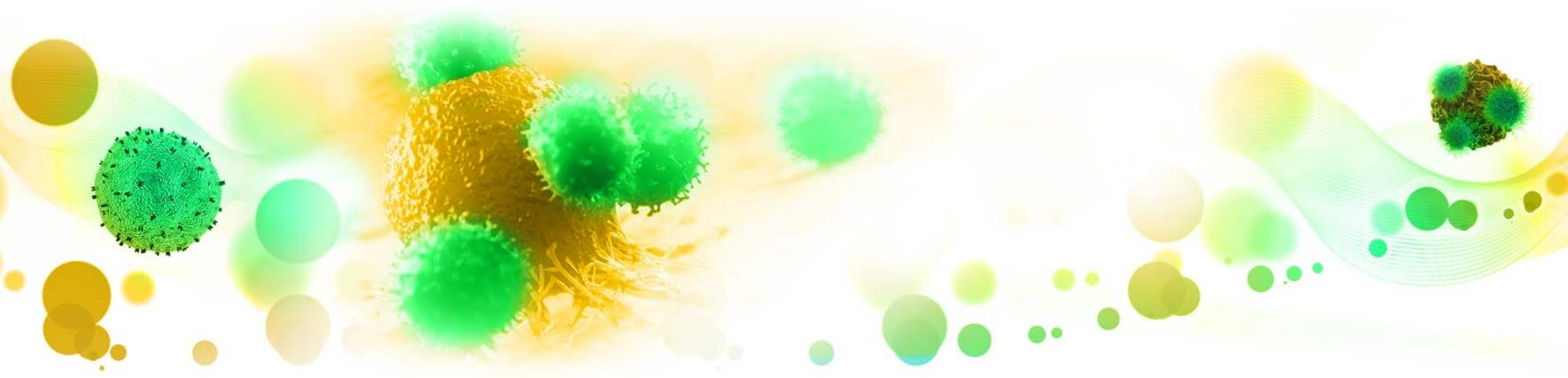
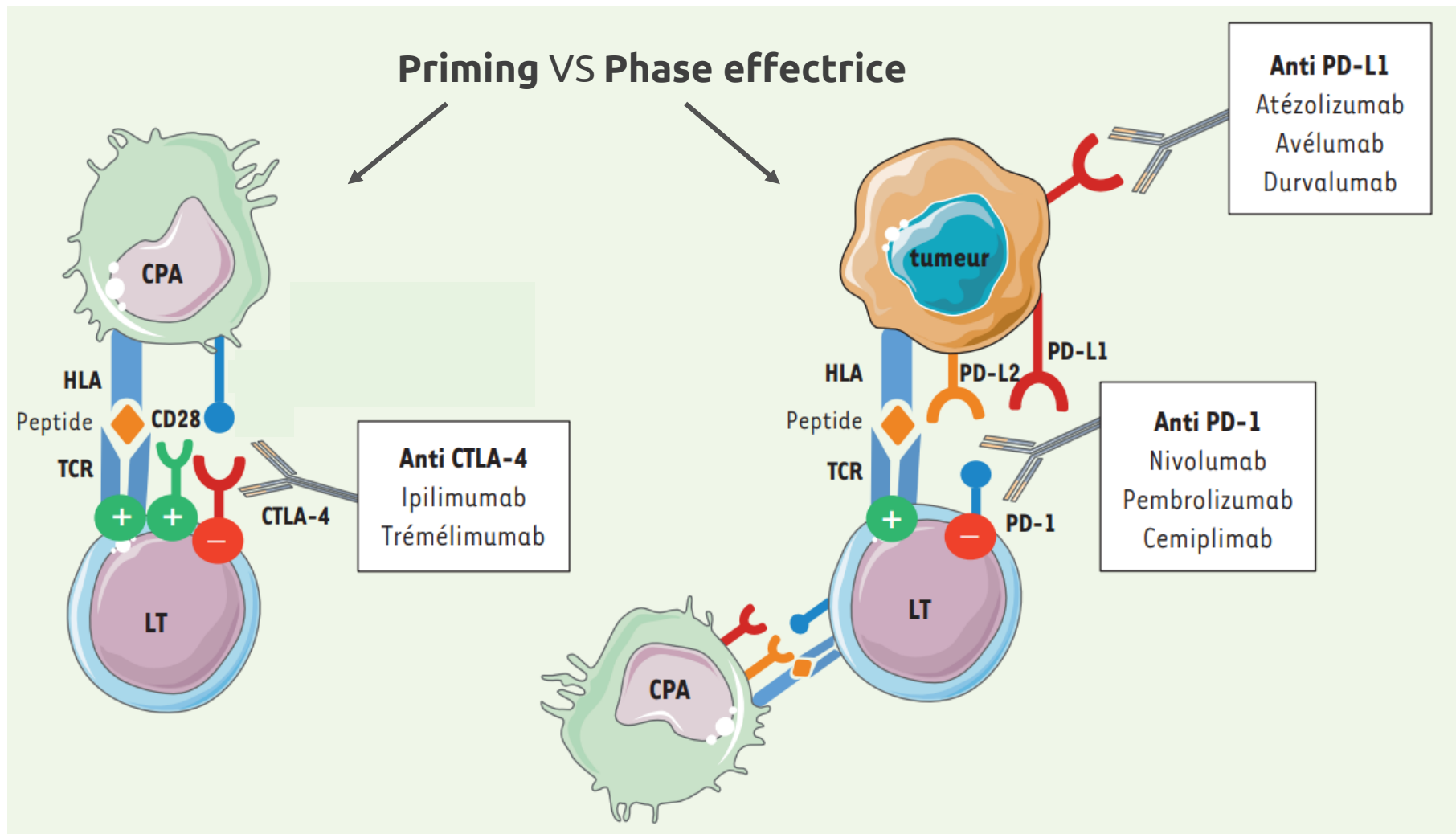


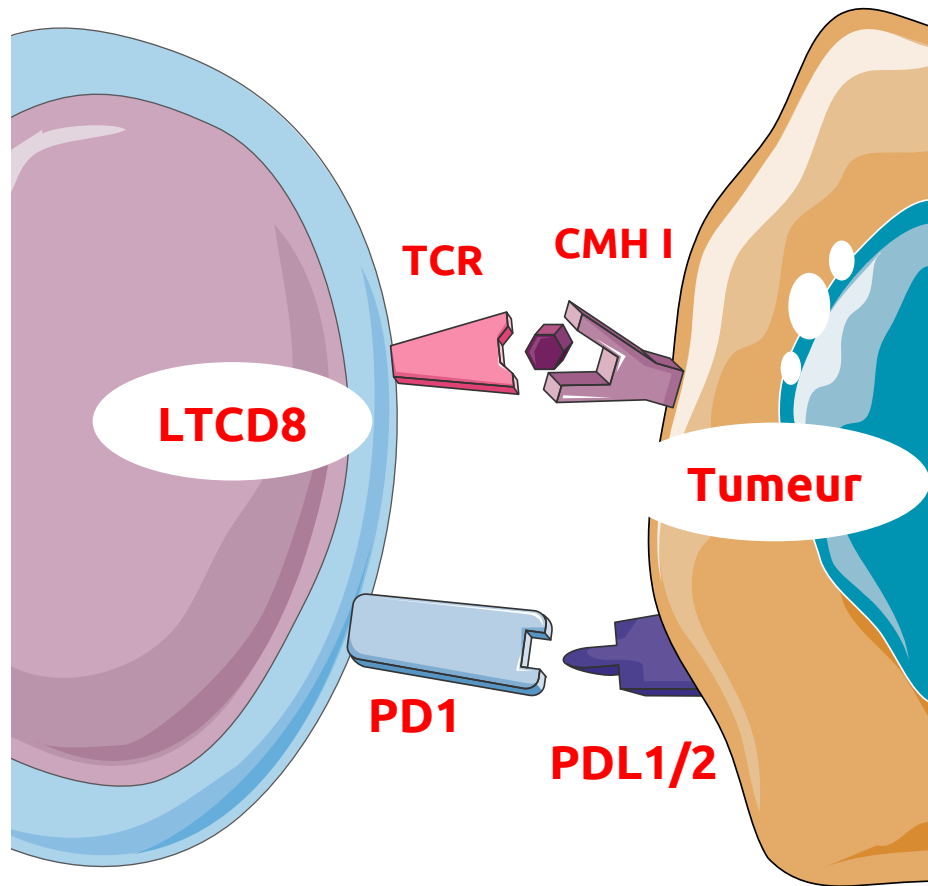
EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNO-MÉDIÉS **« IMMUNE-RELATED ADVERSE-EVENTS – IRAES »**

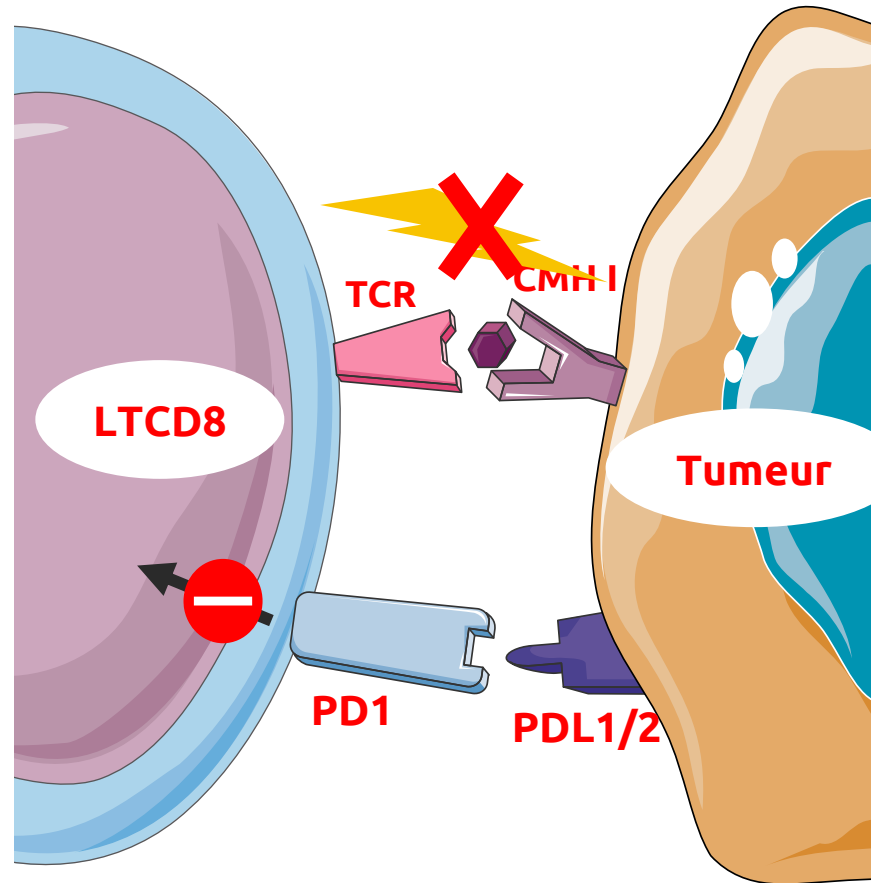
GÉNÉRALITÉS

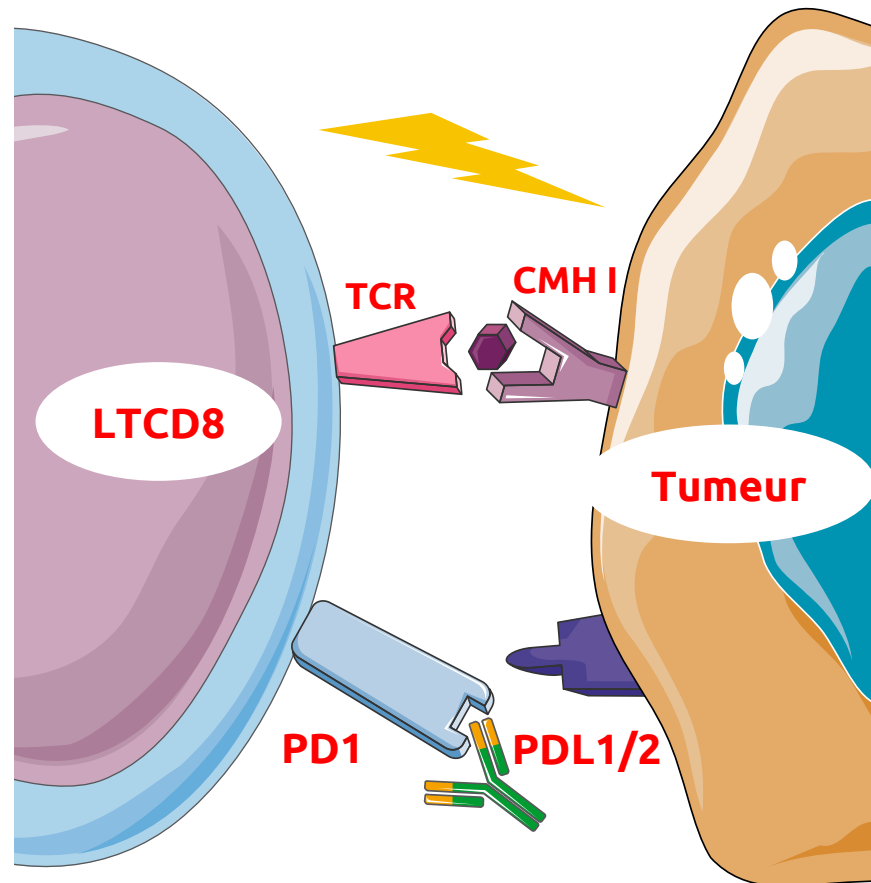


Les inhibiteurs de « checkpoint immunitaires »...



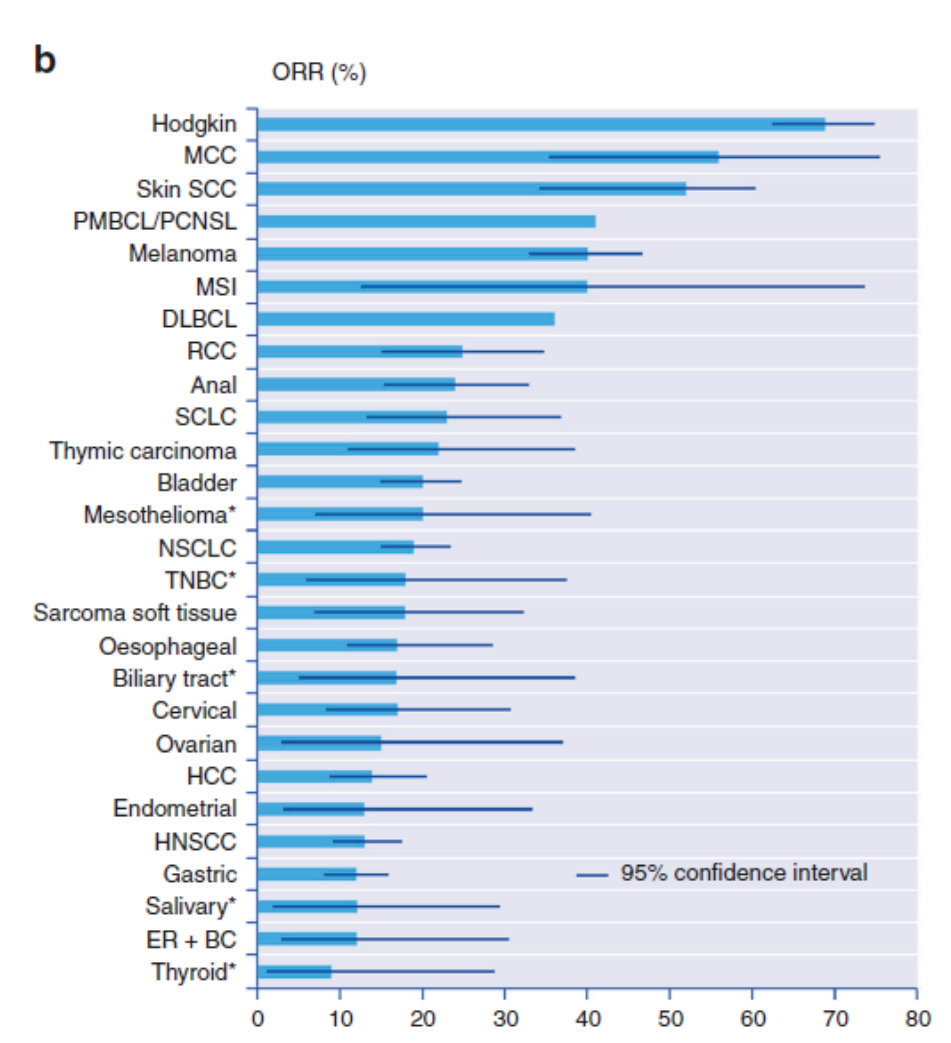






**Nivolumab/pembrolizumab = Ig4
monoclonale humanisée anti-PD1**

Taux de réponse objective par histotypes de cancer sous monothérapie anti-PD-(L)1



Hirsch et al. British Journal of Cancer. 2019

Les immunothérapies actuelles

(anti-PD1/PD-L1, anti-CTLA4)

ne sont pas spécifiques...



Mr. Lymphocyte anti-tumoral

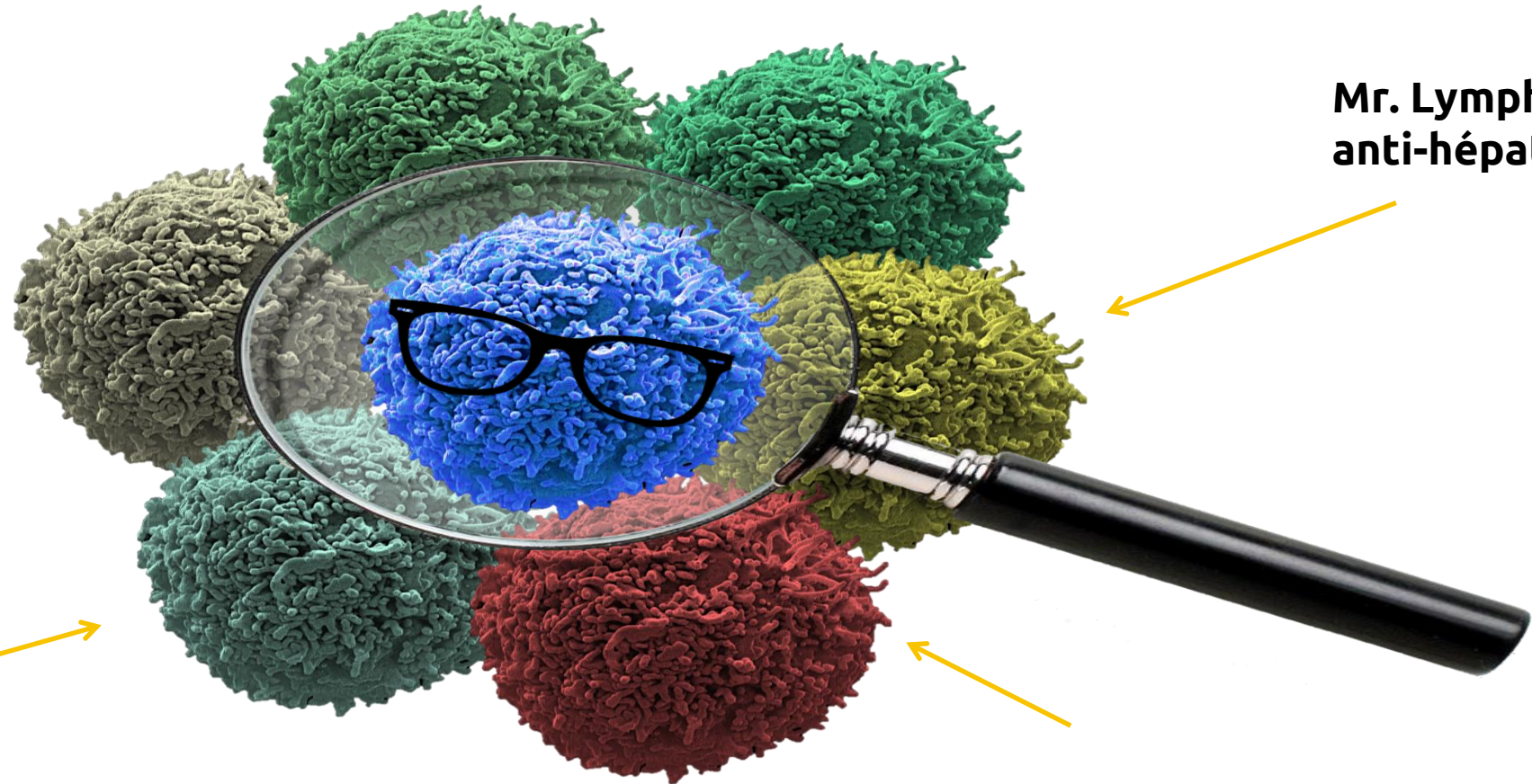
Les immunothérapies actuelles (anti-PD1/PD-L1, anti-CTLA4) ne sont pas spécifiques...

Mr. Lymphocyte
anti-thyroïde

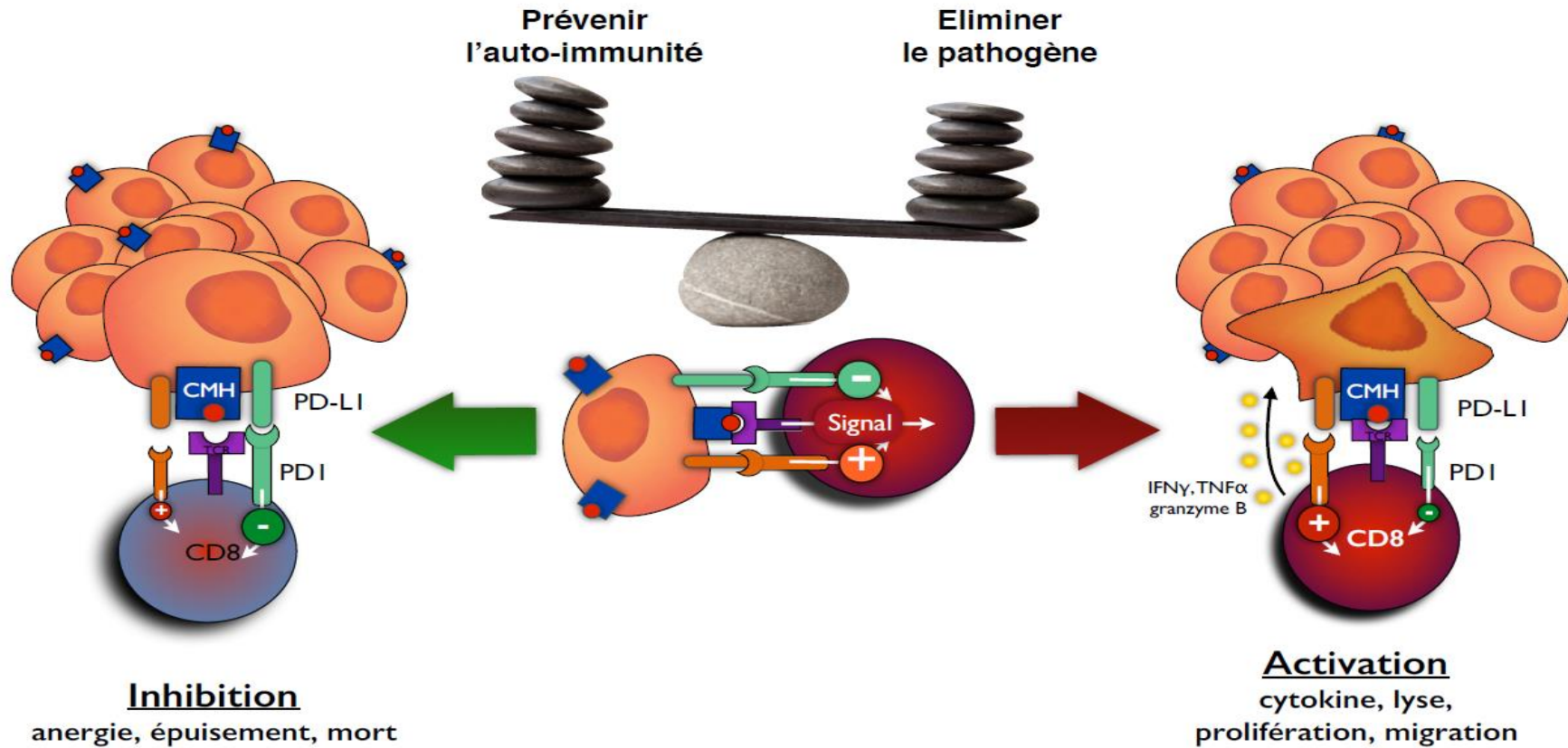
Mr. Lymphocyte
anti-hépatocyte

Mr. Lymphocyte
anti-pneumocyte

Mr. Lymphocyte
anti-cellule musculaire



Les points de contrôle du système immunitaire "immune checkpoints"



Contrôle de l'intensité et de la durée de la réponse immunitaire

Potential factors contributing to susceptibility of checkpoint inhibitor toxicities

Cell

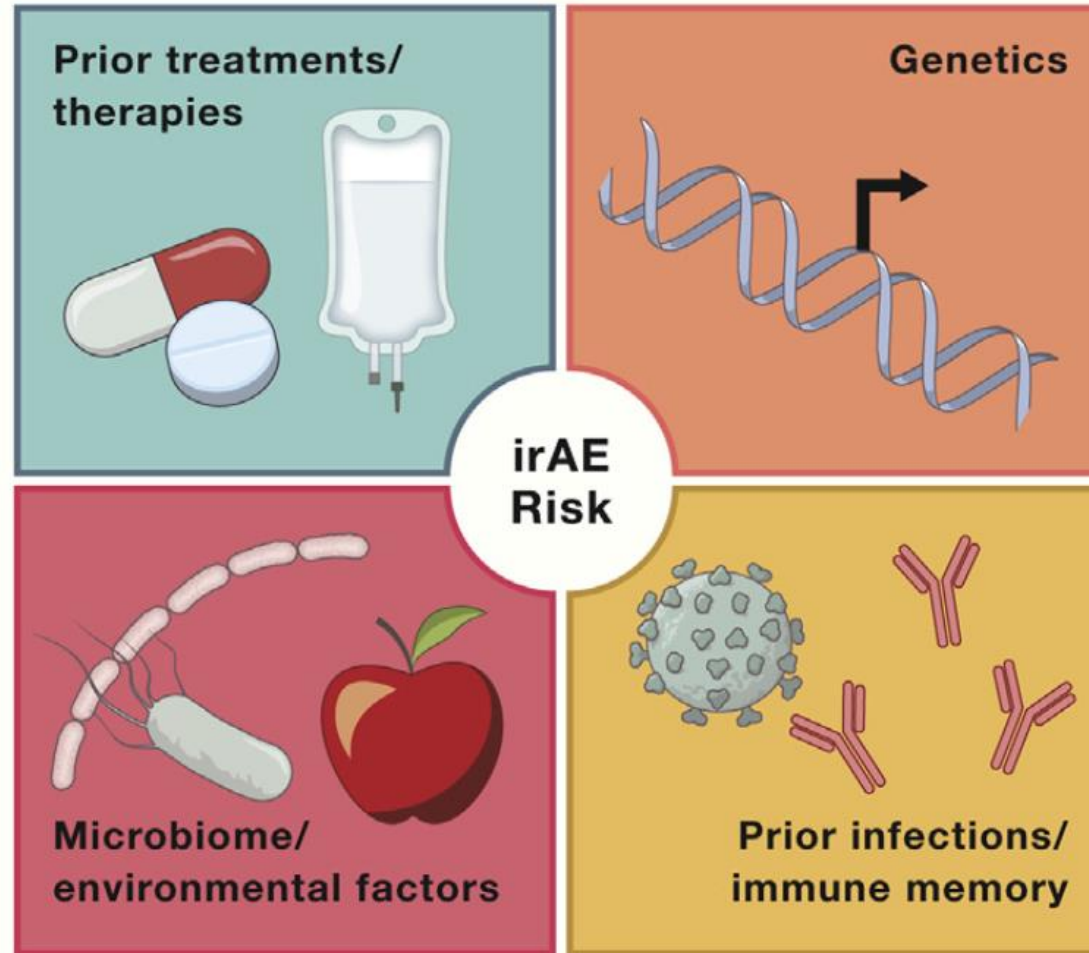
Leading Edge

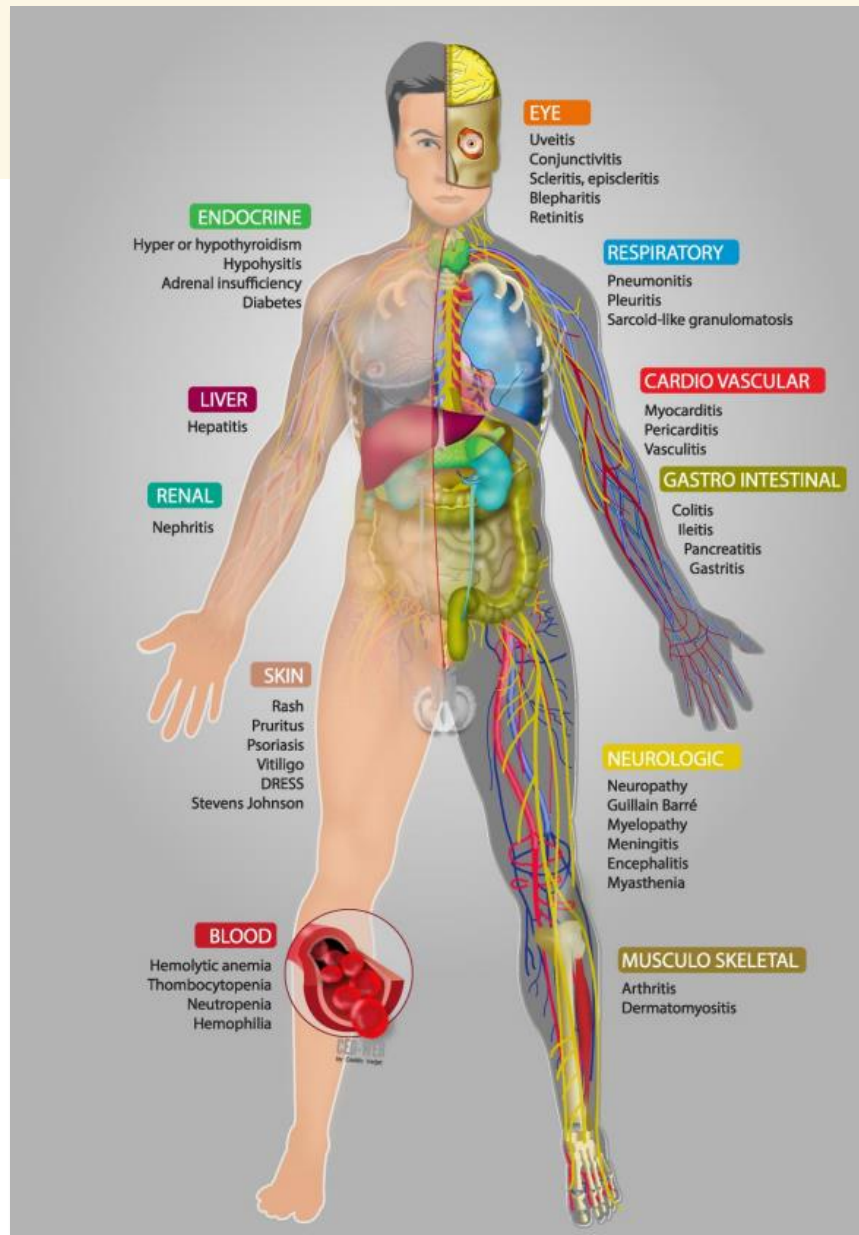
Review

Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy

Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy.

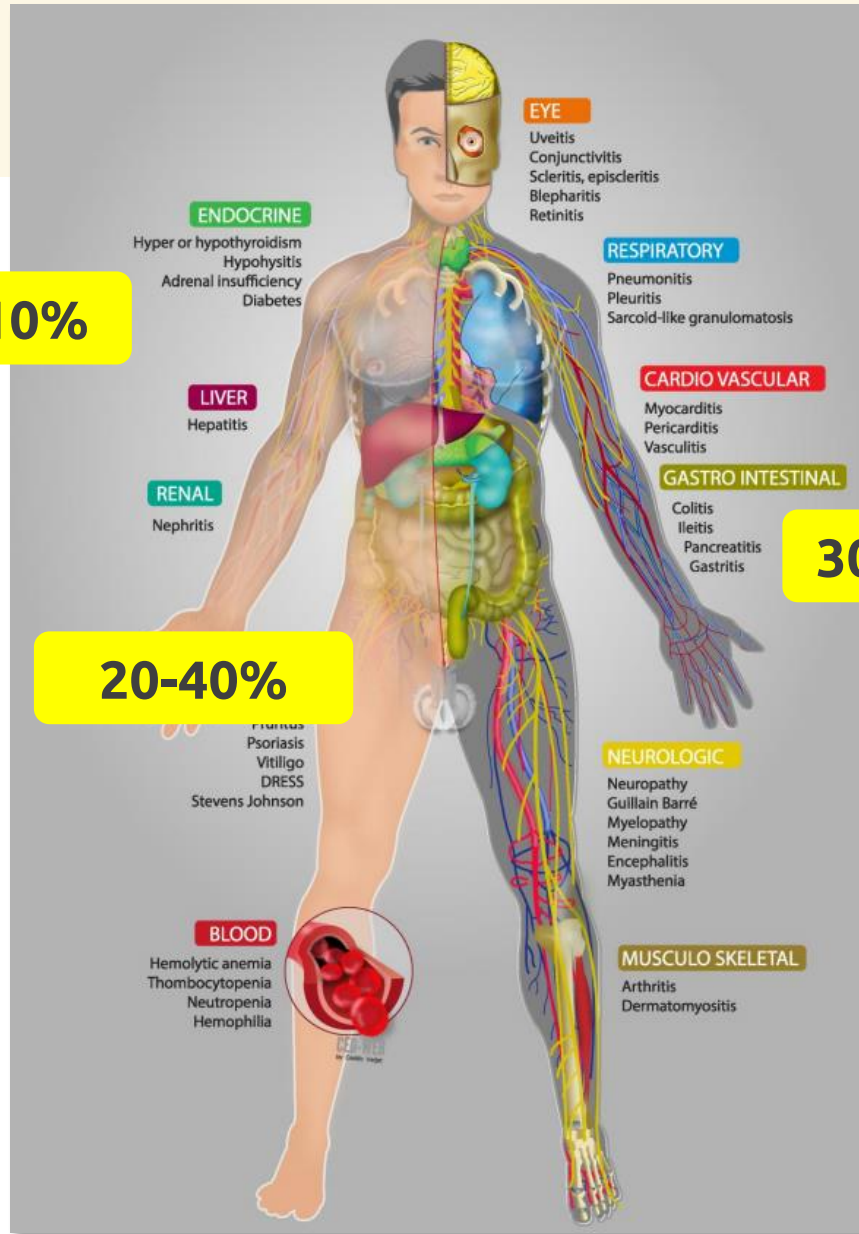
Dougan et al, Cell 2021





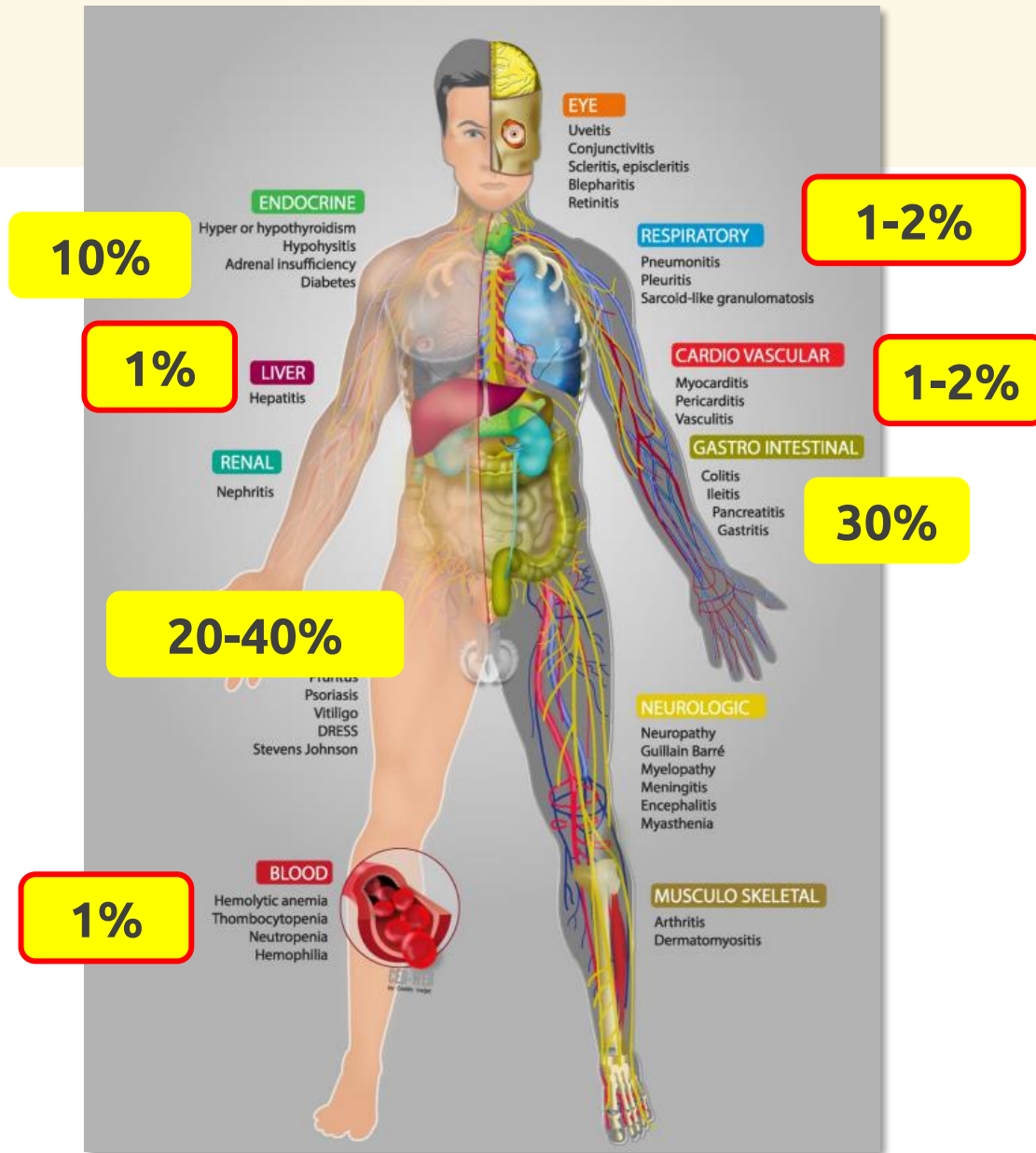
IrAE: “immune-related adverse events”

It's not about the frequency... it's about diversity !



irAE: “immune-related adverse events”

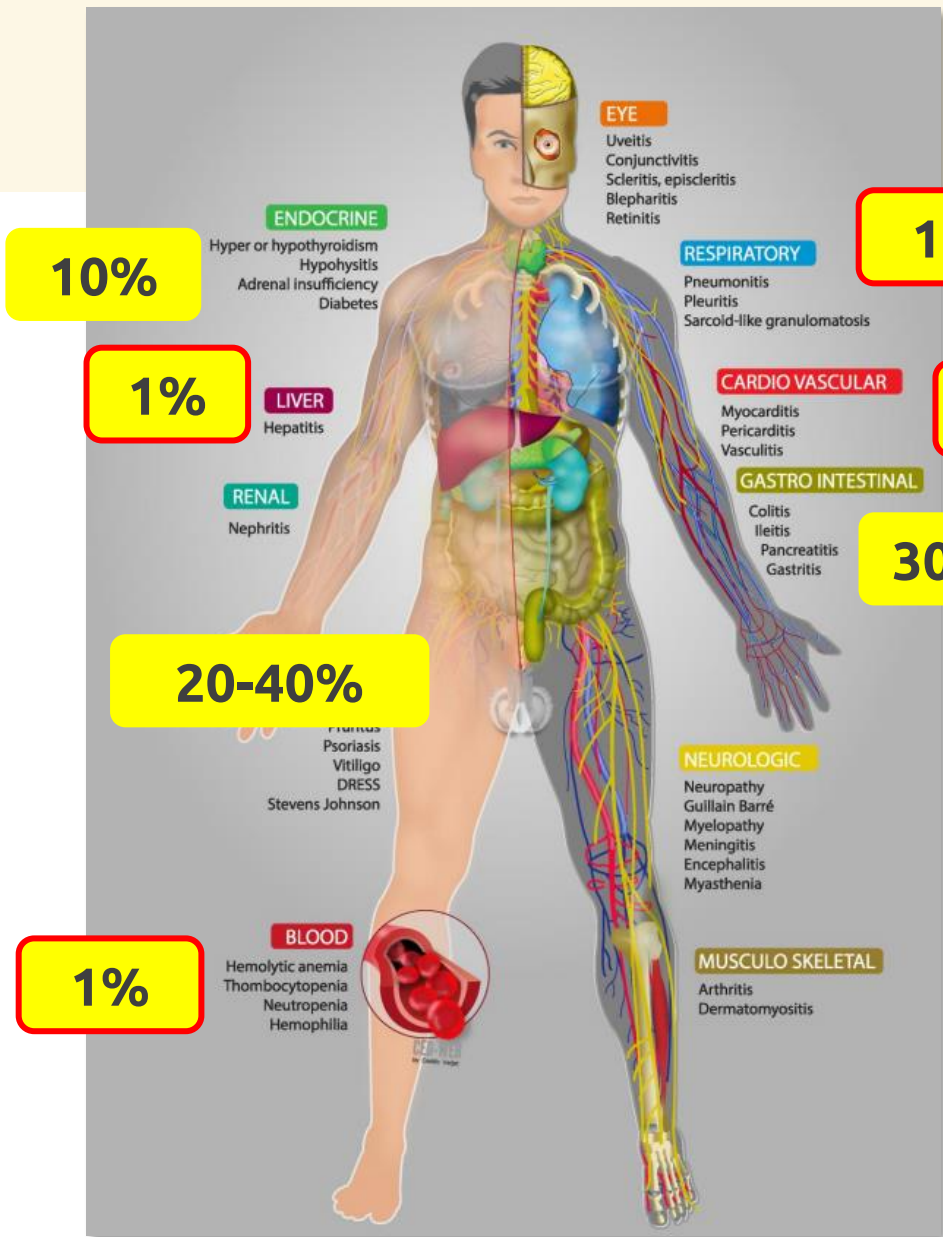
On distingue les irAEs fréquents, rarement fatals...



irAE: "immune-related adverse events"

On distingue les irAEs fréquents, rarement fatals...

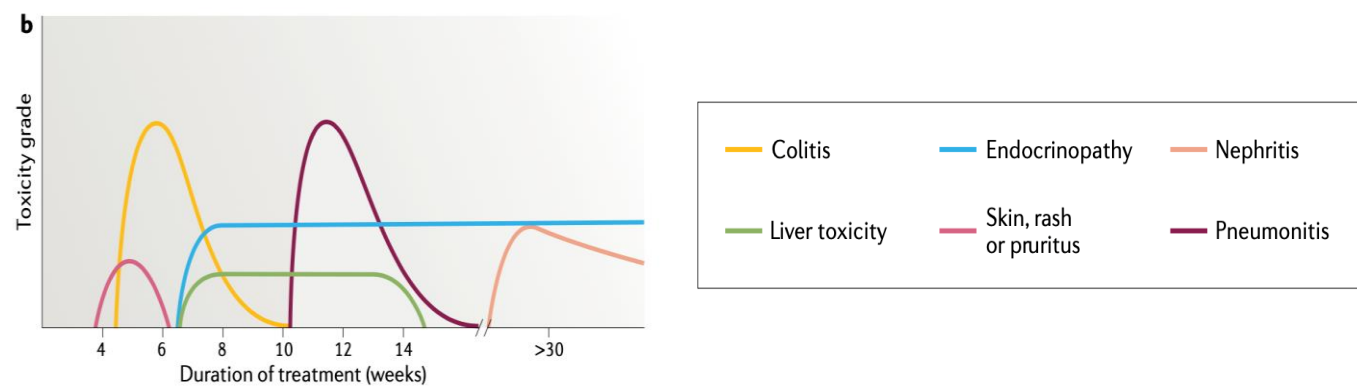
...des irAEs rares mais volontiers sévères



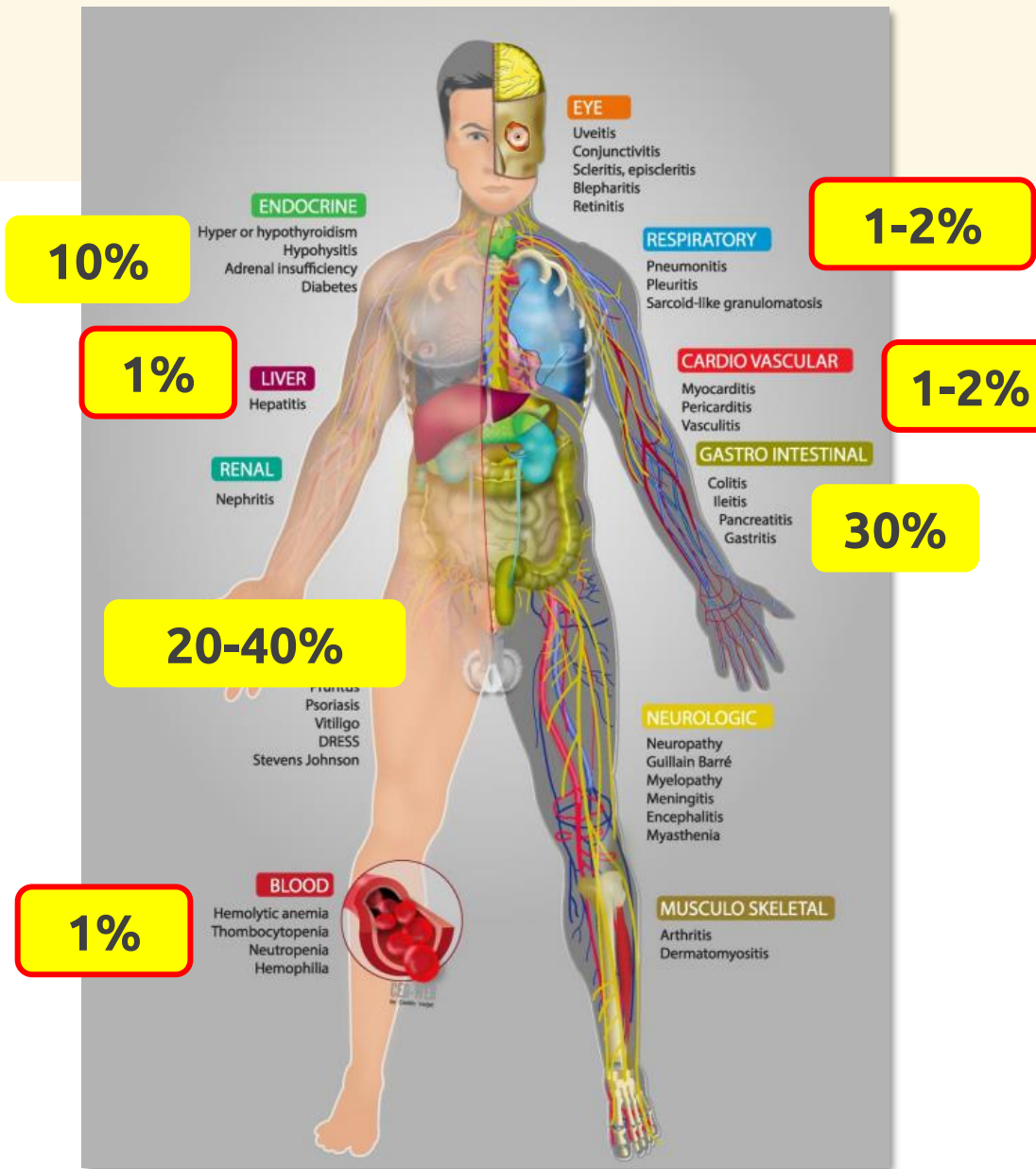
irAE: "immune-related adverse events"

Ils surviennent :

- Classiquement : dans les 3 à 6 mois suivant l'introduction
- En pratique: de "immédiat" à 2 ans



Martins et al. NRCO 2019

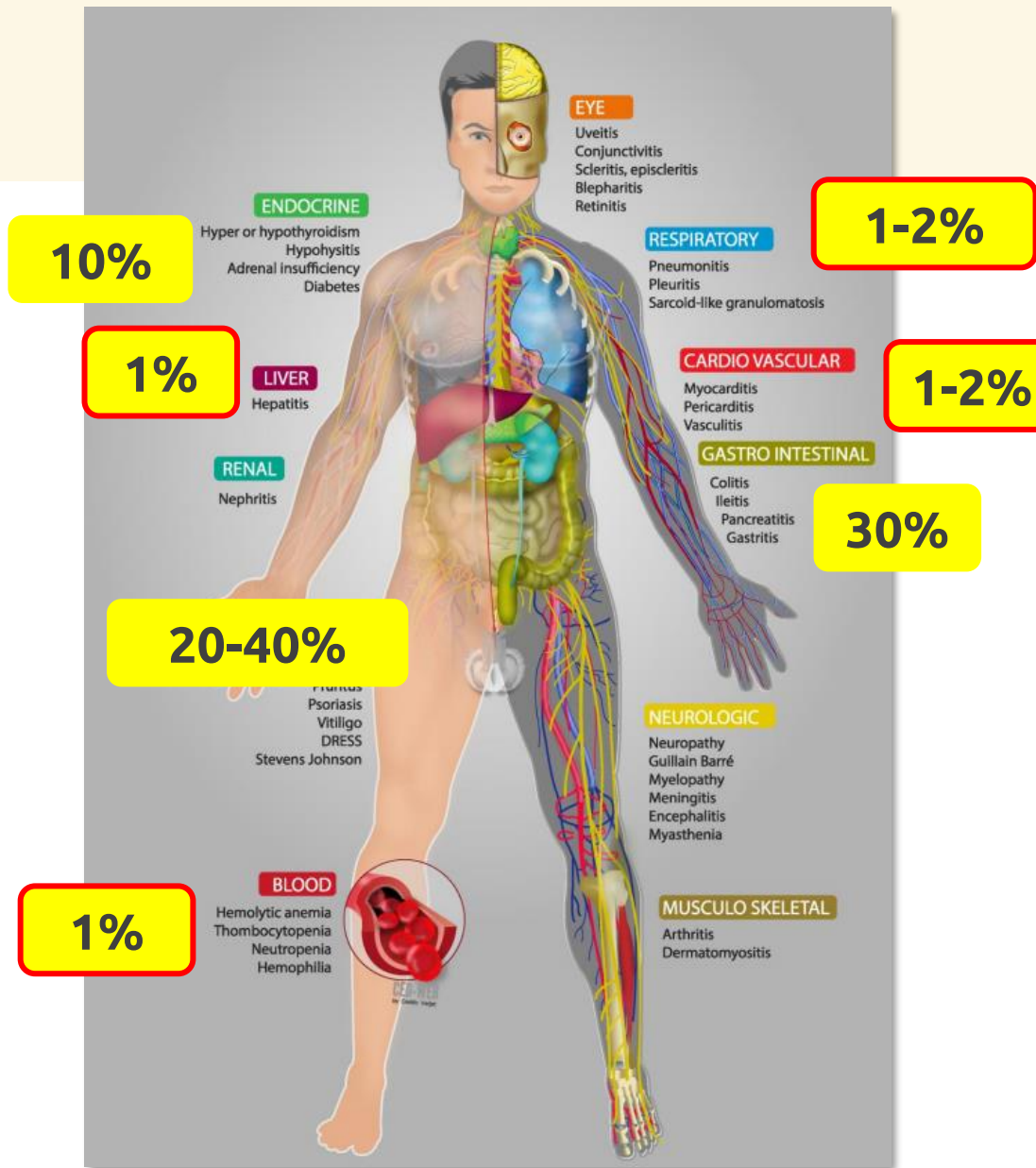


IrAE: "immune-related adverse events"

Ils surviennent :

- Classiquement : dans les 3 à 6 mois suivant l'introduction
- En pratique: de "immédiat" à 2 ans

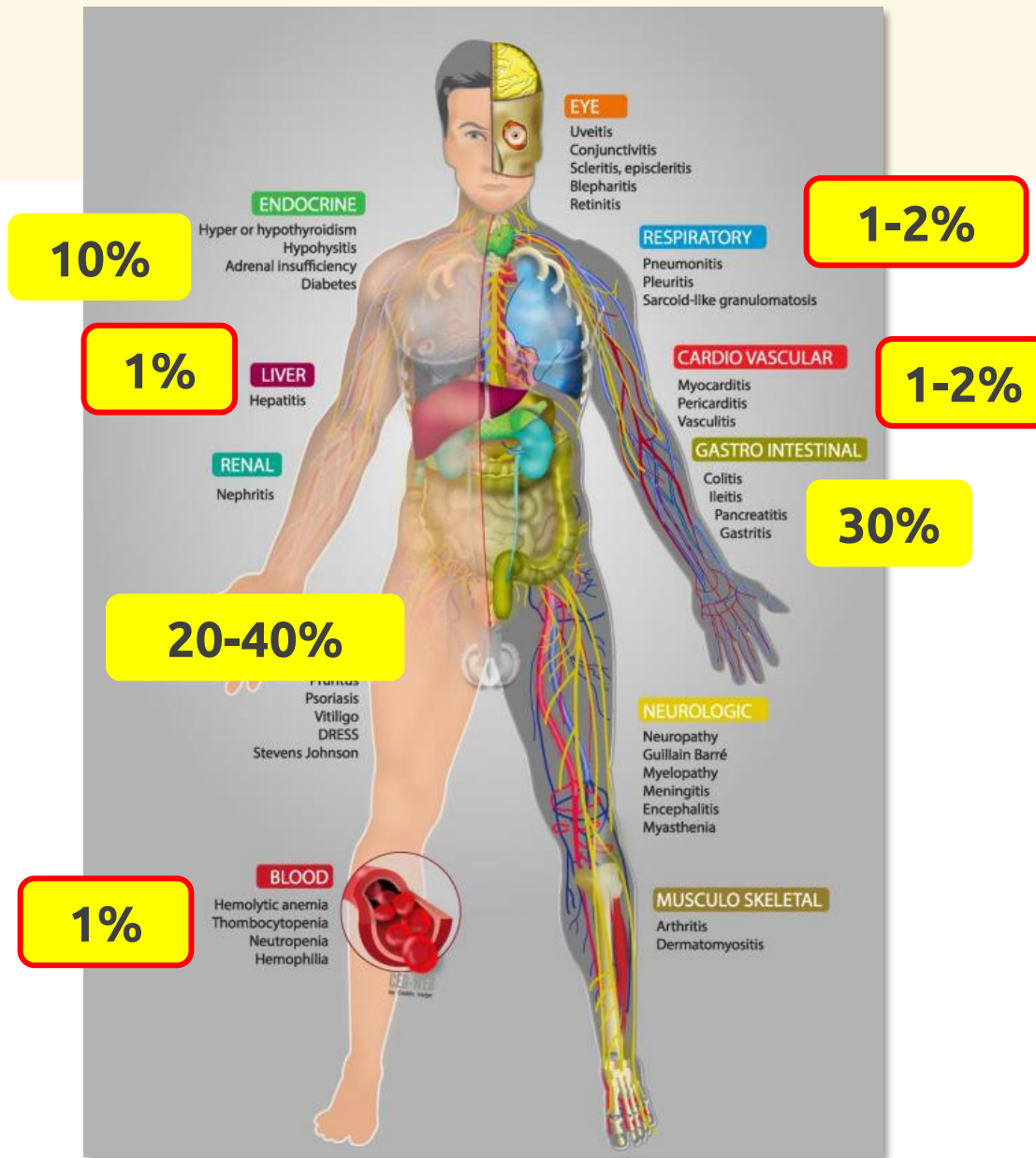
- 40% vont présenter un IrAE (60% avec aCTLA4)
- 10% un grade III/IV
- 0,3 - 0,5% un grade V



POPULATIONS PARTICULIÈRES :

Maladie inflammatoire pré-existante :

- Exclue des essais initialement
- Cohorte rétrospective :
 - ≈ 50% IrAE chez ces patients (plus fréquent que dans la population Générale?)
 - ≈ 30% d'exacerbation de la maladie préexistante

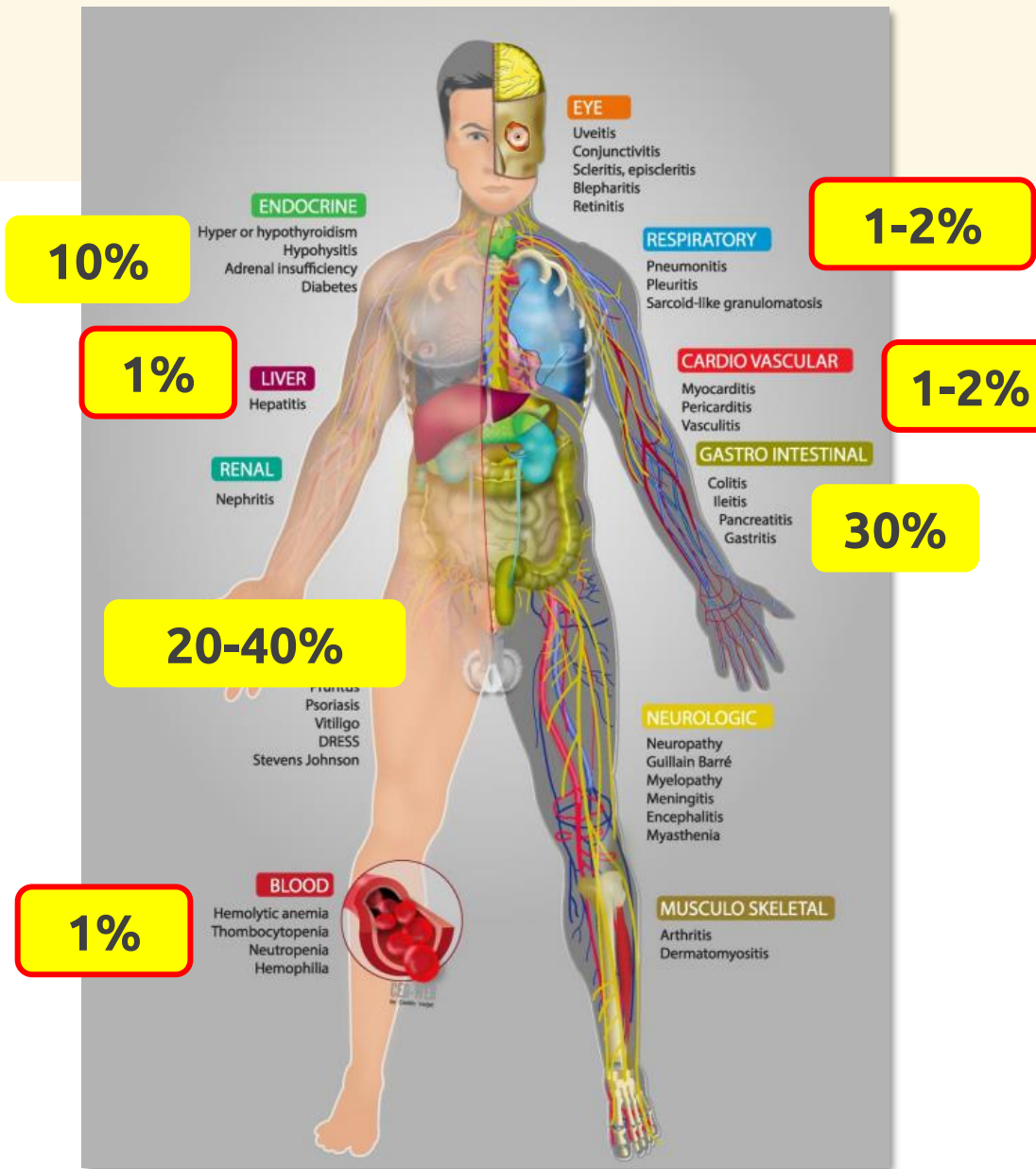


POPULATIONS PARTICULIÈRES:

Maladie inflammatoire pré-existante :

- Exclue des essais initialement
- Cohorte rétrospective :
 - ≈ 50% IrAE chez ces patients (plus fréquent que dans la population Générale ?)
 - ≈ 30% d'exacerbation de la maladie préexistante

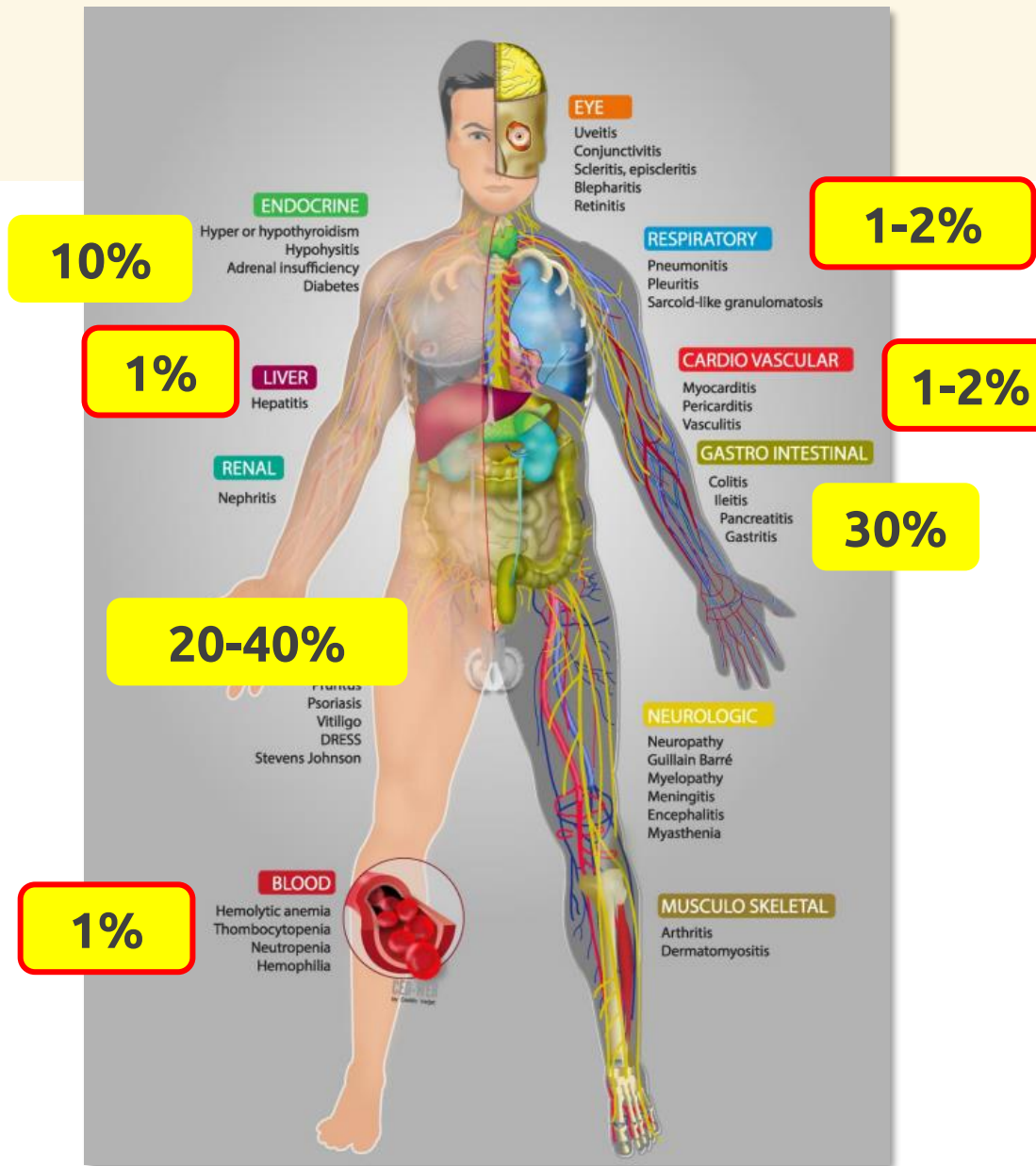
» **Ne constitue donc pas strictement une contre-indication**



POPULATIONS PARTICULIÈRES :

Transplantés d'organes solides:

- » 40% de rejet (séries hétérogènes et de faibles effectifs)
- » Efficacité ?



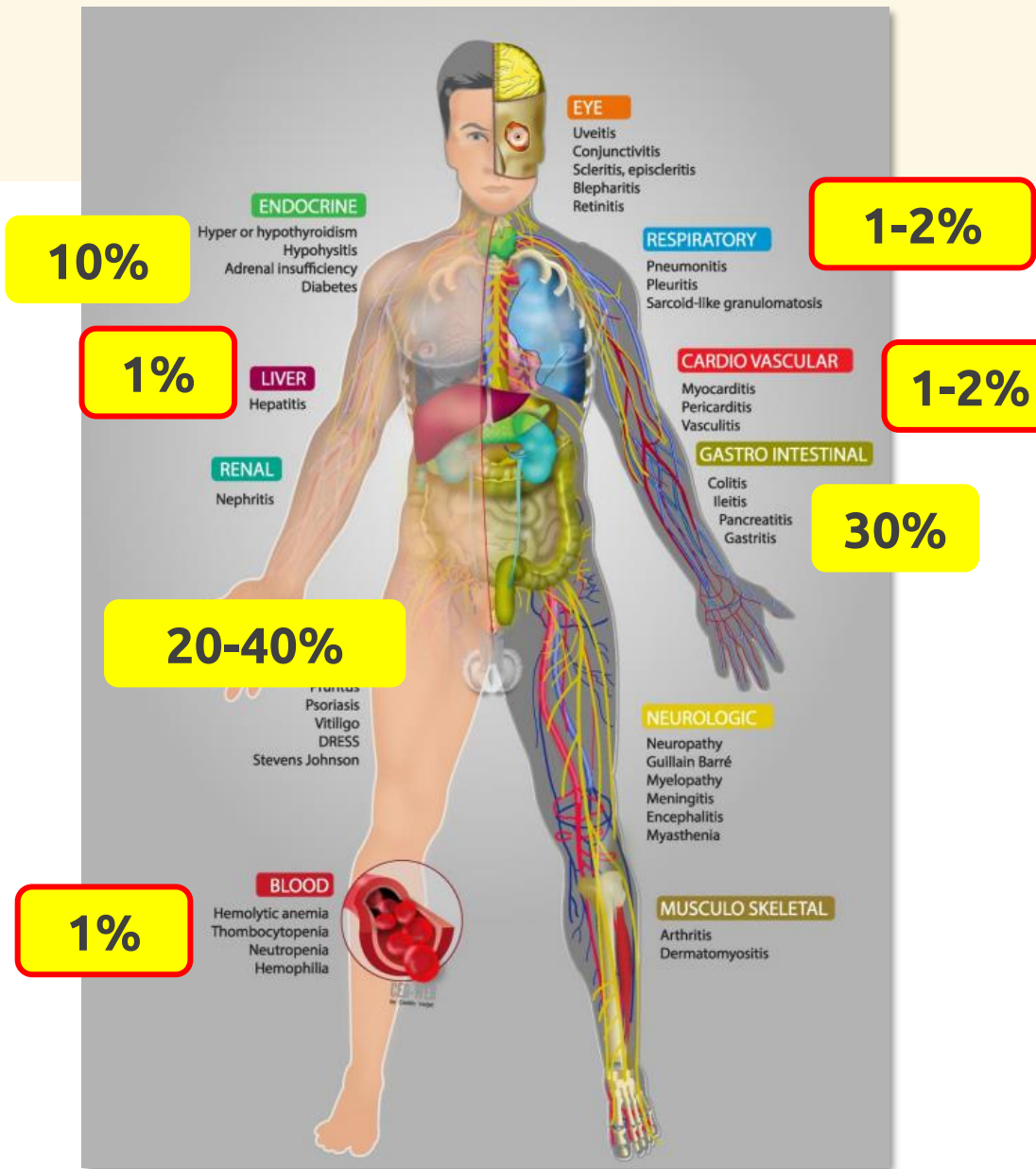
IrAE: "immune-related adverse events"

Prise en charge :

Recommandations internationales :

ESMO 2018, SITC 2017, ASCO 2018, NCCN 2019

- » Grade I : traitement symptomatique
- » Grade II : corticothérapie
- » Grade III – IV : corticothérapie forte dose
Immunosuppresseurs

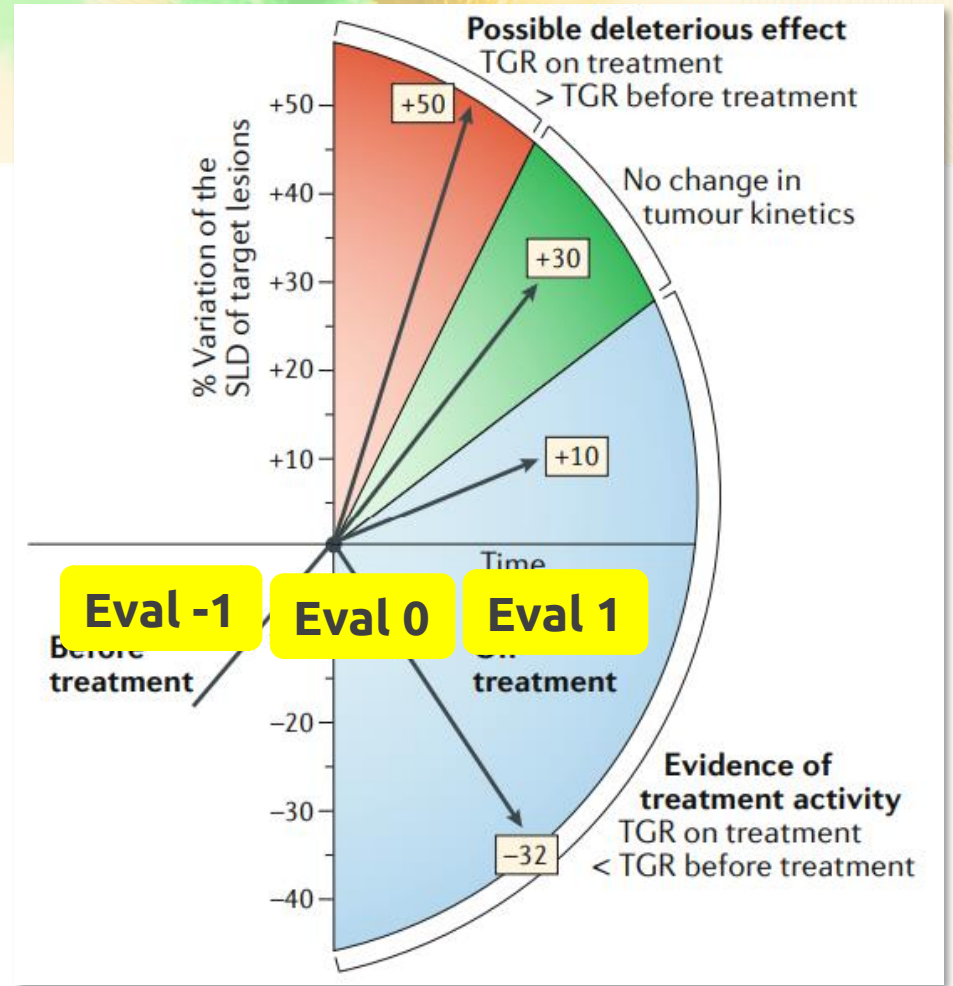
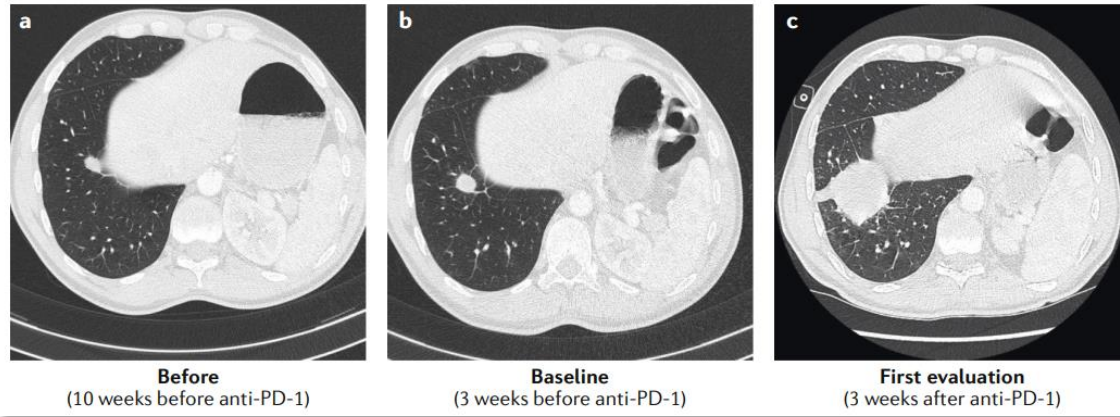
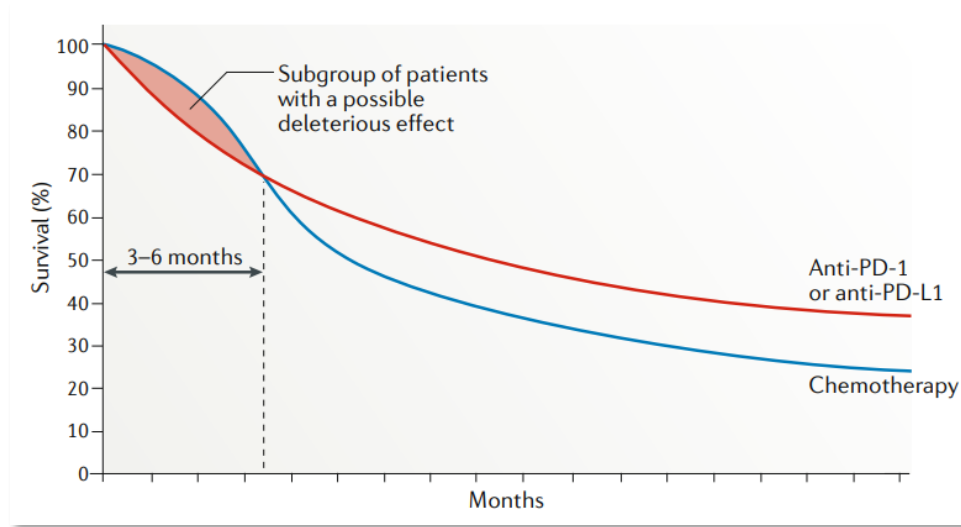


irAE: "immune-related adverse events"

Possibilité de reprise de traitement après une toxicité ?

- » Environ 30% de récurrence
- » Rechallenge possible la plupart du temps
- » A discuter en fonction du type/grade de toxicité et du bénéfice attendu, RCP ++

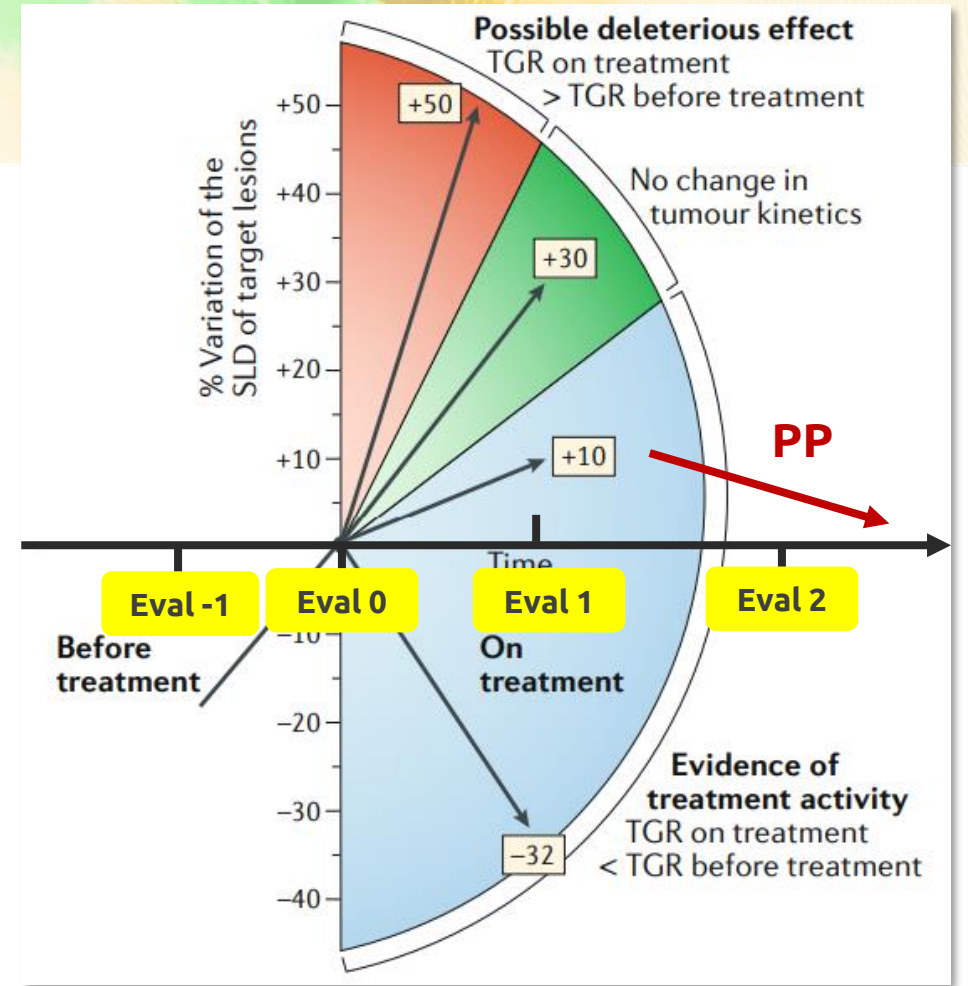
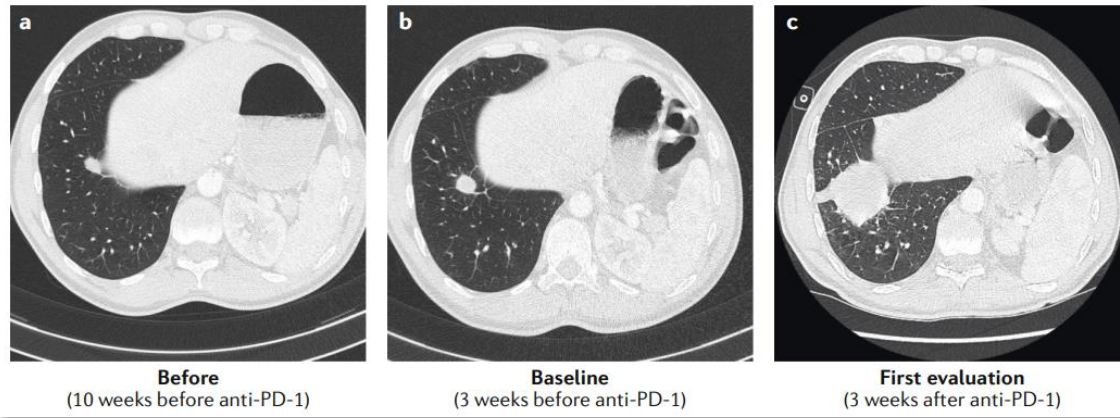
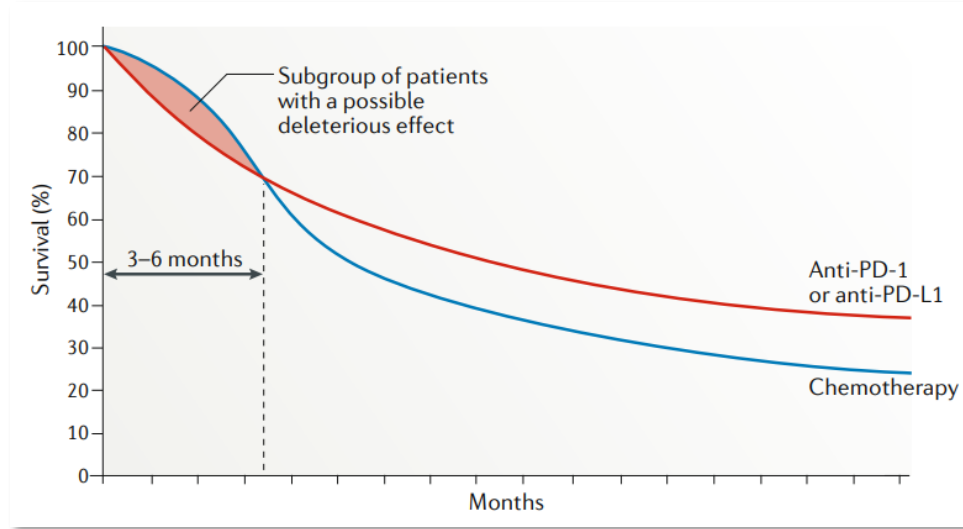
Hyper et pseudo - progression



≈ 10% des patients NSCLC ?



Hyper et pseudo - progression



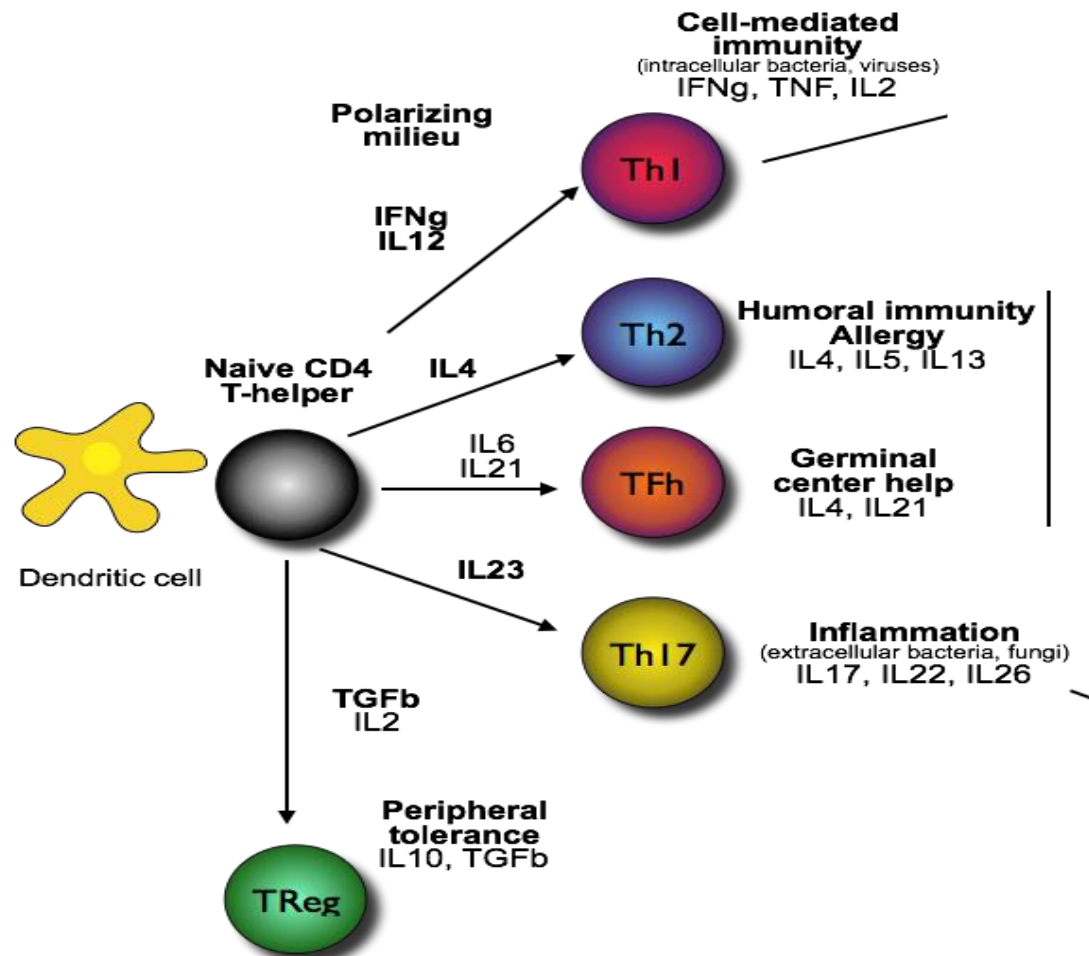
≈ 10% des patients NSCLC ?



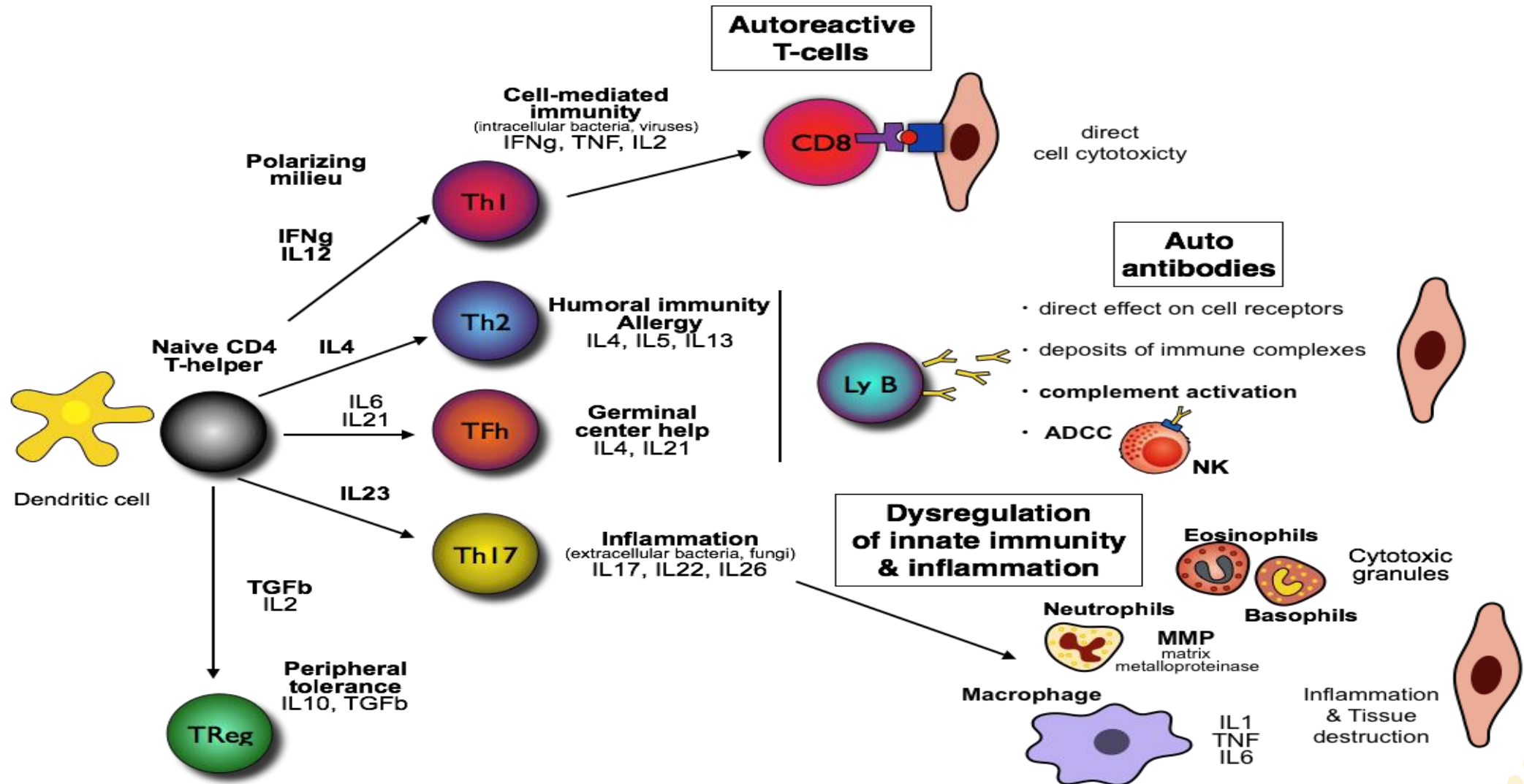
POUR ALLER PLUS LOIN...

**Mécanisme immunologiques et anti-PD1
et anti-CTLA4**

IMMUNO-PATHOGENESIS



IMMUNO-PATHOGENESIS



IMMUNO-PATHOGENESIS

Role of Immune-checkpoints modulation

