

Avertissement : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 23 octobre 2018
Hôpital cantonal de Genève

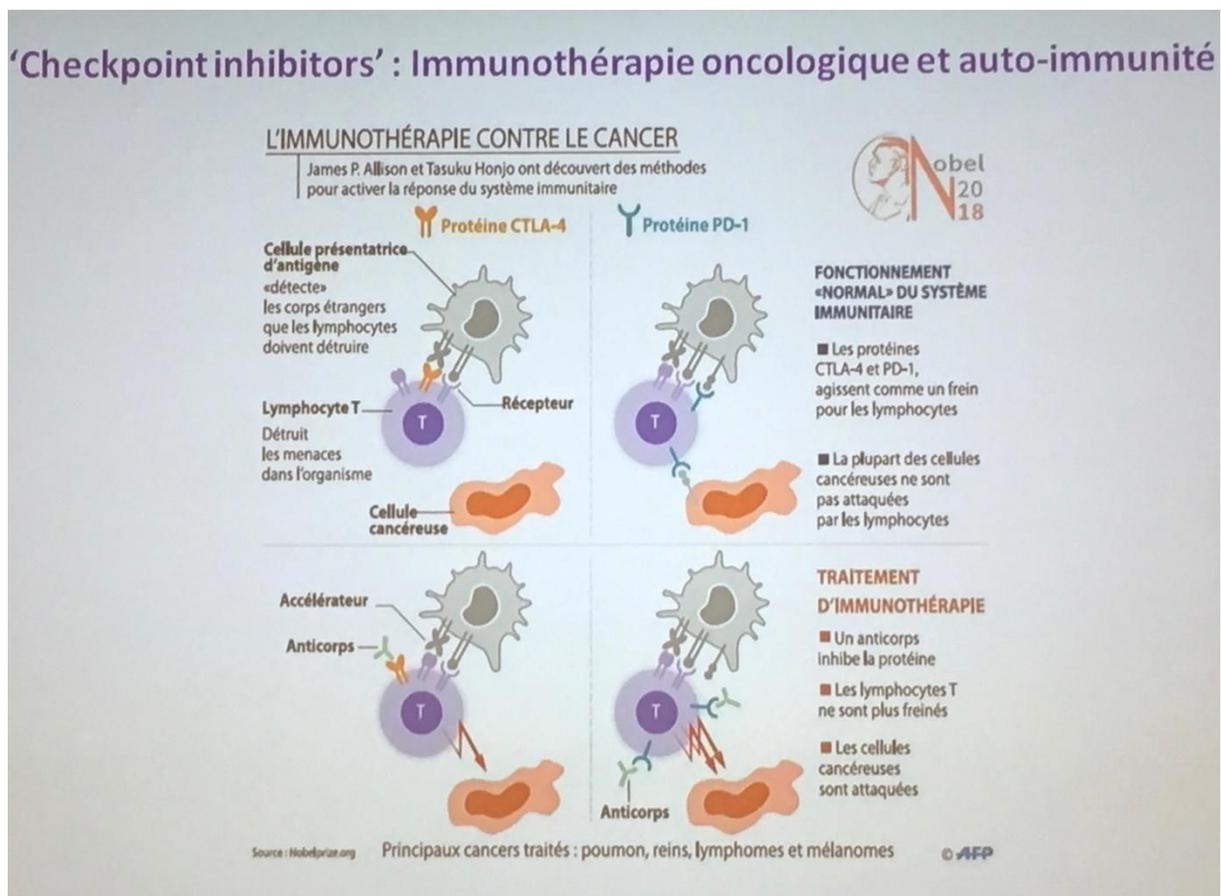
« Checkpoint inhibitors » immunothérapie oncologique et auto immunité

Prof. J. Seebach, Dre C. Py

Dans le face à face immunologique il y a la cellule présentatrice d'antigène (CPA= cellules dendritique ou macrophage), le lymphocyte T (LT), et la cellule cancéreuse (CC)...

Entre CPA et LT, les protéines CTL-4 et PD-1 agissent comme un frein...elles empêchent le LT d'attaquer la CC.

Lorsqu'un anticorps dirigé contre les protéines CTL-4 et/ou PD-1 est présent, les LT ne sont plus freinés, et les CC sont attaquées...



Trop d'immunité c'est des greffes rejetées, des allergies, des réactions auto-immune...

Pas assez d'immunité c'est des infections, des tumeurs, etc...

Parfois ça se chevauche, il y a simultanément autoimmunité, tumeurs, paranéoplasie, immunosuppression et déficience immunitaire...on appelle ça une dysimmunité...c'est ce qui peut arriver lors d'une inflammation chronique, de maladie infectieuse, lors d'administration de certains agents thérapeutiques, de certains facteurs environnementaux ou certaines constellations génétiques.

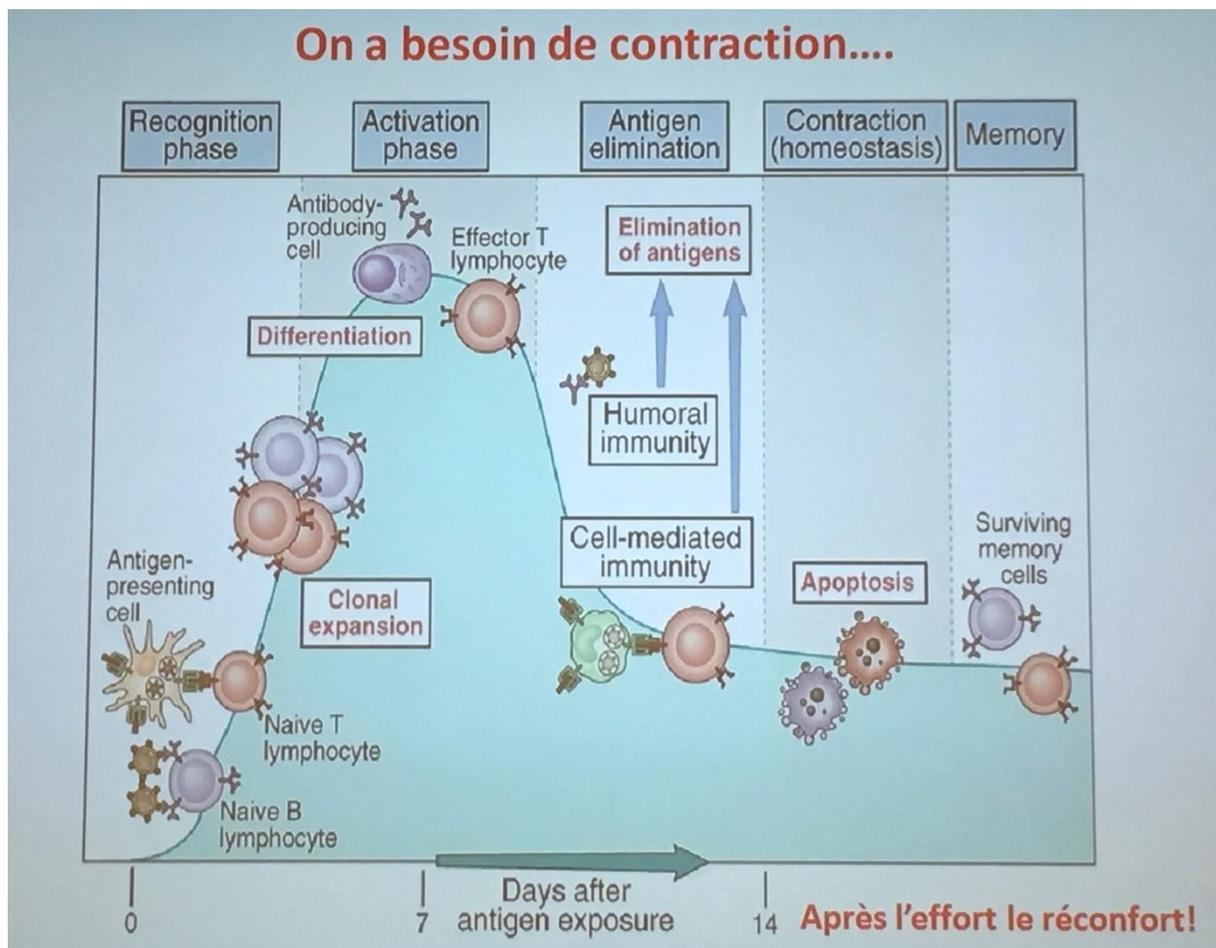
Exemples...

Production d'auto-anticorps lors de thymome et de myasthénie grave ...

Reconnaissance de néo-antigènes lors de myosites

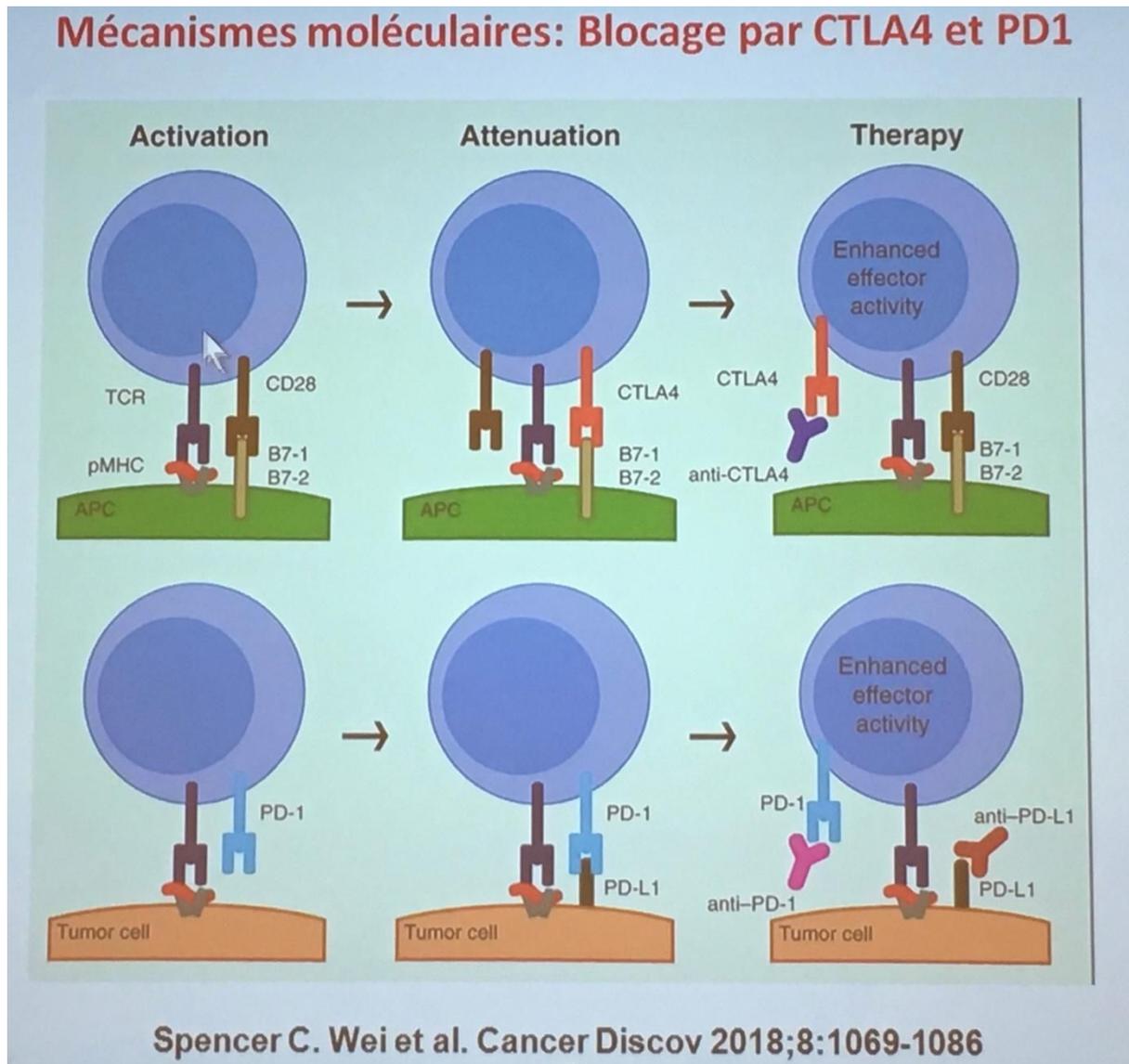
Perte de tolérance...Dysfonction des LT déclenchant l'autoimmunité préexistante ou de novo lors d'immunothérapie.

Après s'être débarrassé de l'antigène avec succès, le système immunitaire doit se remettre au repos, c'est ce que l'on appelle la « contraction »...le repos du guerrier...



C'est à Honjo Tasuku et à James Patrick Allison, prix Nobel e 2018, que nous devons l'identification des mécanismes moléculaires régulant l'atténuation de l'activation des LT...

Il s'agit essentiellement de l'interaction entre la protéine PD-L1/2 de la CPA et les protéines PD1 et CTLA4 sur le LT, pouvant chacune être inactivée par des anticorps spécifiques....des « **checkpoint-blocking antibodies** ».



Vous trouvez ci-dessous la liste des différents Ac approuvés par la FDA avec leur indication thérapeutique...

Table 1. Immune Checkpoint–Blocking Antibodies Approved by the Food and Drug Administration.*

| Drug | Target | Indication |
|---------------|--------|--|
| Ipilimumab | CTLA-4 | Melanoma |
| Nivolumab | PD-1 | Melanoma, non–small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin’s lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency |
| Pembrolizumab | PD-1 | Melanoma, non–small-cell lung cancer, classic Hodgkin’s lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency |
| Atezolizumab | PD-L1 | Non–small-cell lung cancer, urothelial carcinoma |
| Avelumab | PD-L1 | Merkel-cell carcinoma, urothelial carcinoma |
| Durvalumab | PD-L1 | Urothelial carcinoma |

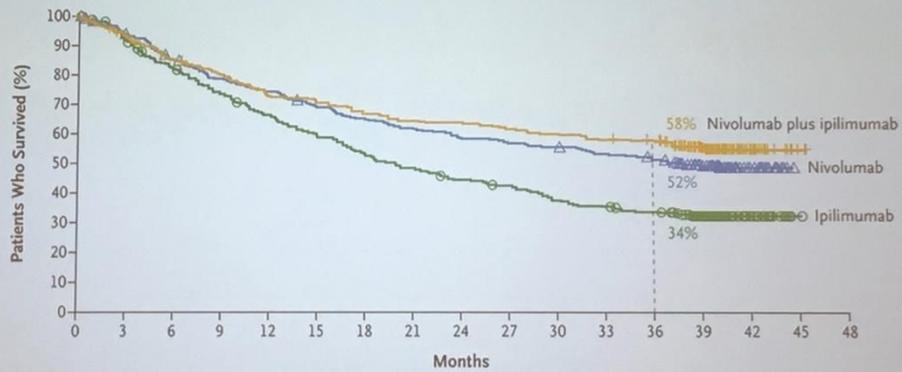
* CTLA-4 denotes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, PD-1 programmed cell death 1, and PD-L1 programmed cell death ligand 1.

L’Ipilimumab et le Nivolumab, donnés séparément, voire même ensemble, se sont montrés très efficaces dans le mélanome métastatique avec des courbes de survie plus ou moins parallèles à la ligne des abscisses...

Mélanome

anti PD-1 + anti-CTLA4

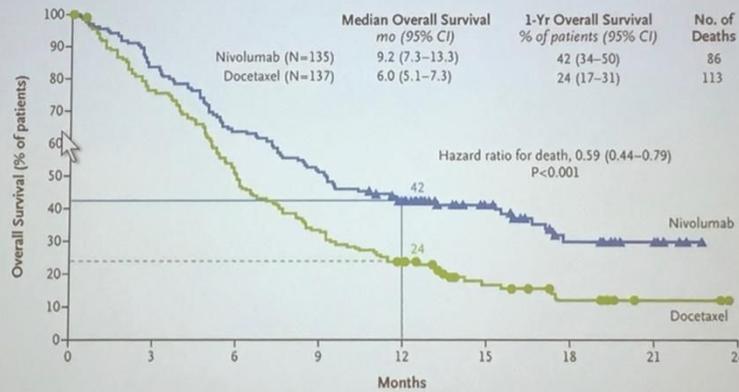
B Overall Survival



Idem pour le cancer pulmonaire métastatique en rechute...

Cancer pulmonaire métastatique en rechute

Nivolumab vs Chimiothérapie



En 1^{ère} ligne, cependant, l'immunothérapie seule est moins bonne que la chimiothérapie, mais la combinaison des 2 semble meilleure que la chimio seule...

Actuellement, les cancers pour lesquels l'immunothérapie est approuvée en Suisse, sont ceux listés en vert et bleu...

Approbation FDA/Suisse (couleur)

Squamous Cell Head & Neck Cancer
 1L/2L nivolumab after platinum chemotherapy
 2L pembrolizumab after platinum chemotherapy

Malignant Melanoma
 Adjuvant/1L ipilimumab
 1L nivolumab ± ipilimumab
 Adjuvant nivolumab
 1L pembrolizumab

Merkel Cell Carcinoma
 2L avelumab

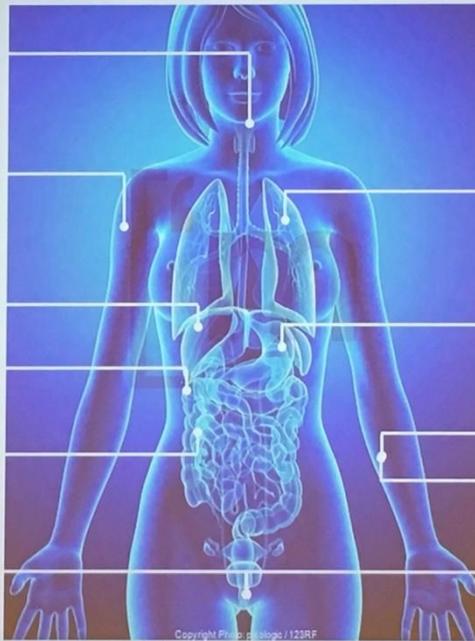
Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
 1L cemiplimab

Hepatocellular Carcinoma
 2L nivolumab after sorafenib

Adv. Renal Cell Carcinoma
 1L nivolumab plus ipilimumab
 2L nivolumab after anti-angiogenic therapy

MSI-H or dMMR Cancers
 2L nivolumab in CRC
 2L nivolumab plus ipilimumab in CRC
 2L pembrolizumab in any MSI-H/dMMR cancer

Cervical Cancer
 2L pembrolizumab CPS≥1



Small Cell Lung Cancer

3L nivolumab

Non-Small Cell Lung Cancer

1L pembrolizumab TPS≥50%
 1L pembrolizumab + pemetrexed/carboplatin
 in non-squamous NSCLC

2L pembrolizumab TPS≥1%

2L nivolumab

2L atezolizumab NSCLC

Maintenance durvalumab after chemoradiation

Gastric & GEJ Carcinoma

3L pembrolizumab after fluoropyrimidine- and
 platinum-chemotherapy +/- HER2 therapy & CPS≥

Classical Hodgkin Lymphoma

4L pembrolizumab

3L nivolumab after auto-HSCT and BV

4L nivolumab and after auto-HSCT

PMBCL

3L pembrolizumab

Locally Adv. or Met. Urothelial Cancer

1L/2L nivolumab after platinum chemotherapy

1L/2L pembrolizumab

1L/2L atezolizumab after platinum chemotherapy

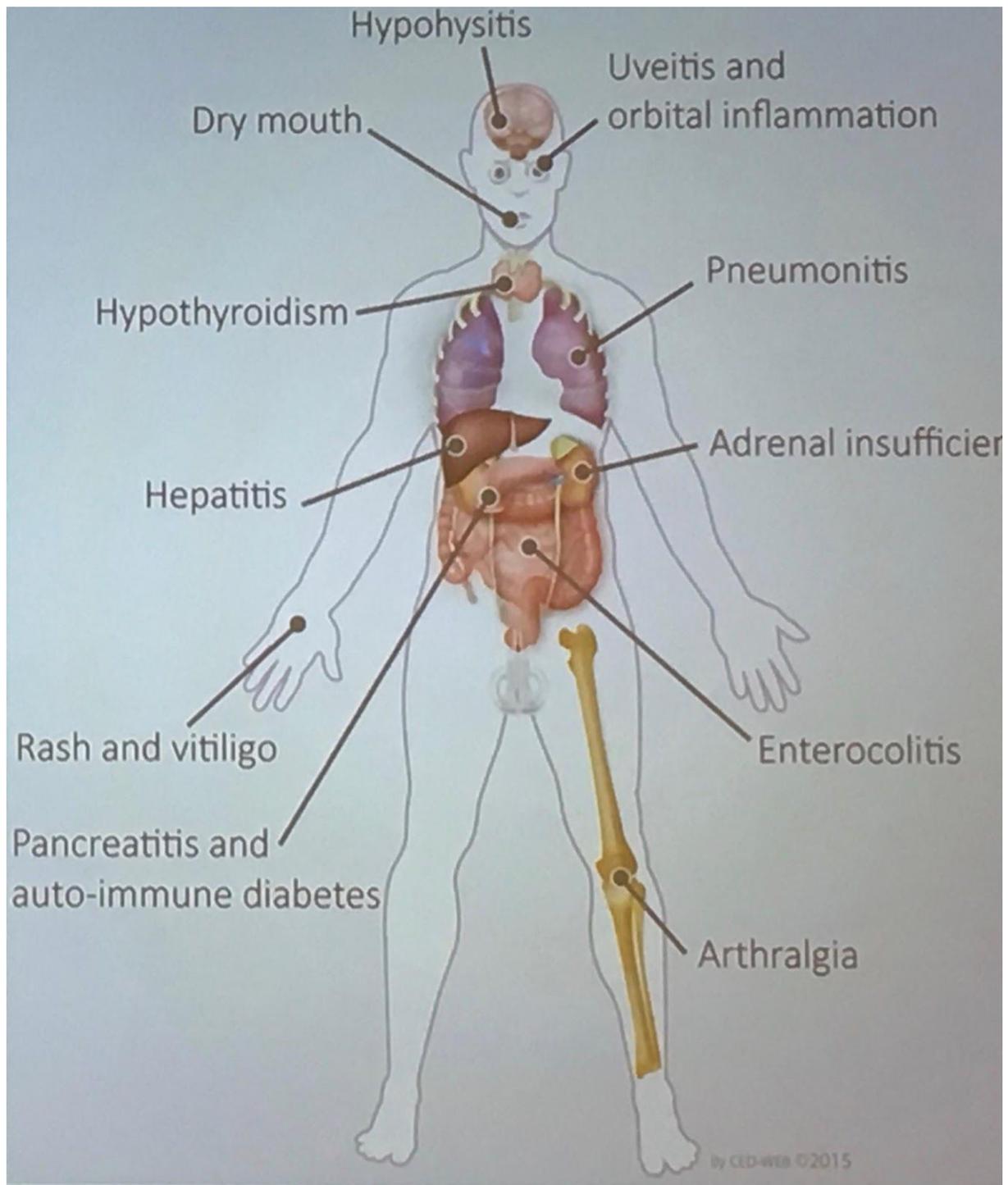
1L/2L avelumab after platinum chemotherapy

1L/2L durvalumab after platinum chemotherapy

Updated on 08 Oct 2018

Actuellement en Oncologie aux HUGs sont administrés 44% de chimiothérapies pour 24% d'immunothérapies (check-point inhibitor), 13% d'hormonothérapie, 13% d'antiHer2, 4% de TKI (inhib. de la tyrosine kinase).

Le problème c'est les effets secondaires...dont les plus fréquents sont : diarrhées, fatigue, nausée, prurit, rash cutané...pouvant être légers ou moyens (grade 1 et 2) mais aussi de grade 3 ou 4 , c'à d. nécessitant une hospitalisation ou mettant le pronostic vital en jeu...



Contrairement aux chimiothérapies où la toxicité apparaît dans les 1ères heures, sous forme de nausées, et après quelques semaines, avec les complications hématologiques et infectieuses, avec les immunothérapies c'est après 4 semaines pour les anti CTLA-4 et après 6-8 semaines pour les anti PDL-1 que la toxicité apparaît...pour l'atteinte rénale ça peut aller jusqu'à 3-4 mois après le début du traitement...

Les effets secondaires de grade 3 et 4 nécessitent la suspension du traitement et l'administration de corticoïdes voire d'autres immunosuppresseurs...

Il y a des pneumonites posant le diagnostic différentiel avec une infection, ou un infiltrat tumoral...des myocardites...des hypophysites...etc...nous rappelant que l'on a déclenché une série de phénomènes auto-immuns qui dans le pire des cas peut aboutir à une tempête de cytokines avec défaillance multiple d'organes conduisant les patients aux soins intensifs...(Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412- NEJM 2006 355 : 1018-28).

Est-ce pour autant contre-indiqué d'utiliser les CKI (check point inhibitor) chez les patients présentant une maladie auto-immune ?...apparemment pas absolument...mais le risque de rechute est apparemment élevé...

Intéressant, mais l'effort de vulgarisation est insuffisant...le colloque sur le même sujet le 21.3.2017 par N.Mach et E.Fernandez me semblait beaucoup plus didactique et clair...

A propos de « lâcher les freins » on se souviendra de ce court passage de l'Usage du Monde de Nicolas Bouvier :

« ...c'est dans la première rampe de la descente qu'on entendit péter les freins du camion. (Voilà ce qu'on récolte à y mettre de l'eau). Nous roulions déjà trop fort pour sauter et, sur notre perchoir, le vent de la vitesse nous coupait la figure. Quelques jurons s'élevèrent de la cabine, suivis aussitôt du hurlement du pignon de troisième qui lâchait, puis du claquement sec du frein à main qui en faisait autant. Le mécanicien bloqua le klaxon et bondit à la fenêtre en gueulant pour dégager la piste. Devant nous, deux groupes de Kaoli éclatèrent comme des grenades trop mûres. On traversa à toute allure, sans toucher personne, et le premier tournant fut pris de justesse. Une autre rampe à peu près libre et un second tournant dérobé par la montagne. Le camion accélérât toujours . Je me disais : derrière ce virage, c'est sûrement la plaine...je refuse que ce voyage s'achève ainsi. Ce n'était pas la plaine et, trente mètres devant nous, la route était noire de bétail, de femmes et d'enfants. Tourbillons de haillons, malédictions, carillons de cloches, galops de chameaux affolés, explosion de volaille, chutes, cris couleurs qui se précipitent vers les bas-côtés de la route. Pas assez vite. Le mécanicien nous adressa un geste d'impuissance et disparut de la portière. Persuadés d'y rester on se serra la main en rabattant nos casques pour se protéger le visage, et le chauffeur, avec une adresse prodigieuse emboutit son camion côté montagne. Choc suivi d'un silence où perçaient encore les sanglots d'une fille qui perdait ses nerfs... »
Nicolas Bouvier, L'Usage du Monde, Route de Chiraz, La Découverte/Poche)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch