

# Allergologie-immunologie

## Effets secondaires des immunothérapies du cancer: du travail pour l'immunologue clinique

Dr MICHEL OBEID<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2019; 15: 17-9

**Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont changé radicalement la prise en charge de certains types de cancer. Cette reprogrammation du système immunitaire peut entraîner parfois des événements indésirables (EI) immunomédiés impliquant en fonction de l'immunothérapie utilisée de multiple(s) organe(s) avec différentes sévérité, fréquence et chronologie. En théorie, tous les organes peuvent être touchés, souvent d'une manière réversible et rapide si le traitement immunosuppresseur est initié à temps. En revanche, les endocrinopathies et certaines neuropathies sont de nature durable et parfois irréversible. La gestion des toxicités autoimmunes de haut grade nécessite d'une part la suspension du traitement et d'autre part, l'introduction en première ligne d'une corticothérapie ou en cas d'échec d'un 2<sup>e</sup> immunosuppresseur.**

### Side effects of cancer immunotherapies: important role for the clinical immunologist

*The immune checkpoint inhibitors (ICI) have radically changed the treatment and the prognostic of certain types of cancer. This reprogramming of the immune system can sometimes lead to immunorelated adverse events (irAEs) involving, depending on the immunotherapy used, multiple organ (s) with different severity, frequency and chronology. In theory all organs can be affected, often in a reversible and rapid manner if an immunosuppressive therapy is initiated in time. In contrast, endocrinopathies and some neuropathies are of long lasting and sometimes of irreversible nature. The management of high-grade autoimmune toxicities requires, first, the suspension of treatment and second, the introduction of steroids as first-line or, in case of failure, of a second immunosuppressive agent.*

### INTRODUCTION

L'immunothérapie a marqué un tournant majeur dans la prise en charge de plusieurs types de cancer en améliorant la survie de nos patients, ce qui a conduit à l'établissement de nouvelles normes de soins. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (*Immune checkpoint inhibitors*, ICI) deviennent progressivement la norme de soins pour de nombreux types de cancer. Les points de contrôle immunitaire tels que les Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) et Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) agissent comme des freins à la surface des lymphocytes T bloquant la suractivation de ces derniers. Ces inhibiteurs de l'immunité sont malheureusement

détournés par le cancer afin d'échapper à la surveillance immunitaire antitumorale.<sup>1,2</sup>

Depuis le début des années 2010, une façon efficace pour le blocage de ces axes a été obtenue par l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre CTLA-4 ou PD-1. Plus tard, une nouvelle série d'anticorps a également été développée contre le ligand PD-L1 (programmed death-ligand 1), qui se trouve principalement à la surface des cellules tumorales. Actuellement, une série d'anticorps monoclonaux est approuvée pour des multiples indications oncologiques: PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (atézolizumab, avélumab, durvalumab) et CTLA-4 (ipilimumab). De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours ce qui permettrait potentiellement d'élargir encore la liste d'indications. En apportant un nouvel espoir aux patients, les ICI produisent également des nouvelles toxicités autoimmunes à gérer. Ces événements indésirables (EI) immunomédiés varient en fréquence et en chronologie d'apparition en fonction de l'immunothérapie utilisée (avec ou sans combinaison) et pourraient impliquer théoriquement n'importe quel organe ou tissu.<sup>3</sup>

### ANTICORPS ANTI-CTLA-4

Les EI immunomédiés les plus fréquemment rapportés avec l'ipilimumab, avec une incidence > 20%, sont les suivants: éruption cutanée, prurit, frissons, fièvre, léthargie, diarrhée et colite. L'hépatite et les endocrinopathies, telles que l'hypophysite, la thyroïdite et l'insuffisance surrénalienne, sont moins fréquentes, avec une incidence entre 3 et 20%. Des toxicités rares (< 2%) ont été également rapportées, comprenant l'épisclérite/uvéïte, la pancréatite, la néphrite, les neuropathies, la ganglionopathie autonome autoimmune, le syndrome de Guillain-Barré (SGB), la myasthénie grave, la sarcoïdose, la thrombocytopénie autoimmune, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson.<sup>3,4</sup>

Les EI immunomédiés commencent généralement dans les 8 à 12 premières semaines de traitement, les diarrhées étant les plus courantes (27 à 31%) et les éruptions cutanées les premières à se développer. L'hépatotoxicité survient généralement plus rapidement que la toxicité endocrinienne (4 à 9 semaines par rapport à 7-10 semaines, respectivement). Les symptômes peuvent être non spécifiques et comprennent des maux de tête, de la fatigue, des anomalies du champ visuel, des perturbations électrolytiques et des changements de comportement. Les EI immunomédiés neurologiques apparaissent généralement tardivement, dans les 13 à 16 semaines suivant le début du traitement.<sup>3,5</sup>

<sup>a</sup> Service immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne

D'une manière générale, les EI immunomédiés surviennent chez environ 60% des patients traités par l'ipilimumab, dont 10 à 15% sont de haut grade (grade 3-4, selon National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE, v4). Ils semblent être dépendants de la dose, car aucun EI de grade 3-4 n'a été observé à une dose de 0,3 mg/kg d'ipilimumab, alors que ces toxicités augmentent à 30% à une dose de 10 mg/kg. La plupart du temps, plus le traitement est long, plus la toxicité est fréquente. Certaines données suggèrent une association potentielle entre les EI et le bénéfice clinique, mais ce n'est pas encore tout à fait clair.<sup>6</sup>

## ANTICORPS ANTI-PD/PD-L1

Comparativement aux inhibiteurs de CTLA-4, les EI immunomédiés liés aux anti-PD-1 sont moins fréquents et présentent un spectre différent d'atteinte d'organes. Bien que généralement moins sévères, 10% des patients présentent un EI de haut grade. Les EI rapportés avec une incidence de 5 à 20% comportent: fatigue, maux de tête, arthralgie, fièvre, frissons, léthargie, éruption cutanée, prurit, vitiligo, diarrhée/colite, hépatite, pancréatite, réactions liées à la perfusion et endocrinopathies. Des toxicités moins fréquentes, mais graves, telles que la pneumopathie, ont été rapportées. Les données récentes ont montré que la plupart des EI surviennent dans les 24 premières semaines (6 mois). En général, les toxicités dues aux agents bloquants PD-1/PD-L1 peuvent prendre plus de temps à se résoudre que celles liées à l'ipilimumab.<sup>7-9</sup>

Le délai médian d'apparition était de cinq semaines pour la toxicité cutanée, alors que celui de la toxicité néphrologique était de 15 semaines. En outre, le délai médian entre l'initiation du traitement et la pneumopathie était de 2,6 mois.<sup>7-9</sup>

Bien qu'il semble que le profil de toxicité des inhibiteurs de PD-L1 et de PD-1 soit très similaire, une méta-analyse par Khunger et coll., incluant 19 essais cliniques portant sur la toxicité pulmonaire des anti-PD-1/anti-PD-L1, a révélé une incidence significativement plus élevée de pneumopathies chez les patients traités par des anti-PD-1 par rapport à ceux traités par des anti-PD-L1 (4,9 vs 1,9%;  $p < 0,001$ ). De même, la gravité semble plus élevée dans le groupe avec un anti-PD1.<sup>10,11</sup>

## COMBINAISON ANTI-PD1 ET ANTI-CTLA-4

Dans le groupe combiné, le taux global d'EI immunomédiés était autour de 90%, ainsi que l'incidence de toxicités de haut grade était autour de 54 versus 24% dans le groupe ipilimumab seul. La colite était l'EI de haut grade le plus souvent associé au traitement de combinaison (17%). Les EI les plus fréquents dans le groupe recevant l'association ont été la diarrhée (44,1%), la fatigue (35,1%) et le prurit (33,2%).<sup>12-14</sup>

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES EI IMMUNOMÉDIÉS

A l'heure actuelle, plusieurs recommandations avec des algorithmes de prise en charge ont été publiées, notamment par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO),<sup>5</sup> the National

Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>15</sup> et la Société pour l'immunothérapie du cancer (SITC).<sup>16</sup> D'une façon générale, ces EI sont managés selon leur grade de sévérité et étape par étape. Une sévérité de grade 3-4 nécessite l'interruption de l'immunothérapie et l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, très souvent des stéroïdes à forte dose. En deuxième ligne, les recommandations actuelles préconisent l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine (CNI), le mycophénolate mofétil (MMF) ou une thérapie anti-TNF $\alpha$  (par exemple, l'infliximab). L'utilisation des immunoglobulines est aussi assez fréquente dans certaines indications neurologiques, par exemple, le SGB et les polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques (PDIC).

## CONCLUSION

Le développement de l'immunothérapie du cancer est l'une des percées médicales majeures. Non seulement, nous ne sommes qu'au début d'une ère nouvelle, mais aussi en pleine phase d'apprentissage pour mieux gérer et traiter toutes ses complications autoimmunes de plus en plus pléomorphes.<sup>17</sup>

Bien que des traits de convergence entre les EI immunomédiés et les maladies autoimmunes classiques semblent exister dans certaines manifestations, notamment digestives (par exemple, colites induites versus maladie de Crohn), des différences importantes doivent être aussi soulignées également concernant l'hépatite, les myosites, les manifestations neurologiques (par exemple, SGB et myasthénie grave). De ce fait, la nature différente des EI immunomédiés en termes de phénotype, de réponse au traitement et de mécanismes physiopathologiques empêche également de transposer entièrement les connaissances thérapeutiques issues des maladies autoimmunes classiques vers les EI immunomédiés

**Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les effets indésirables (EI) des anticorps anti-PD-1/PD-L1 sont moins fréquents et moins sévères que ceux des anti-CTLA-4
- De plus en plus de EI de présentations pléomorphes
- Diarrhées, dyspnées et céphalées doivent être considérées comme «nouvelle» urgence oncologique chez les patients sous immunothérapie
- Un EI sévère de haut grade 3-4 nécessite l'interruption de l'immunothérapie et l'introduction d'un traitement immunosuppresseur

- 1 \*Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71.
- 2 \*Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell* 2017;170:1120-33.
- 3 \*\*Martins F, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities: personalized treatment algorithms beyond corticosteroids. *Lancet Oncol In Press* 2018.
- 4 \*\*Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
- 5 \*\*Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-42.
- 6 Lutzky JW, Hamid O, Lebbe C, et al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27:9034.
- 7 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
- 8 Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785-92.
- 9 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
- 10 Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1607-16.
- 11 Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest* 2017;152:271-81.
- 12 Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
- 13 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
- 14 Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:1270-1.
- 15 \*\*Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.
- 16 \*\*Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
- 17 Ghosn J, Vicino A, Michielin O, et al. A severe case of neuro-Sjogren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer* 2018;6:110.

\*à lire

\*\*à lire absolument