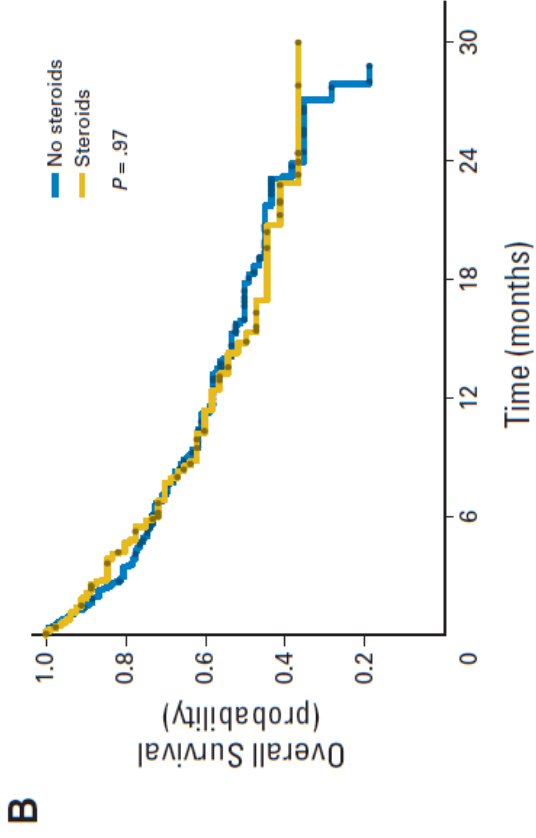
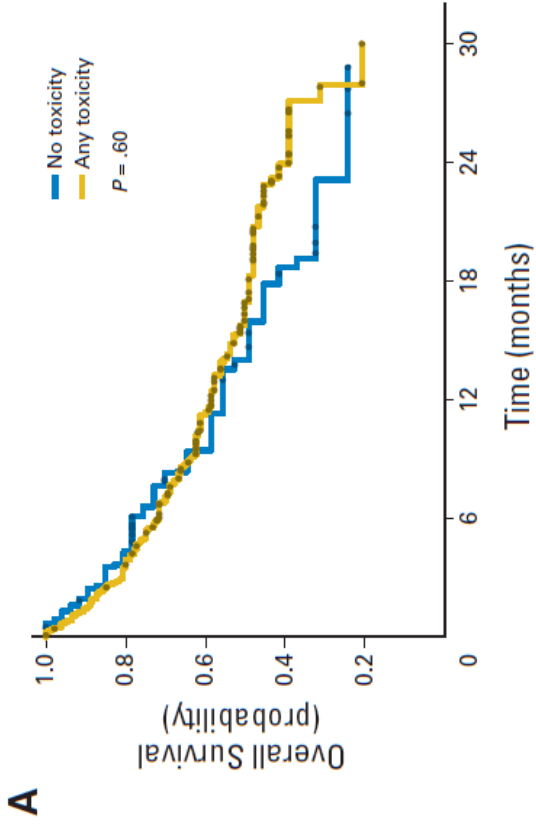
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Troy Z. Horvat, Nelly G. Adel, Thu-Oanh Dang, Parisa Momtaz, Michael A. Postow, Margaret K. Callahan, Richard D. Carvajal, Mark A. Dickson, Sandra P. D'Angelo, Kaitlin M. Woo, Katherine S. Panageas, Jedd D. Wolchok, and Paul B. Chapman

- 298 patients avec mélanome
- 85 % au moins un effet indésirable immunologique (diarrhée)
- 35% ont reçu des corticoïdes et 10 % des anti-TNF alpha



Peut-on reprendre une immunothérapie après traitement de l'effet secondaire?

- Pas de contre-indication
 - Récidive chez 50% (24% le même et 26 % un nouveau)
Santini F, 2017
 - Changement de l'ipilimumab pour un anti-PD1 : récidence de 3%
Menzies AM, 2017
 - Contre-indication si grade 5

Mais ...

- Pas de différence évidente sur la survie que l'immunothérapie soit reprise ou non ...

Santini F, 2017
Schadendorf D, 2017

Quel est le risque en cas de Maladie auto-immune pré-existante?

Quel est le risque en cas de MAI pré-existante?

Original Investigation

Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders

Autoimmune disorder ^b	
Rheumatoid arthritis	6 (20)
Psoriasis	5 (17)
Multiple sclerosis	2 (7)
Crohn disease or ulcerative colitis	6 (20)
Systemic lupus erythematosus	2 (7)
Thyroiditis	3 (10)
Sarcoidosis	2 (7)
Other	7 (23)
Prior systemic therapies for autoimmune disorder	
Any	22 (73)
Corticosteroid	10 (33)
Disease-modifying antirheumatic	13 (43)
Ongoing therapies	
Steroids	6 (20)
Other	7 (23)
Time since autoimmune diagnosis, median (range), y	13.5 (0.25-60)

111 patients

Effets secondaires > grade 3

- 15 patients (**50%**) ont présenté une aggravation de leur maladie auto-immune et/ou un effet secondaire immunologique
- 8 patients (**27%**) = exacerbation de la maladie
- Traitement:
 - Augmentation de la corticothérapie
 - Majoration du traitement de fond
- Aucun patient n'a du stopper son immunothérapie

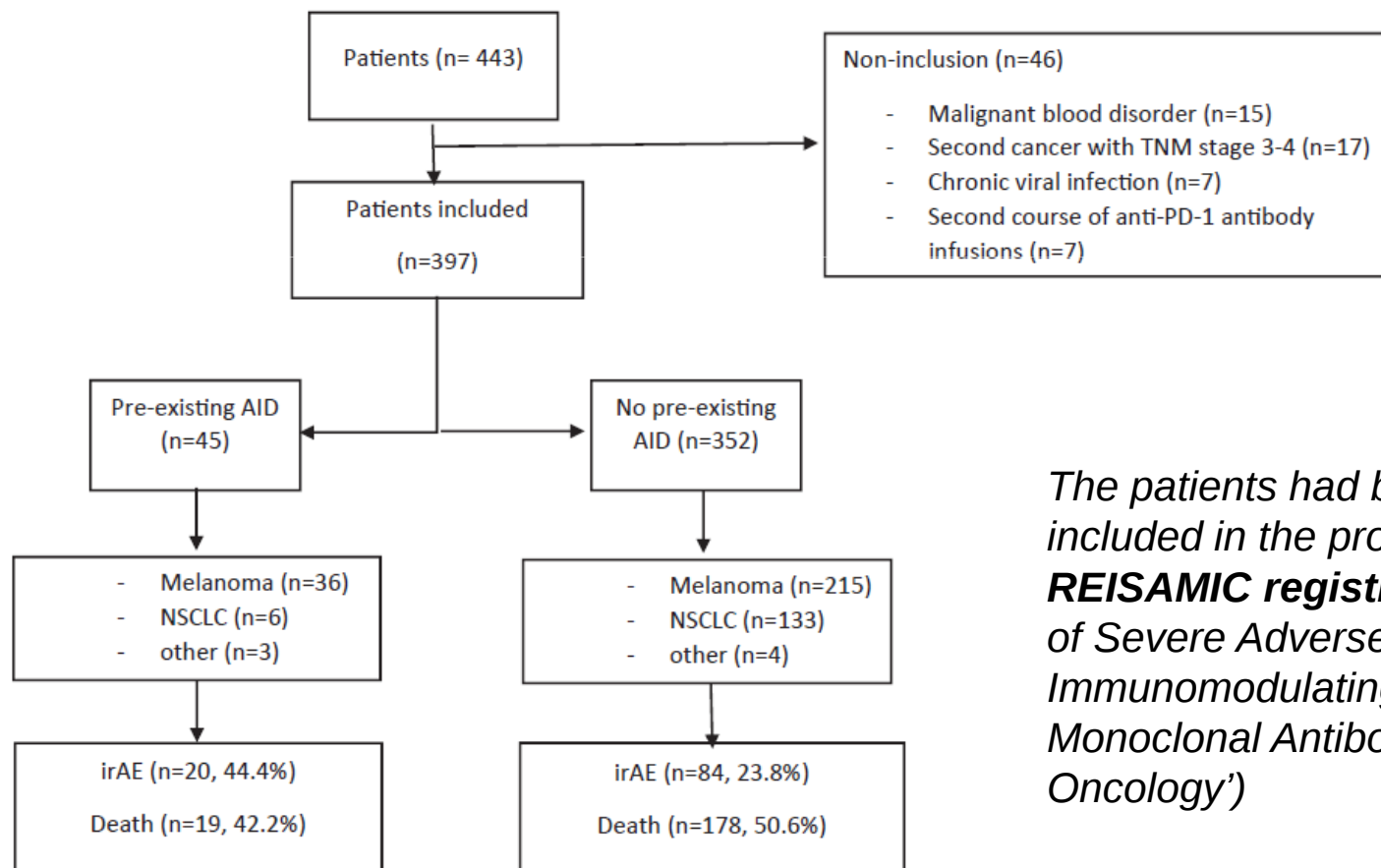
Table 2. Autoimmune Exacerbations and Grade 3 to 5 Immune-Related Adverse Events

Patient No.	Baseline Condition	Autoimmune Exacerbation	Treatment	Immune-Related Adverse Event	Treatment	Outcome Notes
2	Sarcoidosis	...	...	Glaucoma	Ocular steroids	
3	RA	Joint pain	As for hypophysitis	Hypophysitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 6 wk; now receiving 7.5 mg	Durable CR
4	RA	...	...	Thyroiditis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 2 wk	
5	Psoriasis	Worsening plaques	As for colitis	Colitis	Methylprednisolone 2 mg/kg tapered over 6 wk	After 1 dose
6	Psoriasis, Graves disease	...	...	Hypophysitis	Prednisone 30 mg ×1 wk, transition to hydrocortisone over 5 d	PR
8	RA, polymyalgia rheumatica	Joint pain, myalgias	Prednisone 30 mg/d tapered over 1 mo	...	...	After 3 d
9	RA	Joint pain	Prednisone 15 mg/d down to 10 mg	...	...	After 7 mo
11	Transverse myelitis	...	...	Colitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 8 wk	
12	Crohn disease	...	...	Colitis	Methylprednisolone 1 mg/kg tapered over 8 wk	After 1 dose
14	Ulcerative colitis	Diarrhea, disease flare	Infliximab, dexamethasone 2 mg daily ^a	...	...	PR
15	Inflammatory arthritis ^b	Joint pain	As for colitis	Colitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 4 wk, infliximab	...
20	Psoriasis	...	...	Hypophysitis	Prednisone 50 mg ×1 dose, then 5 mg daily	...
23	Sarcoidosis	Hypocalcemia, renal insufficiency	Prednisone 25 mg/d, tapered to 20 mg after 4 wk	...	...	Ongoing SD
24	RA	Joint pain	Prednisone 10 mg/d, now receiving 8 mg/d	...	...	Ongoing PR
28	Psoriasis	...	...	Presumed colitis grade 5	Methylprednisolone 1 mg/kg	Patient died

Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease



François-Xavier Danlos ^a, Anne-Laure Voisin ^b, Valérie Dyevre ^c,

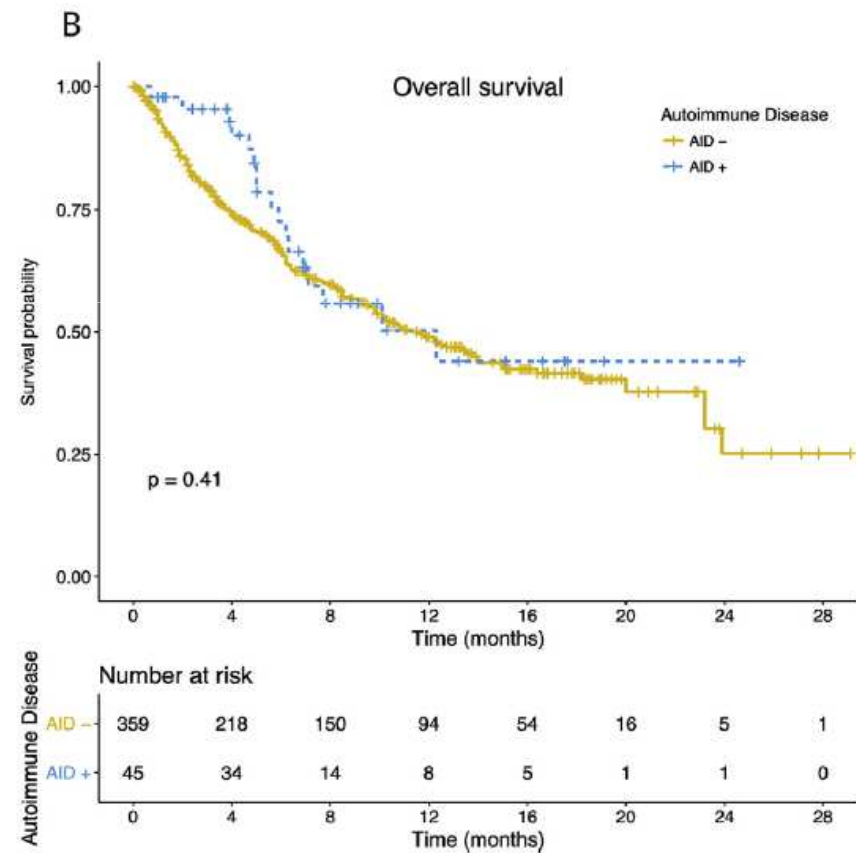
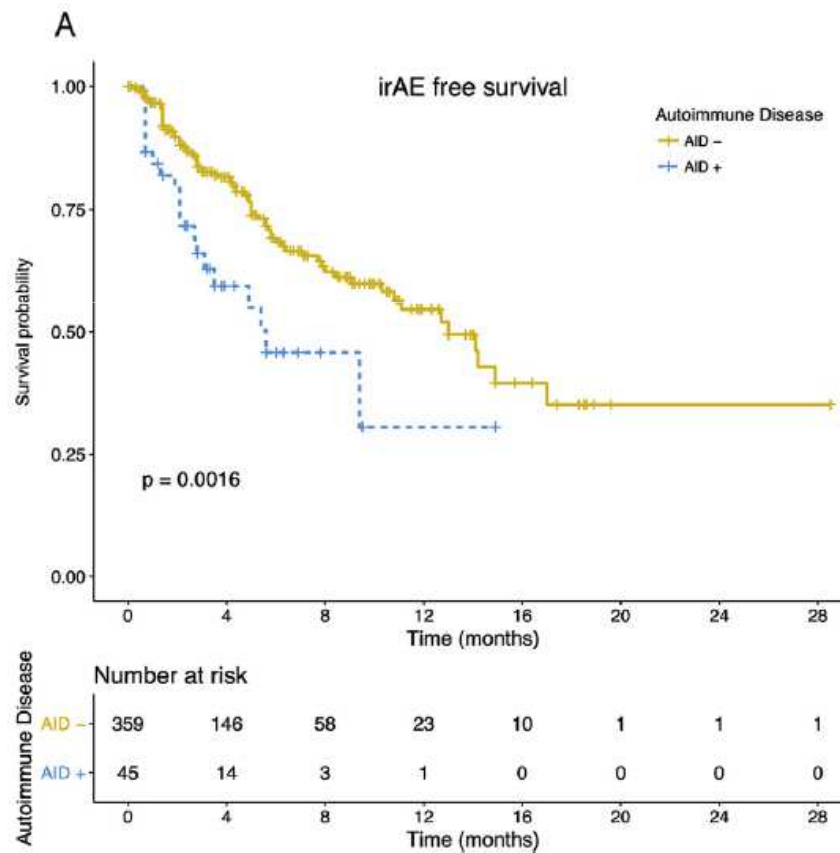


*The patients had been included in the prospective **REISAMIC registry** ('Registry of Severe Adverse Events of Immunomodulating Monoclonal Antibodies in Oncology')*

Types de MAI

- Seventeen patients (31.4%) had **vitiligo**
- **Other patients:** cutaneous psoriasis (n=12, including one case with psoriatic arthritis), autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease or Grave's disease; n = 7), primary Sjogren's syndrome (n = 4), rheumatoid arthritis (n = 2), immune thrombocytopenic purpura (n = 1), spondyloarthritis (n = 1), multiple sclerosis (n = 2), hidradenitis suppurativa (n = 1), myasthenia gravis (n = 1), polymyalgia rheumatica (n =1), polyarteritis nodosa (n = 1), sarcoidosis (n = 1), chronic cutaneous lupus (n = 1) and type 1 diabetes (n = 1).
- The patients had received a median of 1 (0-2) previous treatments for the pre-existing AID, with systemic corticosteroids in 6 cases (19.4%), hydroxychloroquine in 2 cases (6.5%) and immunosuppressive drugs in 4 cases (35.1%; methotrexate in 3 cases and cyclophosphamide in one case).

Plus d'irAE et pas de différence de survie



BRIEF REPORT

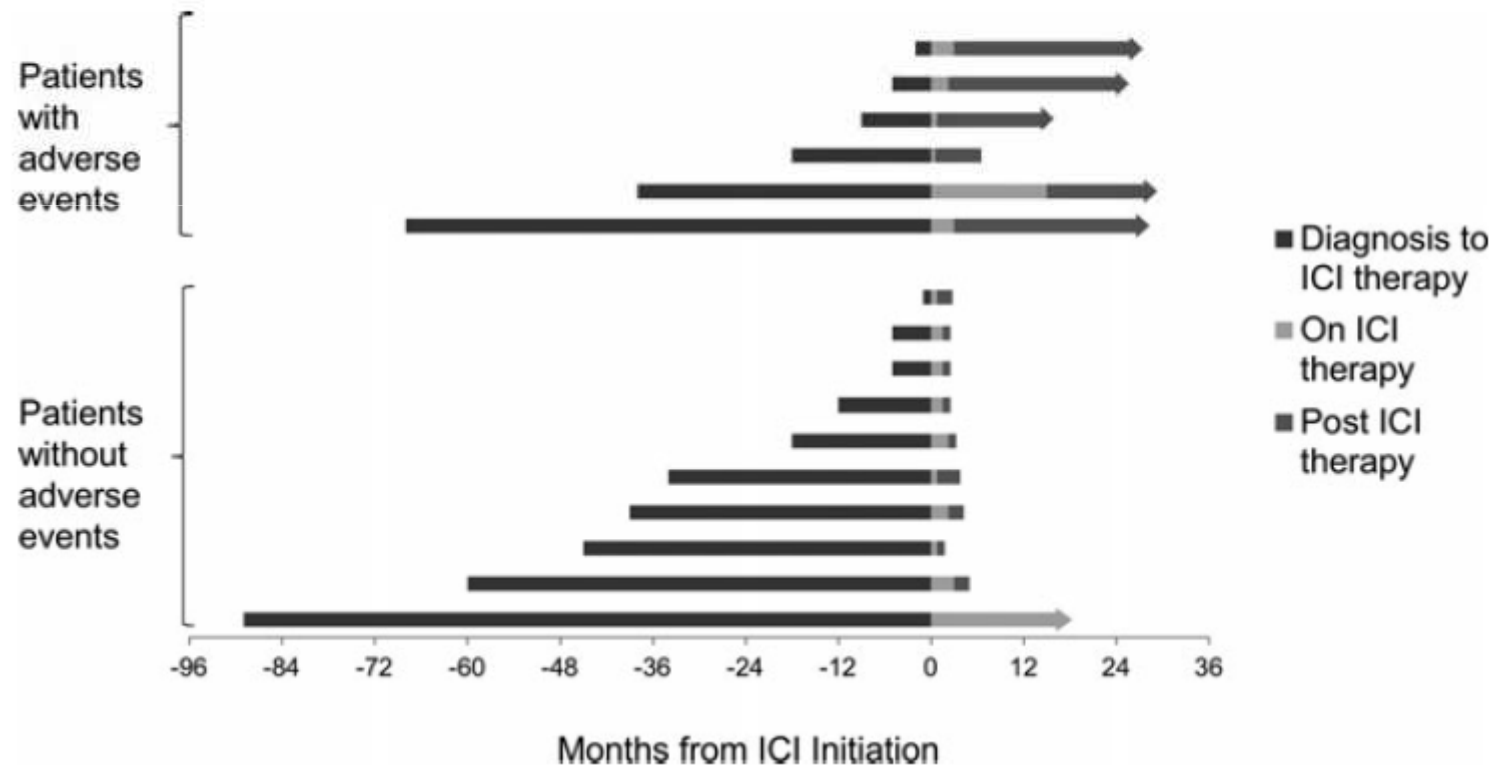
Cancer Immunotherapy in Patients With Preexisting Rheumatic Disease: The Mayo Clinic Experience

- 16 patients
- 6 patients developpent des IRAE
- Evolution favorable sous corticothérapie et arrêt de l'immunothérapie

Table 1. Baseline characteristics of the patients with rheumatic diseases (n = 16)*

Demographics	
Age, median (range) years	68.3 (47–88)
Sex	
Female	13 (81)
Male	3 (19)
Malignancy characteristic	
Metastatic disease	15 (94)
Chemotherapy prior to immunotherapy	15 (94)
Primary malignancy type	
Melanoma	10 (63)
Pulmonary	4 (25)
Hematologic	2 (13)
ICI received	
Ipilimumab	5 (31)
Nivolumab	7 (44)
Pembrolizumab	5 (31)
Rheumatic condition	
Polymyalgia rheumatica	5 (31)
Rheumatoid arthritis	5 (31)
Giant cell arteritis	2 (13)
Sjögren's syndrome	2 (13)
Systemic lupus erythematosus	2 (13)
Ankylosing spondylitis	1 (6)
Idiopathic aortitis	1 (6)
Sarcoidosis	1 (6)
Urticarial vasculitis	1 (6)
Treatment at time of ICI initiation	
DMARD	2 (13)
Glucocorticoid	4 (25)
DMARD plus glucocorticoid	1 (6)
Prior treatment with DMARDs	10 (63)

Survie en fonction de la présence d'IRAE





Sécurité d'emploi et efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire chez les patients atteints d'un cancer et d'une maladie auto-immune préexistante

Alice Tison¹, Gilles Quéré¹, Laurent Misery¹, Elisa Funck-Brentano², François-Xavier Danlos³, Emilie Routier³, Caroline Robert³, Yohann Lorient³, Olivier Lambotte³, Bertille Bonniaud⁴, Camille Scalbert⁵, Sarah Maanaoui⁵, Thierry Lesimple⁶, Stéphanie Martinez⁷, Marie Marcq⁸, Christos Chouaid⁹, Catherine Dubos¹⁰, Florence Brunet-Possenti¹¹, Chloé Stavaris¹², Laurent Chiche¹², Nathalie Beneton¹³, Sandrine Mansard¹⁴, Florian Guisier¹⁵, Hélène Doubre¹⁶, François Skowron¹⁷, François Aubin¹⁸, Ouidad Zehou⁹, Christophe Roge¹⁹, Mickaël Lambert¹⁹, Anne Pham-Ledard²⁰, Marie Beylot-Barry²⁰, Rémi Veillon²⁰, Nora Kramkimel²¹, Damien Giacchero²², Julie De Quatrebarbes²³, Catherine Michel²⁴, Jean-Bernard Auliac²⁵, Gilles Gonzales²⁶, Chantal Decroisette²³, Gwenaëlle Le Garff²⁷, Ioana Carpiuc²⁸, Hervé Vallerand²⁹, **Divi Cornec¹, Marie Kostine²⁰**, on behalf of Groupe de Cancérologie Cutanée (GCC), Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC), Club Rhumatismes et Inflammations (CRI)

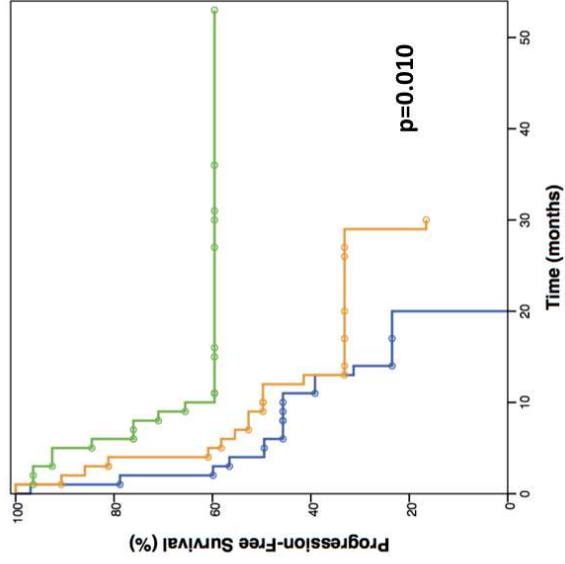
1 Brest 2 Boulogne-Billancourt 3 Villejuif 4 Dijon 5 Lille 6 Rennes 7 Aix en Provence 8 La Roche sur Yon 9 Créteil 10 Caen 11 Paris, Bichat 12 Marseille, 13 Le Mans 14 Clermont-Ferrand 15 Rouen 16 Suresnes 17 Valence 18 Besançon 19 Morlaix 20 Bordeaux 21 Paris, Cochin 22 Nice 23 Annecy Genevois 24 Mulhouse 25 Mantes-La-Jolie 26 Mâcon 27 Saint-Brieuc 28 Cornebarrieu 29 Reims

Caractéristiques des patients

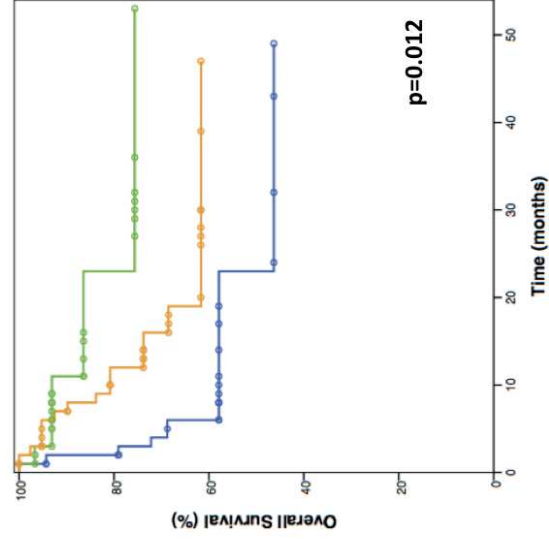
- 112 patients inclus, 57% d'hommes, âge médian 66.5 ans
- **Principaux cancers :**
 - Mélanomes (n=66)
 - CBNPC (n=40)
 - Cancers urologiques (n=4)
 - Carcinomes de Merkel (n=2)
- **85% des patients sous monothérapie par anti-PD-1 ou anti PDL-1**
 - Principales MAI :
 - Psoriasis (n=31)
 - Polyarthrite rhumatoïde (n=20)
 - MICI (n=14)
 - Lupus (n=7)
 - PPR +/- Horton (n=7)
- Durée médiane de suivi 8 mois [0-52]

Résultats

- **Toxicité auto-immune** : n=76 (68%)
- Délai médian d'apparition 7.4 semaines [0-183]
- **Poussée** : n=47 (42%)
 - Sévère : 30% des patients
 - Plus fréquentes sous anti-PD1/L1 et combinaison
 - Traitement immunosuppresseur n=26 (57%)
 - Corticoïdes: n=22
 - CsDMARD : n=5
 - bDMARD : n= 2
- **Autre ESAI** : n=43 (38%)
 - Sévère : 42% des patients
 - Traitement immunosuppresseur n=23 (54%)
 - Corticoïdes : n=23
 - Methotrexate n=1
 - Anti TNF (n=1), IgIV (n=2)
- **Arrêt ICI pour toxicité auto-immune** : n=36 (32%), définitif pour 81% d'entre eux



No Flare/IRAE 33 7 0 0 0 0 0
 Flare/IRAE not treated with IS 28 10 5 3 1 1 1
 Flare/IRAE treated with IS 43 12 4 0 0 0 0



No Flare/IRAE 35 9 5 3 2 2 0
 Flare/IRAE not treated with IS 30 14 8 4 1 1 1
 Flare/IRAE treated with IS 45 23 8 2 1 1 0

Conclusion de l'étude

- Suggestion de **stratégies thérapeutiques**
 - Arrêt de l'immunosuppresseur à l'initiation de l'ICI si maladie en rémission?
 - Préférer l'arrêt de l'ICI à un traitement IS surtout en cas de réponse anti-tumorale?

Messages clés

- Développement de l'immunothérapie
- Effets secondaires liés à l'activation de l'immunité fréquents +++

Pour le rhumatologue:

- **Peut donner un tableau de rhumatisme inflammatoire**
 - Arthralgies fréquentes, Atteinte plus sévère moins fréquente (1-7%)
 - Phénotypes variés, pas d'auto-anticorps
 - Signes associés : cutanés, colite et endocrinopathies
 - Cortico-sensibilité, parfois DMARD's
- **Plus fréquent chez les patients avec MAI? Peut exacerber un polyarthrite préexistante**