

Gestion des toxicités de l'immunothérapie

Pr Julien Mazières

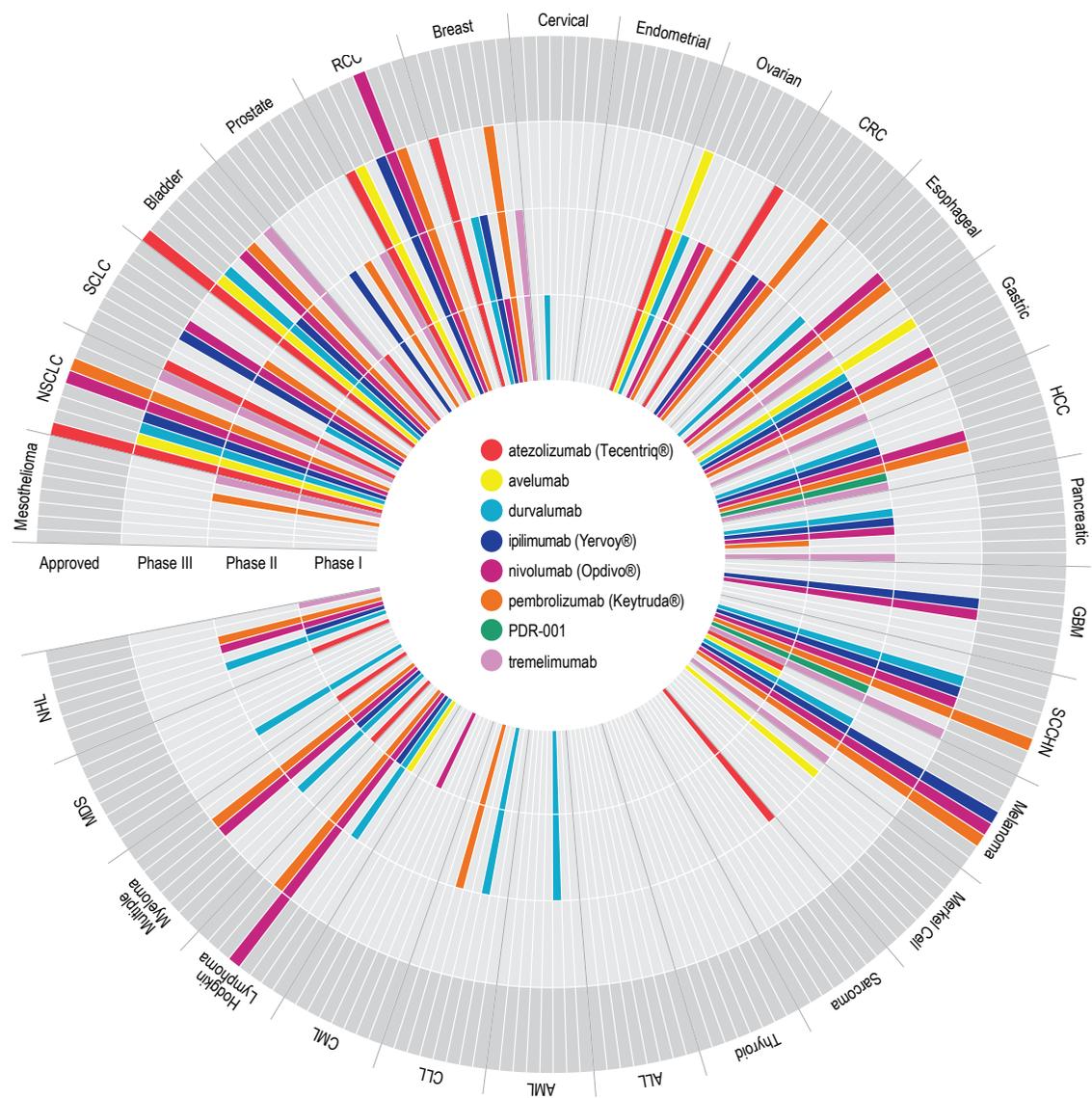


INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE



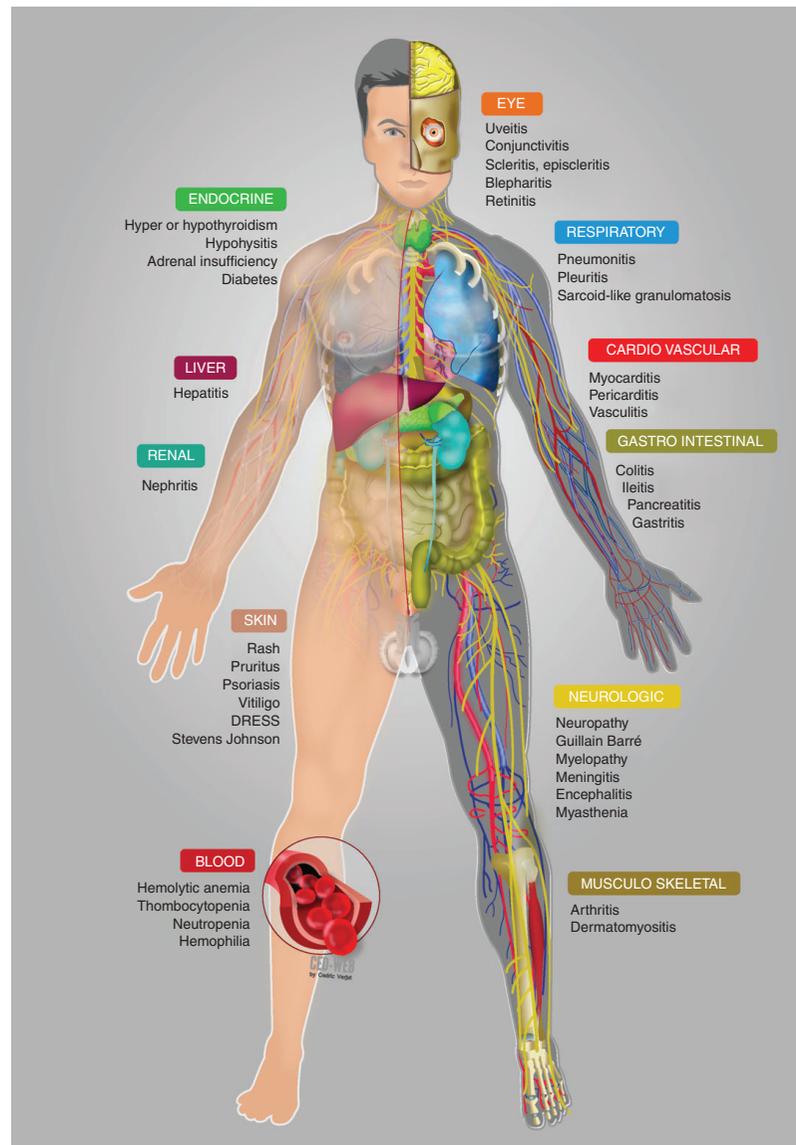
UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

Synthèse des indications en oncologie



Généralités

L'immunothérapie en oncologie thoracique



Toxicité pulmonaire en oncologie

- Principales molécules et toxicités (thérapies ciblées)

Drug	Toxicity
Gefitinib, Erlotinib	Acute interstitial lung disease
Imatinib, Dasatinib	Pleural effusion, pneumonitis
Cetuximab, panitumumab	Bronchospasm, bronchiolitis, pulmonary fibrosis
Trastuzumab	Pneumonitis
Everolimus, Temsirolimus	Pneumonitis
Bevacizumab	Hemoptysis, embolism, hemorrhage
Sorafenib	Pneumonitis
Sunitinib	Recall pneumonitis
Rituximab	Bronchospasm, ARDS, interstitial pneumonitis
Ofatumumab	Interstitial pneumonitis
Alemtuzumab	Dyspnea, hypoxia, hemorrhage
Bortezomib	Pleural effusion, organizing pneumonia, bronchiolitis
Thalidomide/lenatidomide	Embolism, pneumonitis, organizing pneumonia

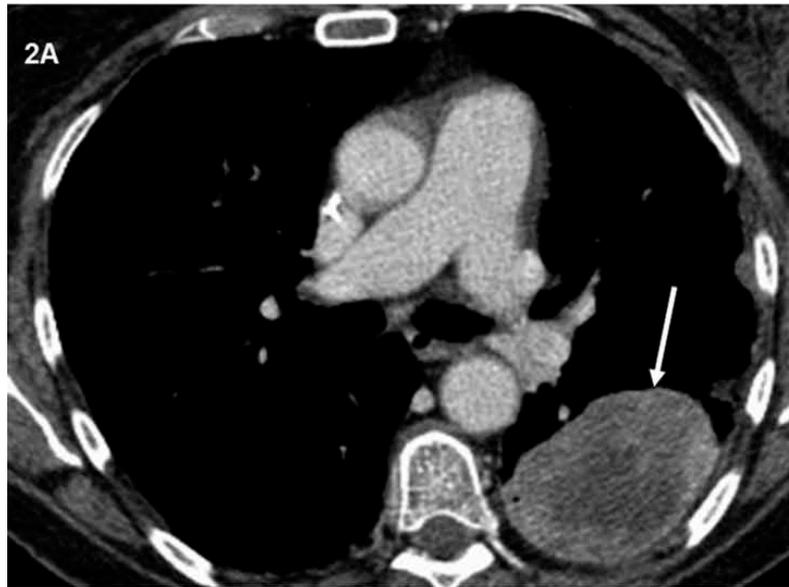
Toxicité pulmonaire des immunothérapies

Common Toxicity Criteria Adverse Event (4:0)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Pleural hemorrhage	Asymptomatic; mild hemorrhage confirmed by thoracentesis	Symptomatic or associated with pneumothorax; chest tube drainage indicated	>1000 ml of blood evacuated; persistent bleeding (150-200 ml/hr for 2 - 4 hr); persistent transfusion indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the pleural cavity.					
Pleuritic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by marked discomfort sensation in the pleura.					
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.					
Pneumothorax	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; intervention indicated (e.g., tube placement without sclerosis)	Sclerosis and/or operative intervention indicated; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by abnormal presence of air in the pleural cavity resulting in the collapse of the lung.					

Mais multiples dénominations: « pneumonitis » +++ mais aussi Interstitial lung disease, bronchiolitis, pneumoniae: biais dans l'estimation de l'incidence dans les études ?

Toxicité pulmonaire des immunothérapies



Exemples

Toxicité pulmonaire des immunothérapies

inhibiteurs	essais	« pneumonitis » tous grades	Pneumonitis grade 3-5
Nivolumab (anti PD-1)	CHECKMATE 063	5,1%	3,4%
	CHECKMATE 017	4,6%	0
	CHECKMATE 057	1,4%	1%
Pembrolizumab (anti PD-1)	KEYNOTE 010	5%	2%
	KEYNOTE 024	5,8%	2,6%
Atezoluzimab (anti PD-L1)	POPLAR/OAK	1-3%	

Incidence

Méta-analyse incluant 26 études (mélanome, CBNPC, carcinome rénal à cellules claires, carcinome ovarien, lymphome):

- En monothérapie incidence globale 2,7% pour tous les grades de sévérité et 0,8% pour les formes sévères (grade>3).
- Traitements combinés : incidence plus élevée à 6,6% (p<0.001).
- Incidence plus élevée dans le CBNPC comparé au mélanome :4.1% contre 1.6% (p=0.002)

Toxicité pulmonaire des immunothérapies

Personalized Medicine and Imaging

Clinical
Cancer
Research

PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course

Mizuki Nishino¹, Nikhil H. Ramaiya¹, Mark M. Awad², Lynette M. Sholl³, Jennifer A. Maattala², Myriam Taibi², Hiroto Hatabu¹, Patrick A. Ott², Philippe F. Armand², and F. Stephen Hodi²

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

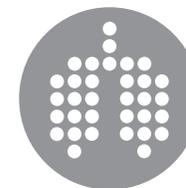
Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy

Jarushka Naidoo, Xuan Wang, Kaitlin M. Woo, Tunc Iyriboz, Darragh Halpenny, Jane Cunningham, Jamie E. Chaft, Neil H. Segal, Margaret K. Callahan, Alexander M. Lesokhin, Jonathan Rosenberg, Martin Voss, Charles M. Rudin, Hira Rizvi, Xue Hou, Katherine Rodriguez, Melanie Albano, Ruth-Ann Gordon, Charles Leduc, Natasha Rekhtman, Bianca Harris, Alexander M. Menzies, Alexander D. Guminiski, Matteo S. Carlino, Benjamin Y. Kong, Jedd D. Wolchok, Michael A. Postow, Georgina V. Long, and Matthew D. Hellmann

Incidence

Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients

Myriam Delaunay¹, Jacques Cadranel², Amélie Lusque³, Nicolas Meyer⁴, Gérard Zalcman⁵, Denis Moro-Sibilot⁶, Jean-Marie Michot⁷, Judith Raimbourg⁸, Nicolas Girard⁹, Florian Guisier¹⁰, David Planchard¹¹, Anne-Cécile Metivier¹², Pascale Tomasini¹³, Eric Dansin¹⁴, Maurice Pérol¹⁵, Marion Campana¹⁶, Oliver Gautschi¹⁷, Martin Früh¹⁸, Jean-David Fumet¹⁹, Clarisse Audigier-Valette²⁰, Sébastien Couraud²¹, Stéphane Dalle²¹, Marie-Thérèse Leccia²², Marion Jaffro²³, Samia Collot²³, Grégoire Prévot¹, Julie Milia¹ and Julien Mazieres¹



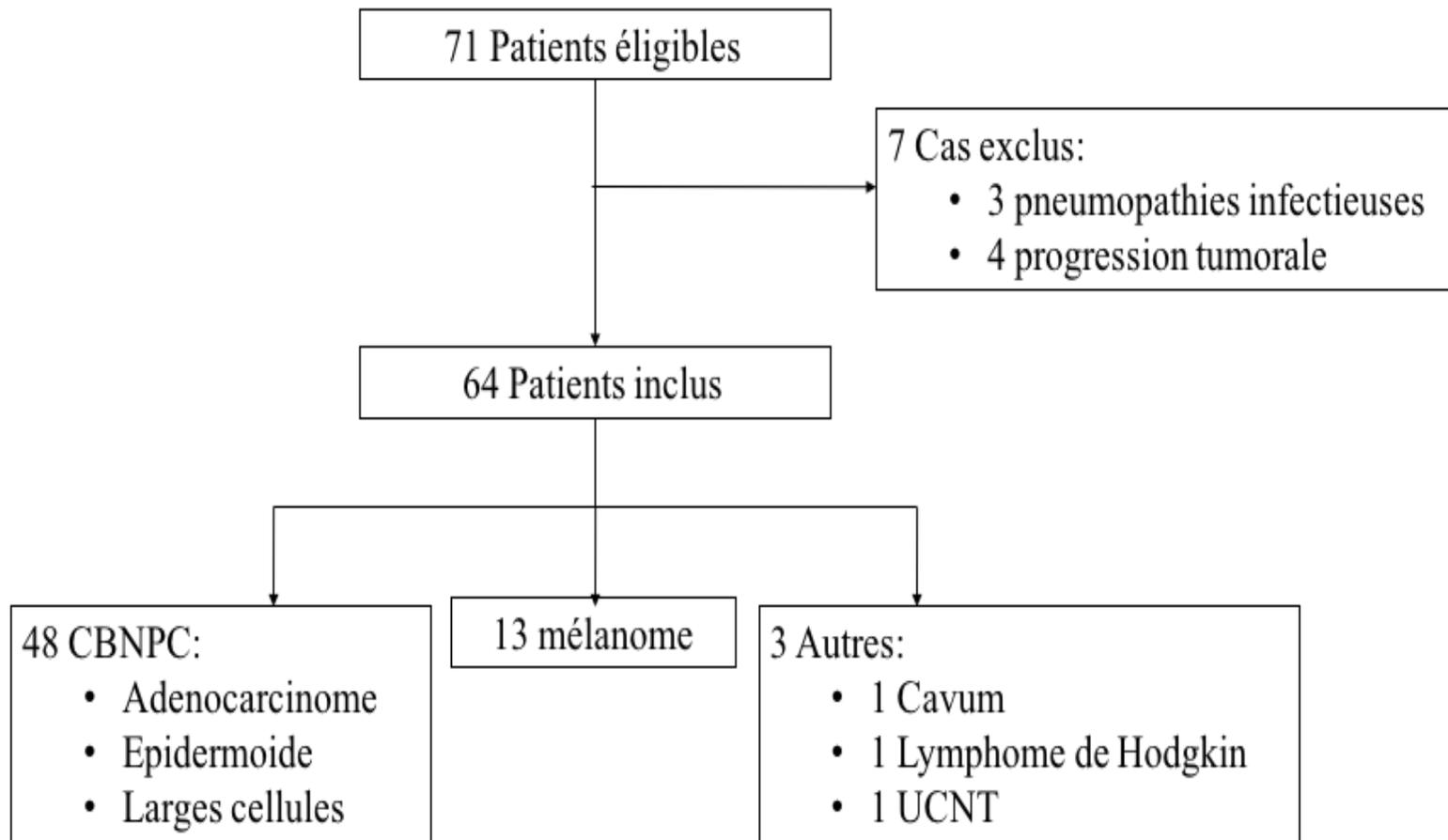
IMMUNOTOX : méthode

- **Étude observationnelle rétrospective, multicentrique et internationale, 24 centres expérimentés dans l'utilisation des ICI dont 22 centres français et 2 centres suisses**
- **De décembre 2015 à avril 2016**
- **Recueil de données par questionnaire et envoi du CD du TDM ayant permis le diagnostic de la PID.**
- **Relecture centralisée du dossier clinique et du TDM**

IMMUNOTOX : méthode

- **Des critères diagnostiques ont été proposés par Camus *et al.* en 2004:**
 - ✓ **Identification du traitement**
 - ✓ **Imputabilité extrinsèque du traitement**
 - ✓ **Critères chronologiques d'imputabilité: imputabilité intrinsèque**
 - ✓ **Les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques de l'atteinte pulmonaire compatibles avec les observations antérieures du médicament**
 - ✓ **Exclusion des autres causes de PID**

IMMUNOTOX : méthode



IMMUNOTOX : méthode

	N	%
Gender (n=64)		
Male	54	84.4
Female	10	15.6
Age at diagnosis (years) (n=63)		
Median (range)	59 (22-83)	
<60	33	52.4
≥ 60	30	47.6
Unknown	1	
Smoking history (n=60)		
No	12	20.0
Current smoker	16	26.7
Past Smoker	32	53.3
Unknown	4	
Median of PA (range)	40 (5-80)	
Medical history		
Chronic infection	1	1.6
Immunodeficiency	1	1.6
Other of Cancer	11	17.7
COPD	12	19.4
Emphysema	6	9.7
Pulmonary fibrosis	1	1.6
ECOG performans status (n=64)		
0-1	59	92.2
2-3	5	7.8
Diagnostic tumor (n=64)		
Lung cancer	48	75.0
Adenocarcinoma	25	52.1
Squamous	16	33.3
Best objective response until ILD diagnosis (n=64)		
CR/PR	23	35.9
PD	7	10.9

Taux de réponse à 35,9%

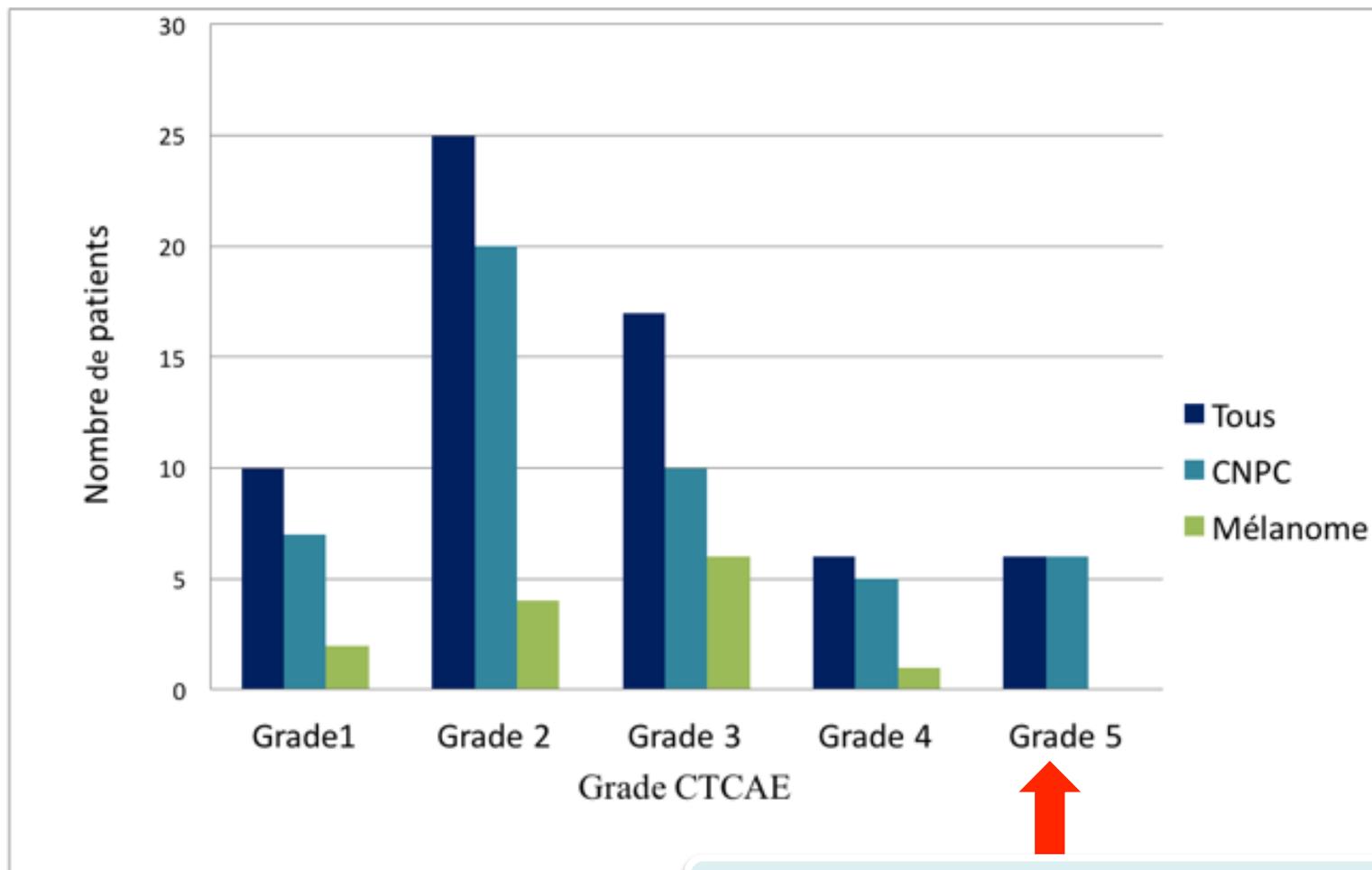
	N	%
Time to onset of ILD (months) (n=64)		
Median (range)	2.3 (0.2-27.4)	
0-2 months	27	42.2
2-4 months	17	26.6
4-6 months	11	17.2
>6 months	9	14.1
Grade (CTCAE V4.0) (n=64)		
1	10	15.6
2	25	39.1
3	17	26.6
4	6	9.4
5	6	9.4
Symptoms (n=61)		
Cough	32	52.5
Dyspnea	49	80.3
Fever	20	32.8
unknwon	3	

Délai médian d'apparition de la PID 2,3 mois
6 PID fatales (grade 5)

Drugs (n=58)	N	%
Anti-CTLA4	4	6.9
Anti-PD1	46	79.3
Anti-PDL1	8	13.8
Unknown (double blind trials)	6	

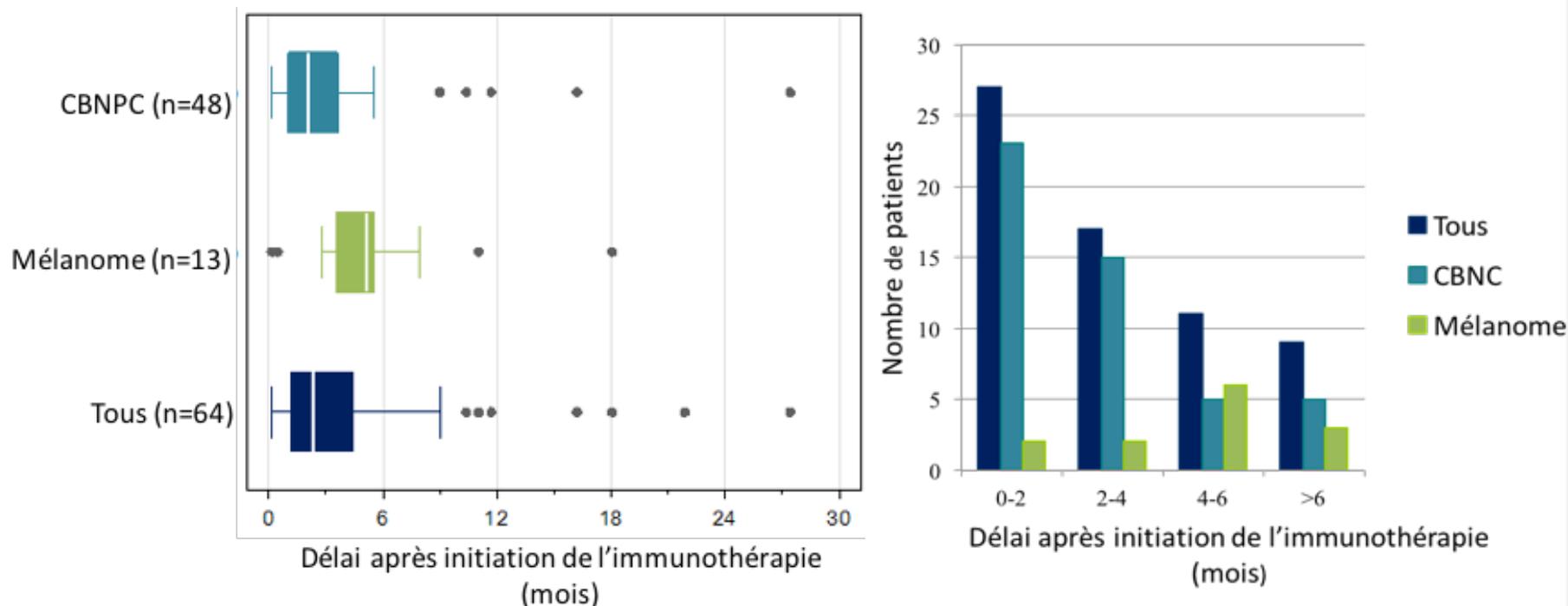
Anti PD-1 en majorité
Aucune bithérapie

IMMUNOTOX: résultats



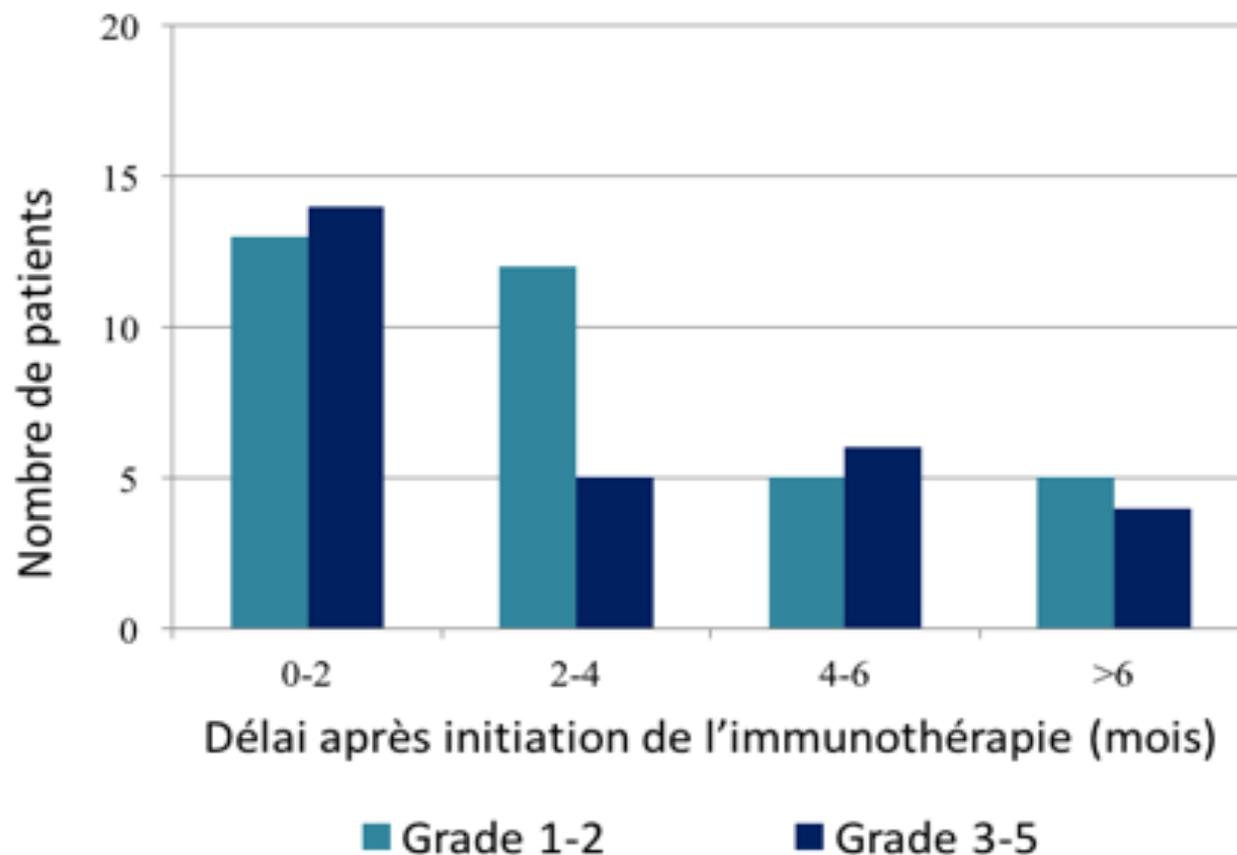
6 PID fatales uniquement dans le CNPC

IMMUNOTOX: résultats



Délai de survenue des PID selon le type tumoral: **plus précoce** dans le CBNPC avec une médiane de 2.1 pour le CBNPC vs 5.2 mois pour le mélanome ($p < 0,02$)

IMMUNOTOX: résultats



Pas de différence significative entre le délai de survenue de la PID et le grade de sévérité

IMMUNOTOX : radiologie

	N	%
Description (n=64)		
Condensations	34	53.1
Verre dépoli	52	81.3
Réticulations intralobulaires	14	21.9
Réticulations interlobulaires	10	15.6
Bronchectasies de traction	11	17.2
Extention (Nombre de lobes) (n=64)		
Médiane (min-max)	3 (1-5)	

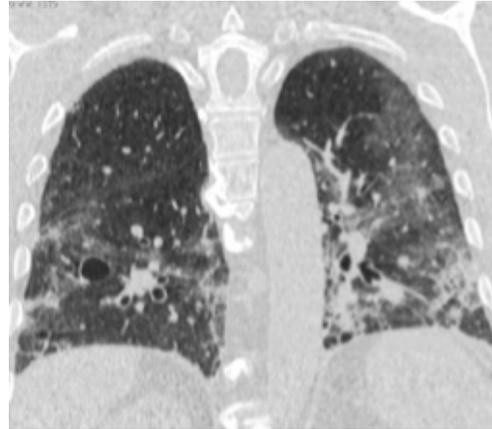
Lésions prédominantes verre dépoli et condensations, extension médiane à 3 lobes

IMMUNOTOX : radiologie

Etude IMMUNOTOX



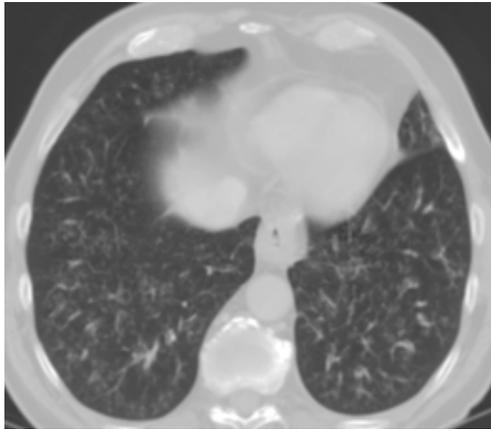
Pneumopathie organisée (PO) (23.4%)



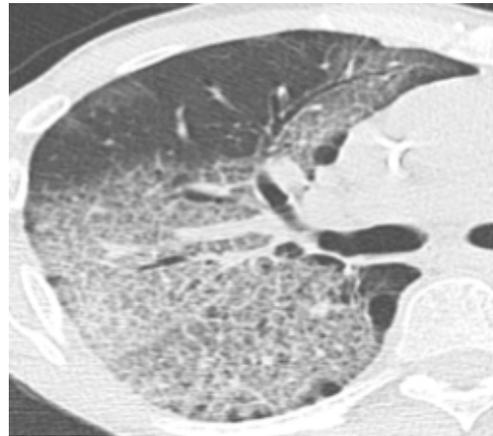
Pneumopathie interstitielle non spécifique (7.8%)



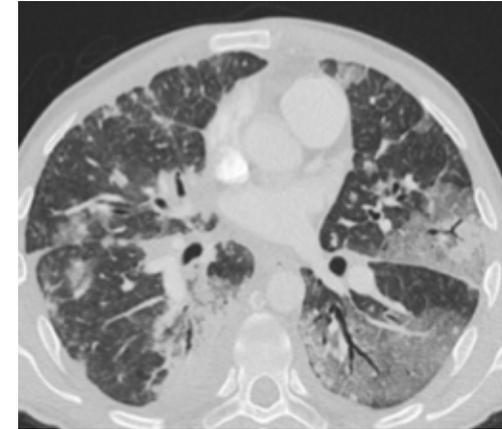
Pneumopathie hypersensibilité (15.6%)



Bronchiolite (6.3%)



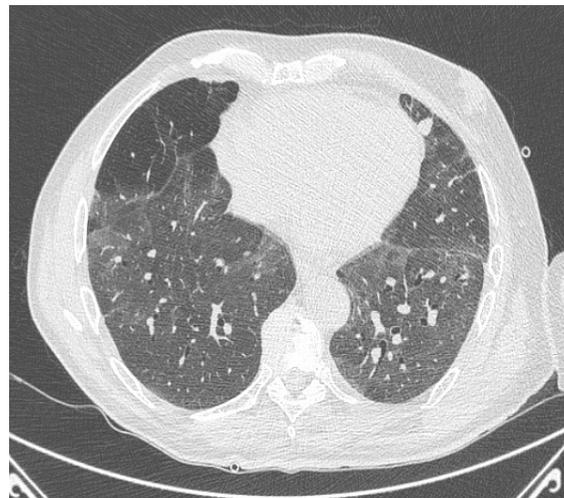
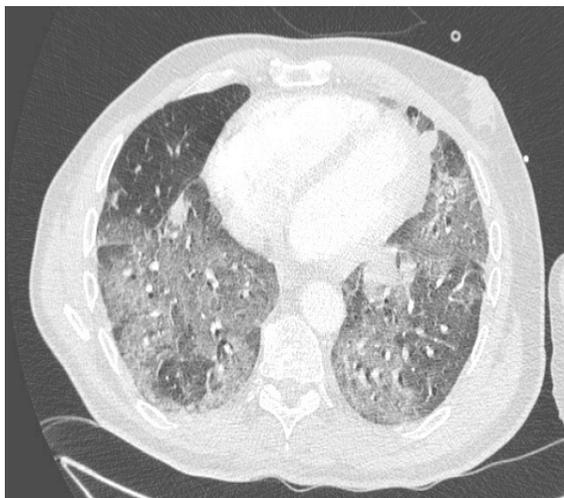
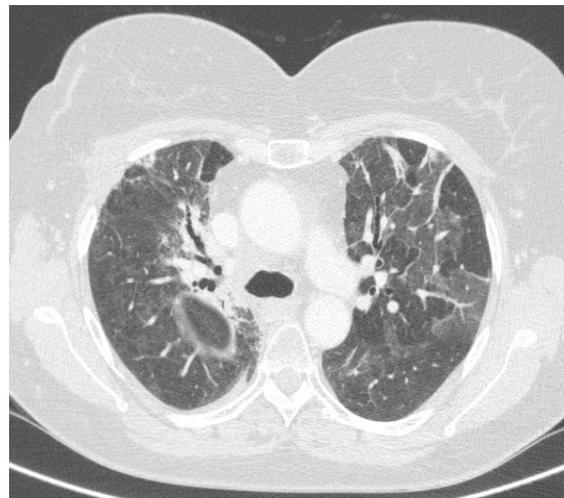
Crazy paving



Inclassable (35,9%)

IMMUNOTOX : résultats

Evolution sous traitement (arrêt ICI et corticoïdes)



Etude IMMUNOTOX

IMMUNOTOX : résultats

Janvier 2016



Février 2016



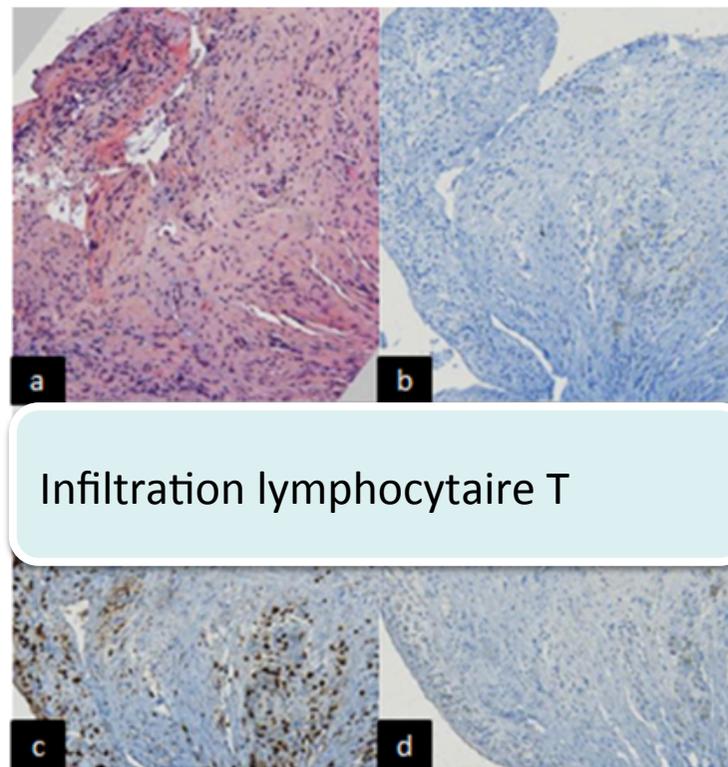
Evolution d'une PO après arrêt des ICI : régression de la condensation, persistance de plages de verre dépoli sous corticothérapie et arrêt du traitement.

Etude IMMUNOTOX

IMMUNOTOX : résultats

Numéro d'inclusion	cellules/mL	%M (%)	%L (%)	%PNN (%)	PNE (%)	CD3 (%)	%CD4 (%)	%CD8 (%)
1	348000	55	36	8	0.5			
2	60000					manquant		
3	280000	59	34	5	2			
4	200000	48	52	1	0			
5	300000	65	32	3	0			
7	500000	54	33	0	0			
9	541000	35	45	20	0			
10	648000	35	13	36	0			
11						manquant		
14	800000		Prédominance lymphocytaire mais contamination oro-pharyngée					
15	733000	28	69	3	0			
16	260000	51	41	8	1			
38	<30ml	47	36	16	1			
39			50	11.8			55	40
41	480000	22	2	76	0			
42	300000	64	31	5	0	85	69	16
43	940000	60	20	20	0			
48	100000	49	39	6	5			
49	210000	71	20	9	0			
54	270000	19	44	37	0			
55	200000	95	4	1	0			
56	280000	1	1	98	0			
59	80000	76	10	13	0			
61	120000	74	19	1	0			
62	260000					contamination oro-pharyngée		
63	500000	91	5	4	0			
64	430000	40	52	8	0			
69	50000	6	70	0	20			
68	80000	76	10	13	1	98	45	52
71	310000	30	60	0	10			

Taux médian de lymphocytes à 33,5%

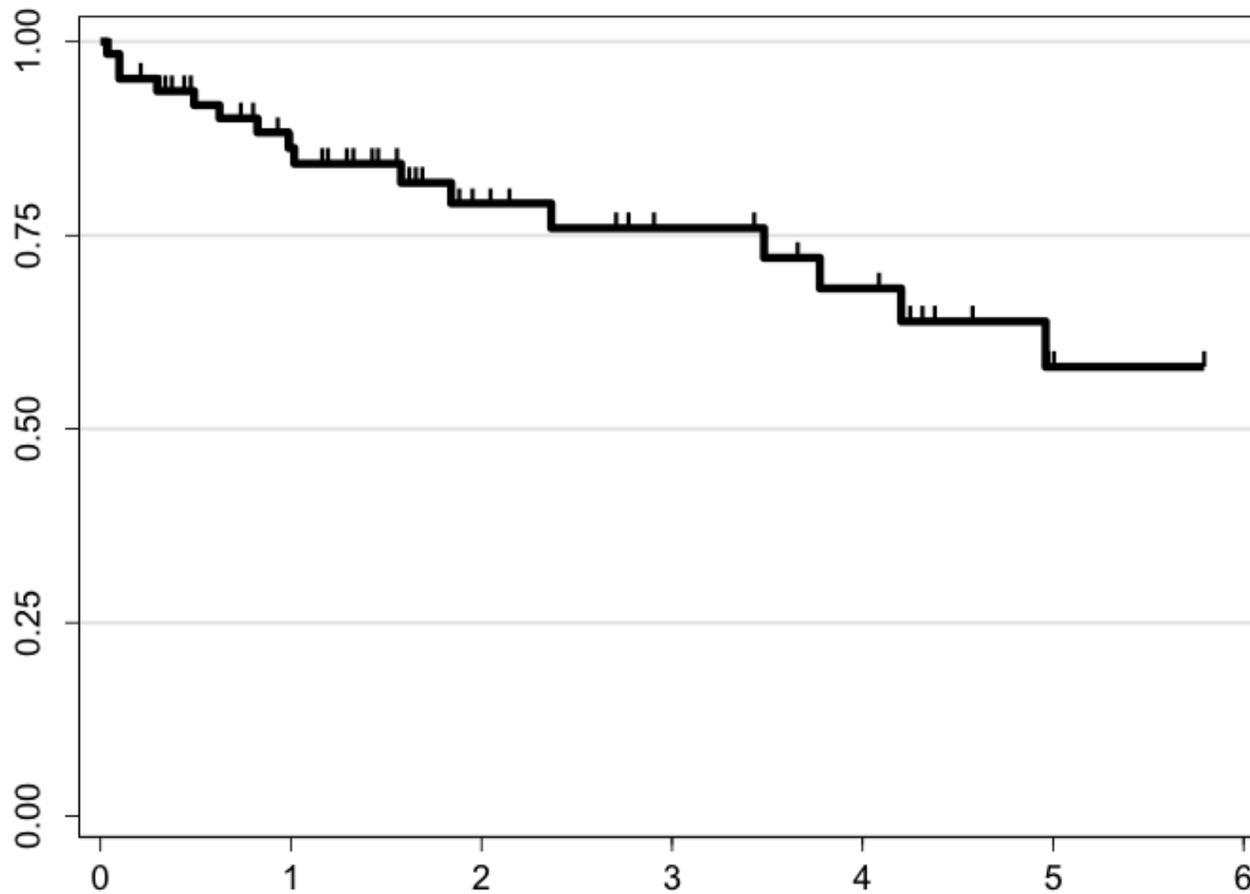


Infiltration lymphocytaire T

a:Hemalun and eosin coloration (x10)
 b:Immunohistochemistry staining of CD20: B-lymphocyte infiltration negative (x10)
 c:Immunohistochemistry staining of CD3: T-lymphocyte infiltration positive (x10)
 d:Immunohistochemistry staining of PD1: negative (x10)

IMMUNOTOX : survie

- ✓ Survie globale à 2 mois: 79.1% (95%CI [64.9;88.1])
- ✓ Survie globale à 4 mois: 68.1% (95%CI [50.3;80.6])
- ✓ Survie globale à 6 mois: 58.1% (95%CI [37.7;73.8]).



IMMUNOTOX : survie

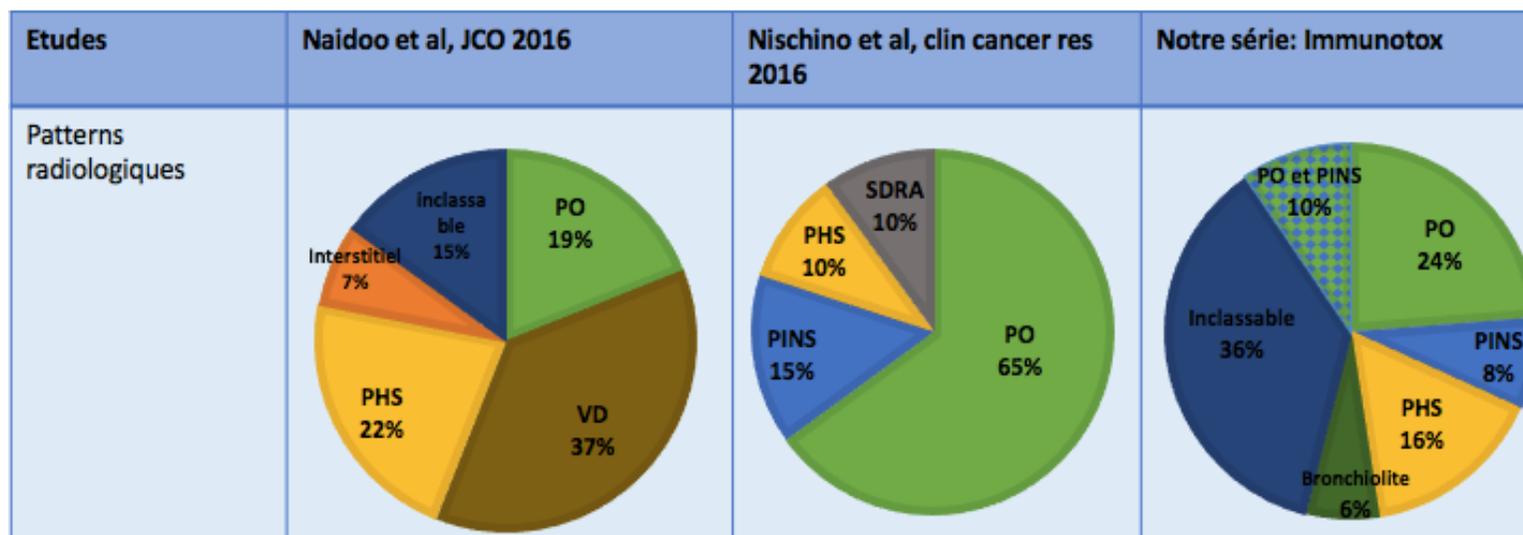
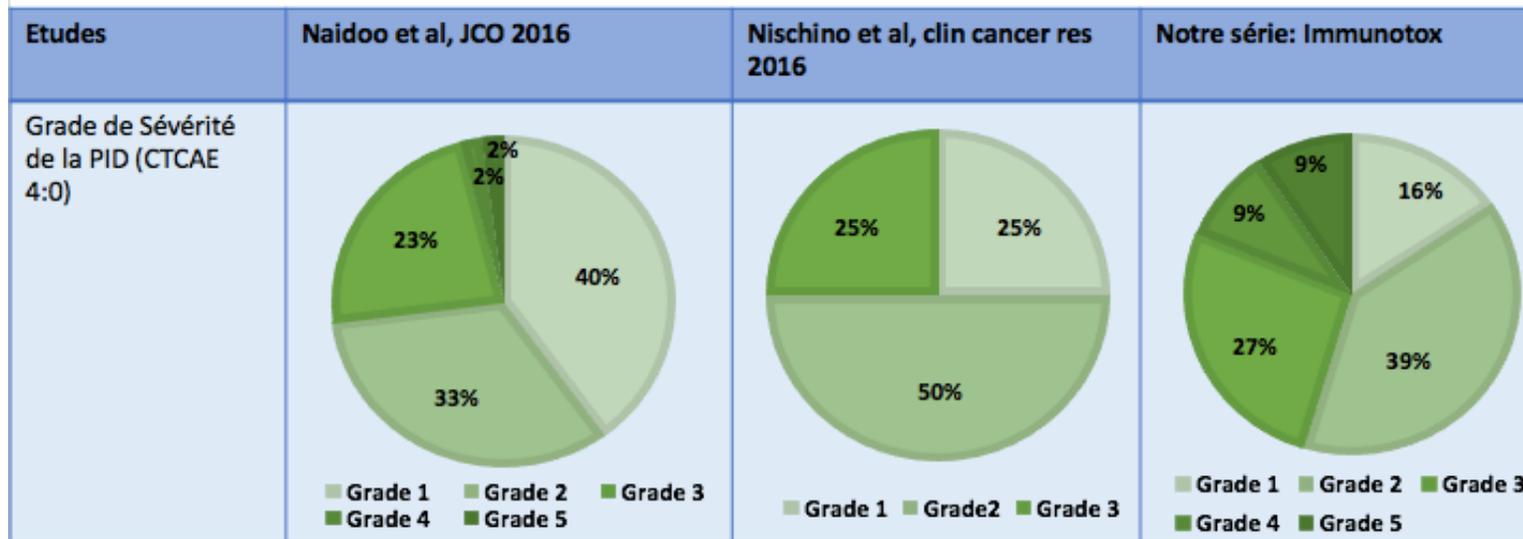
	N	%
Management		
Corticoids (n=61)	53	86.9
Median dose (range) (mg)	80 (20.0; 240.0)	
Median duration (range) (days)	27 (4.0;251.0)	
Antibiotiques (n=62)	41	66.1
Evolution (n=63)		
Guérison	18	28.6
Amélioration	25	39.7
Stable	13	20.6
Aggravation	1	1.6
Décès	6	9.5
Missing	1	
Rechallenge (n=58)		
Rechallenge	10	17.2
Récidive	3	5.1
Absence de récidive	7	12.1
Absence de rechallenge	48	82.8
Missing	6	

Etude IMMUNOTOX

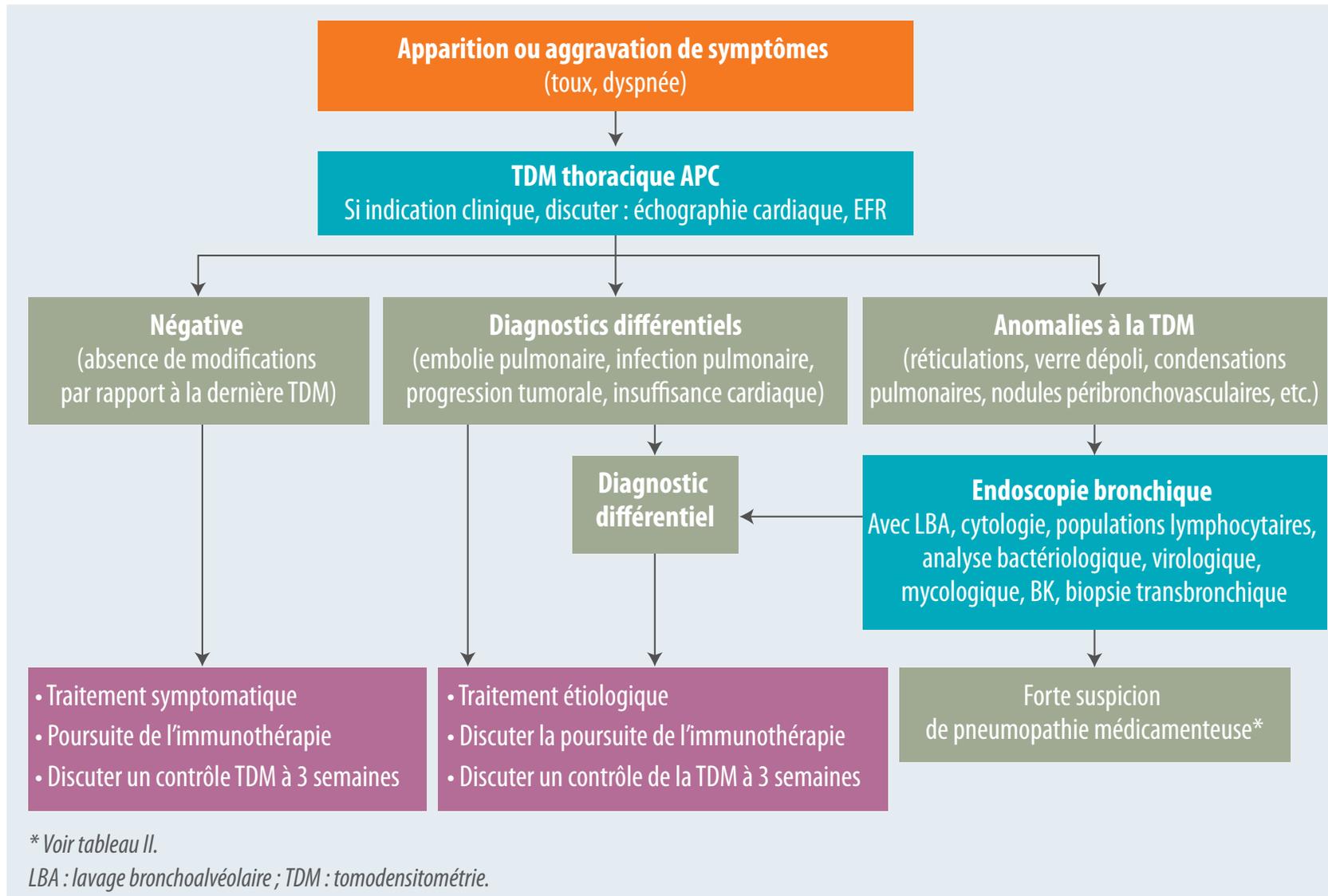
Synthèse

Etude	Naidoo et al, JCO 2016	Nishino et al Clin cancer res 2016	Delaunay ERJ 2017
Nombre de cas	43	20	64
Histologie	26 Mélanomes 9 CBNPC 4 Hémopathies malignes 1 carcinome urothélial 1 cancer du sein 1 carcinome pancréatique 1 cancer ORI	10 Mélanomes 6 Lymphomes 4 CBNPC	13 Mélanomes 48 CBNCP 2 cancers ORL 1 lymphome
Incidence	5%	11.8%	3.5%
Délai d'apparition de la PID	2.8 mois (min-max) [9 jours a 19.2 mois]	2.6 mois [0.5-11.5]	2.3 mois (0.2-27.4)

Synthèse



Synthèse



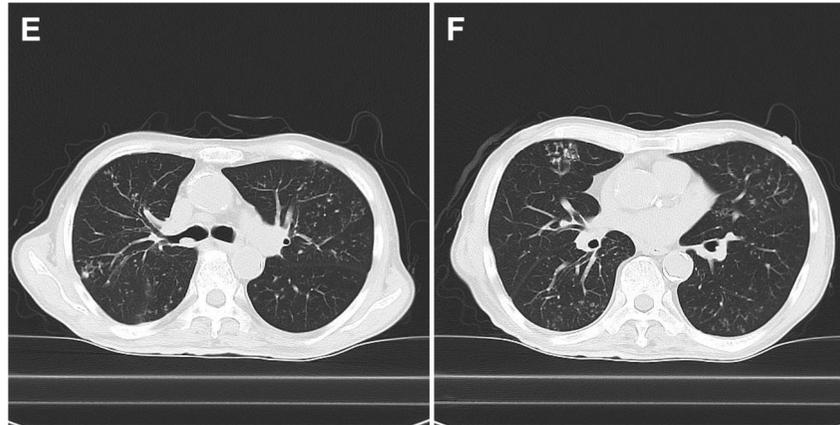
Synthèse

Traitement

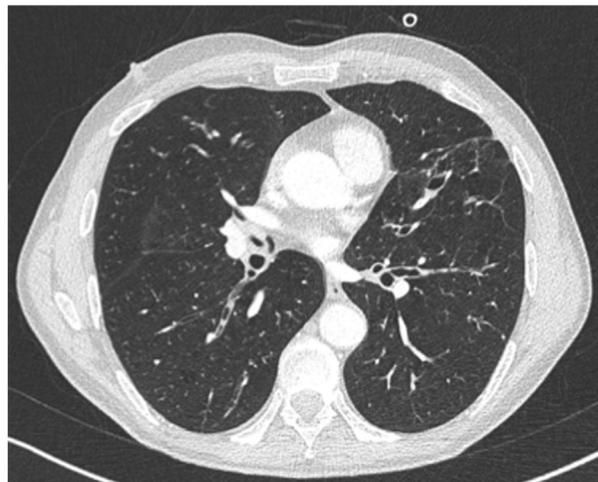
Grade de sévérité (CTCAE 4.0) Trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire	Grade 1 Asymptomatique Image radiologique isolée	Grade 2 Symptomatique Nécessite un traitement médical Interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Grade 3 Symptômes sévères Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne Oxygénothérapie requise	Grade 4 Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital Nécessite une prise en charge en urgence
Interruption de l'immunothérapie	✘	✓	✓	✓
Corticoïdes	À discuter à faible dose	Faible dose (de 0,5 à 1 mg/kg)	Forte dose (de 2 à 4 mg/kg)	Forte dose (4 mg/kg ou bolus i.v.)
Reprise de l'immunothérapie après résolution de l'épisode	/	✓	✘	✘
Contrôle TDM à 3 semaines	✓	✓	✓	✓

Toxicité pulmonaire autre

- Risque rapportée de tuberculose (n = 2)

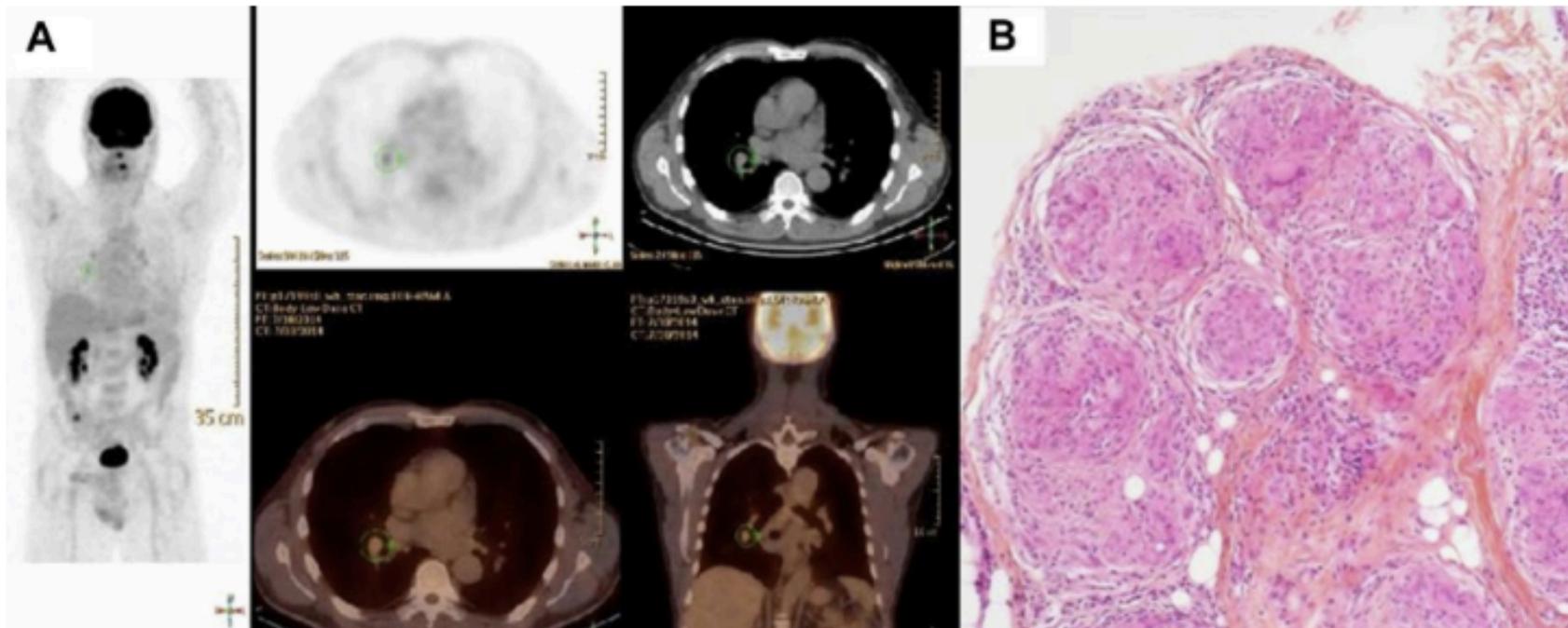


- Un cas rapporté d'ABPA (n = 1)



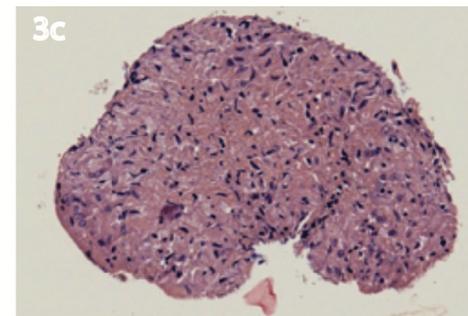
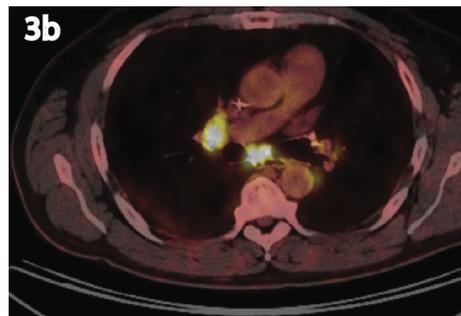
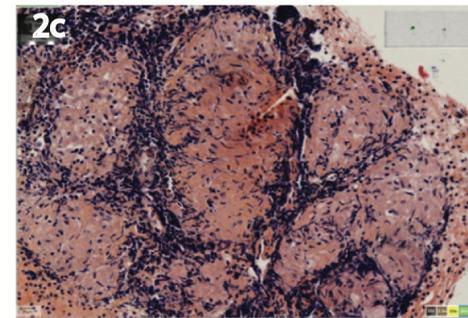
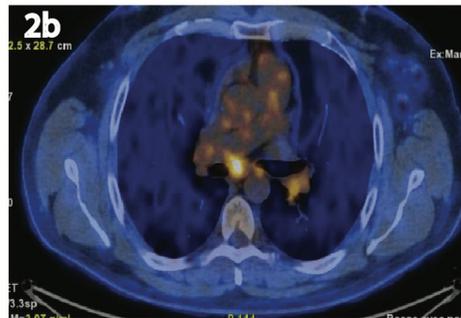
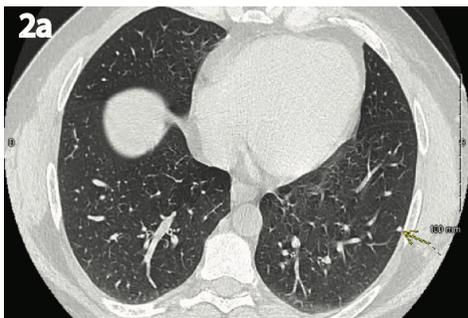
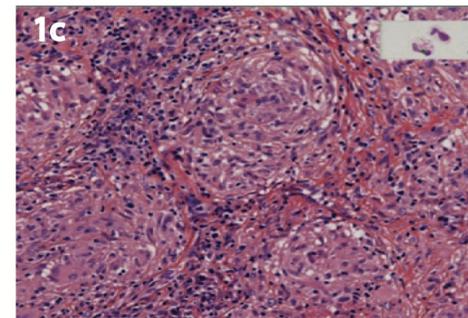
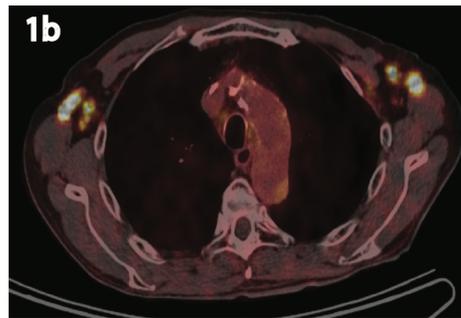
Toxicité pulmonaire autre

- Granulomatose de type sarcoidosique chez un patient porteur d'un mélanome et traité par nivolumab
- Evolution favorable à l'arrêt du traitement (pas de corticoïdes) et rémission prolongé du mélanome.



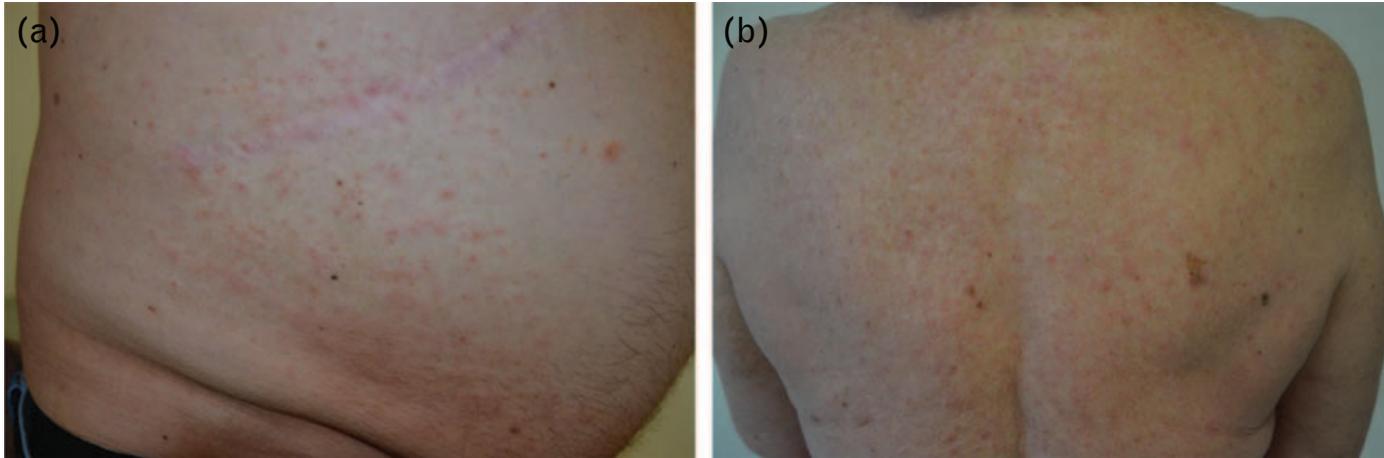
Toxicité pulmonaire autre

- 3 cas de granulomatose de type sarcoidosique (1 mélanome et 2 CBNPC) traités par ipi+nivo, nivo, durvalumab

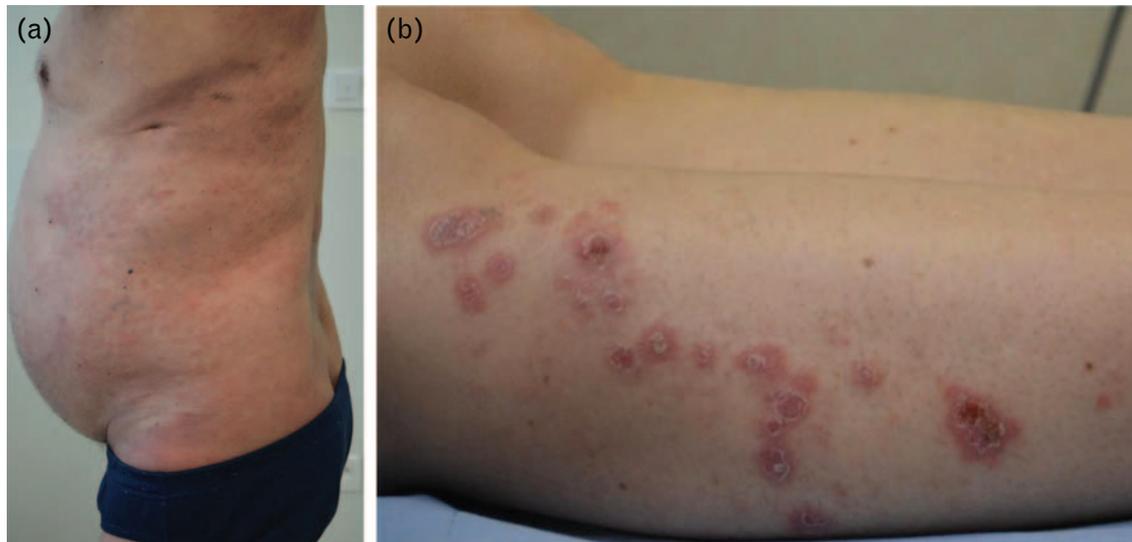


Toxicité cutanée

Rash maculo-papulaire avec prurit

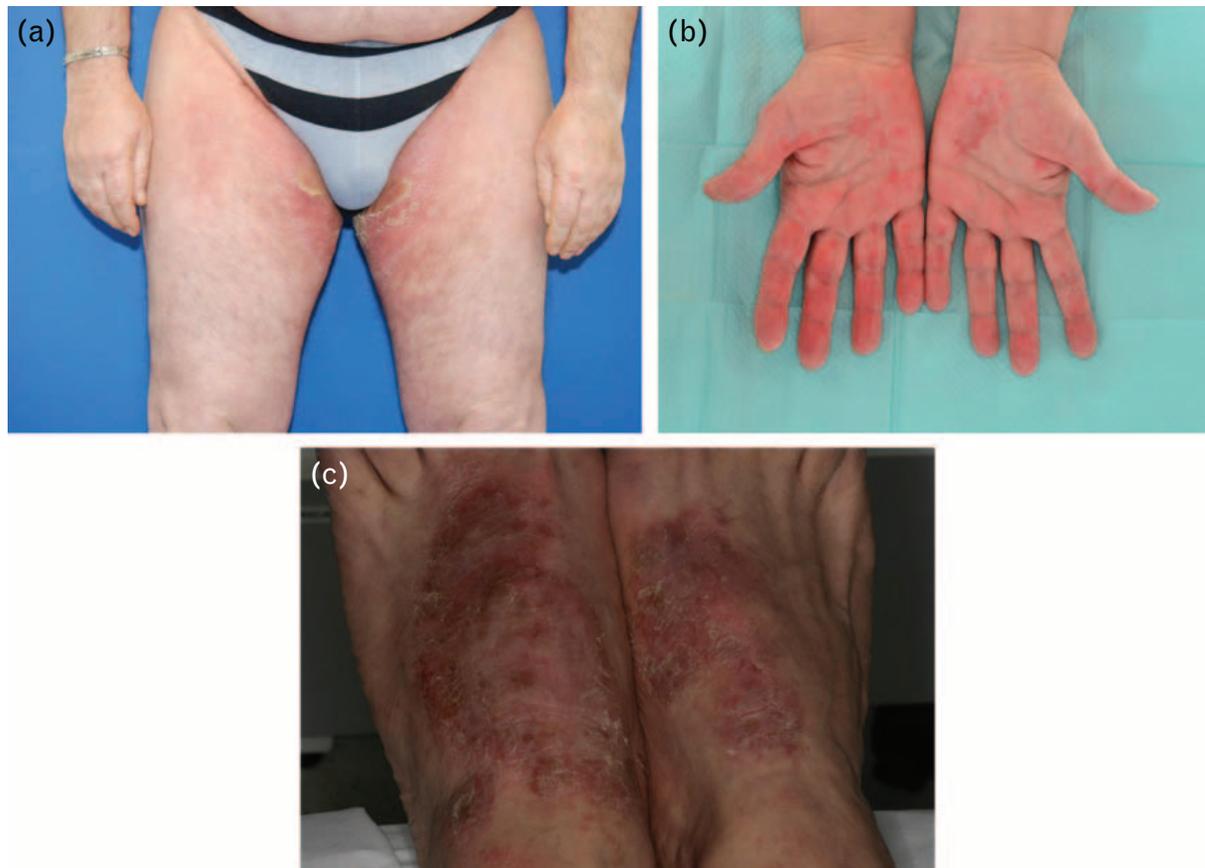


Dermatite lichenoïde



Toxicité cutanée

Psoriasis inversé et lésions acrales de psoriasis



Toxicités

Toxicité cutanée

Réactivation d'un lupus erythémateux et d'une pemphigoïde bulleuse



Toxicité cutanée

Grade 1

Macules/papules recouvrant <10% BSA, avec ou sans symptômes fonctionnels

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts, antihistaminiques...)

Réévaluation clinique après 2/3 semaines

Grade 2*

Macules/papules recouvrant 10 à 30 % BSA, avec ou sans symptômes fonctionnels
Limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts ou très forts, antihistaminiques...)

Biopsie cutanée si lésions atypiques ou mal tolérées

si lésions persistantes et mal tolérées : Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade ≤ 1 et dose <10mg/j)

Grade 3*

Macules/papules recouvrant > 30 % BSA, avec ou sans symptômes fonctionnels
Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne

Arrêt de l'immunothérapie

Biopsie cutanée

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes forts ou très forts, antihistaminiques...)

Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade ≤ 1 et dose <10mg/j)

Réaction potentiellement grave*

(vésicules ou bulles, décollement cutané, exanthème avec exfoliation, fièvre associée, atteintes muqueuses, œdème facial, signe de Nikolsky etc.)

Arrêt définitif de l'immunothérapie

prise en charge rapide, en milieu spécialisé

* Une biopsie cutanée doit être réalisée en cas de lésions atypiques, de grade 2 persistant et/ou mal toléré, de grade 3 ou de réaction potentiellement grave

Toxicités

Toxicité cutanée

Toxicités

Grade 1

Macules/papules recouvrant <10% BSA ,avec ou sans symptômes fonctionnels

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts, antihistaminiques...)

Réévaluation clinique après 2/3 semaines

Grade 2*

Macules/papules recouvrant 10 à 30 % BSA , avec ou sans symptômes fonctionnels
Limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts ou très forts, antihistaminiques...)

Biopsie cutanée si lésions atypiques ou mal tolérées

si lésions persistantes et mal tolérées : Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade \leq 1 et dose <10mg/j)

Grade 3*

Macules/papules recouvrant > 30 % BSA , avec ou sans symptômes fonctionnels
Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne

Arrêt de l'immunothérapie

Biopsie cutanée

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes forts ou très forts, antihistaminiques...)

Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade \leq 1 et dose <10mg/j)

Réaction potentiellement grave*

(vésicules ou bulles, décollement cutané, exanthème avec exfoliation, fièvre associée, atteintes muqueuses, œdème facial, signe de Nikolsky etc.)

Arrêt définitif de l'immunothérapie
prise en charge rapide, en milieu spécialisé

* Une biopsie cutanée doit être réalisée en cas de lésions atypiques, de grade 2 persistant et/ou mal toléré, de grade 3 ou de réaction potentiellement grave

Toxicité endocrinienne

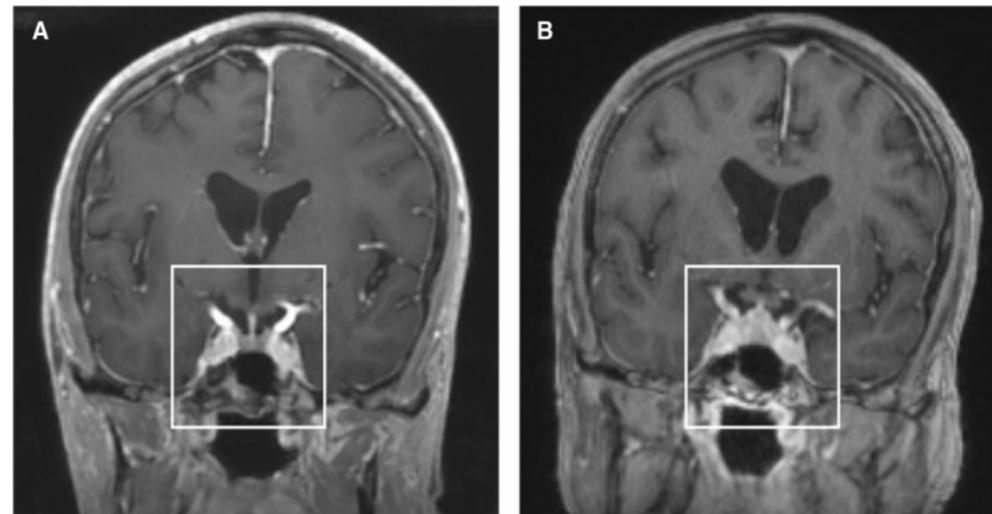
	Hypophysites	Dysthyroidies
Ac anti CTLA4	8 à 12 %	1 à 2%
Ac anti PD1	< 1%	8 à 10 %

Toxicité endocrinienne

	Hypophysite (%)
T.Z. Horvat et al. (3) (n = 298) D'avril 2011 à juillet 2013 Dose: 3 mg/kg	5,7
N. Abdel-Wahab et al. (4) (n = 234) Revue de la littérature Jusqu'à août 2015	29,1 0,4 (SiADH)
S.M. Corsello et al. (5) Revue de la littérature (13 articles) Dose: ≤ 3 mg/kg > 3 mg/kg	1,8-3,3 4,9-17
C. Boutros et al. (6) Dose: de 3 à 10 mg/kg	6-8
L. Spain et al. (7) Dose: ≤ 3 mg/kg > 10 mg/kg	4 13
M. Ryder et al. (8) (n = 256) De 2007 à 2013 Dose: 3 ou 10 mg/kg	8
F. Torino et al. (9) (n = 3 788) Revue de la littérature (13 études) Dose: - de 3 à 10 mg/kg (ipilimumab) - 15 mg/kg (trémélimumab)	0-25

anti-CTLA-4 +++

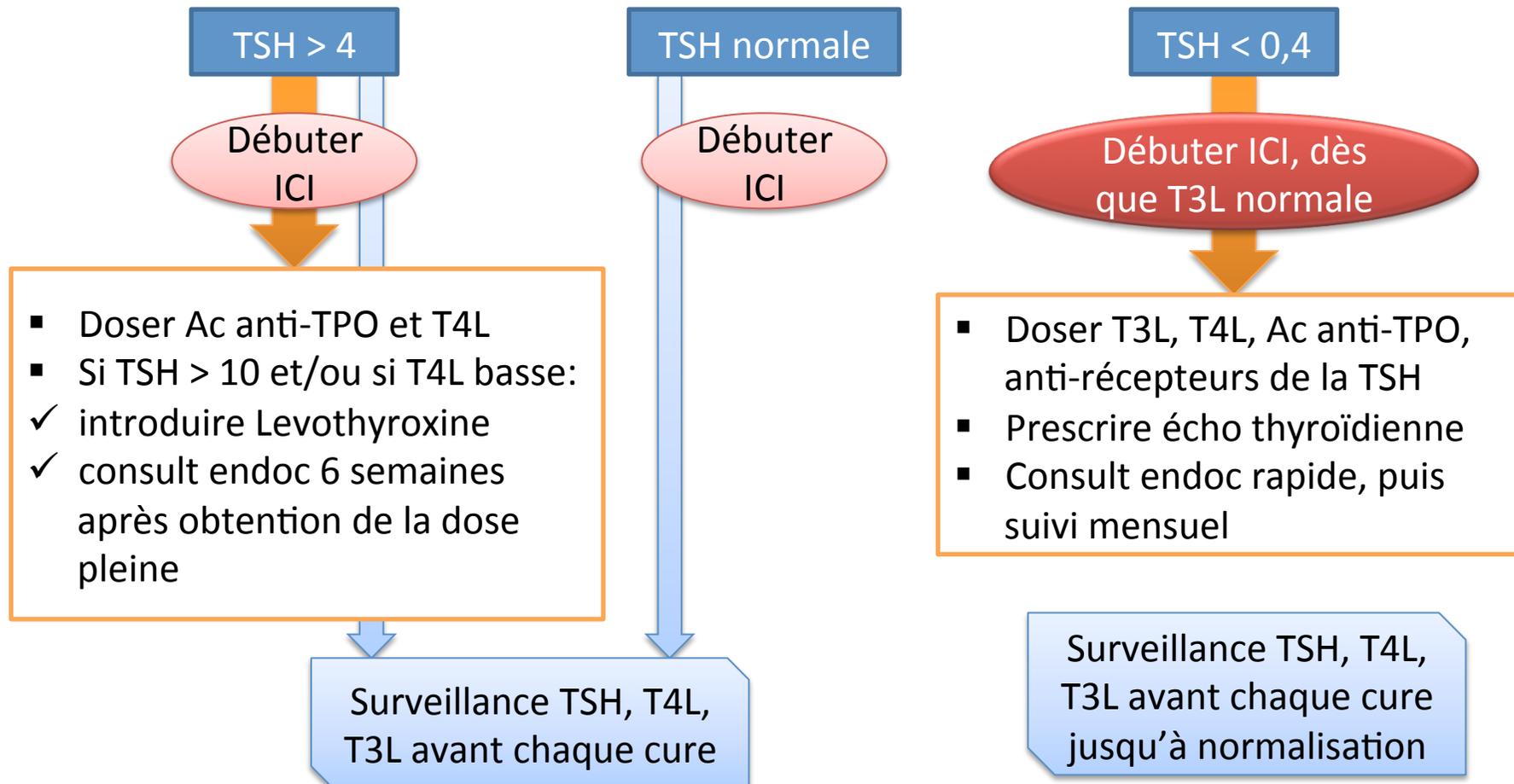
Bilan antéhypophysaire préalable avec :
cortisol à 8 heures, ACTH, TSH, T4 libre, FSH, LH, estradiol chez la femme et testostérone chez l'homme



IRM pour éliminer une métastase hypophysaire en urgence car caractère transitoire des anomalies.

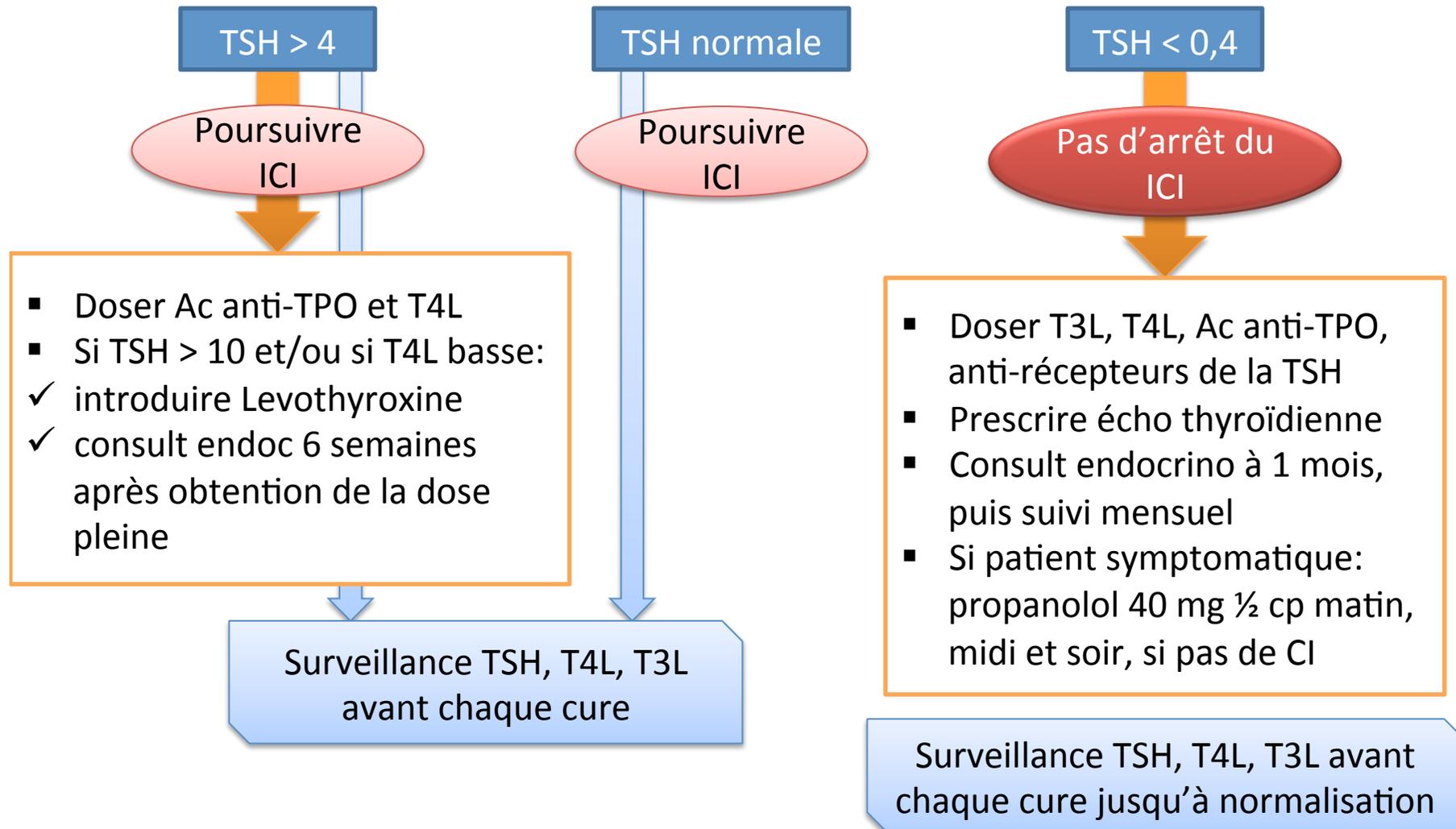
Toxicité endocrinienne

Doser TSH, T4L, T3L



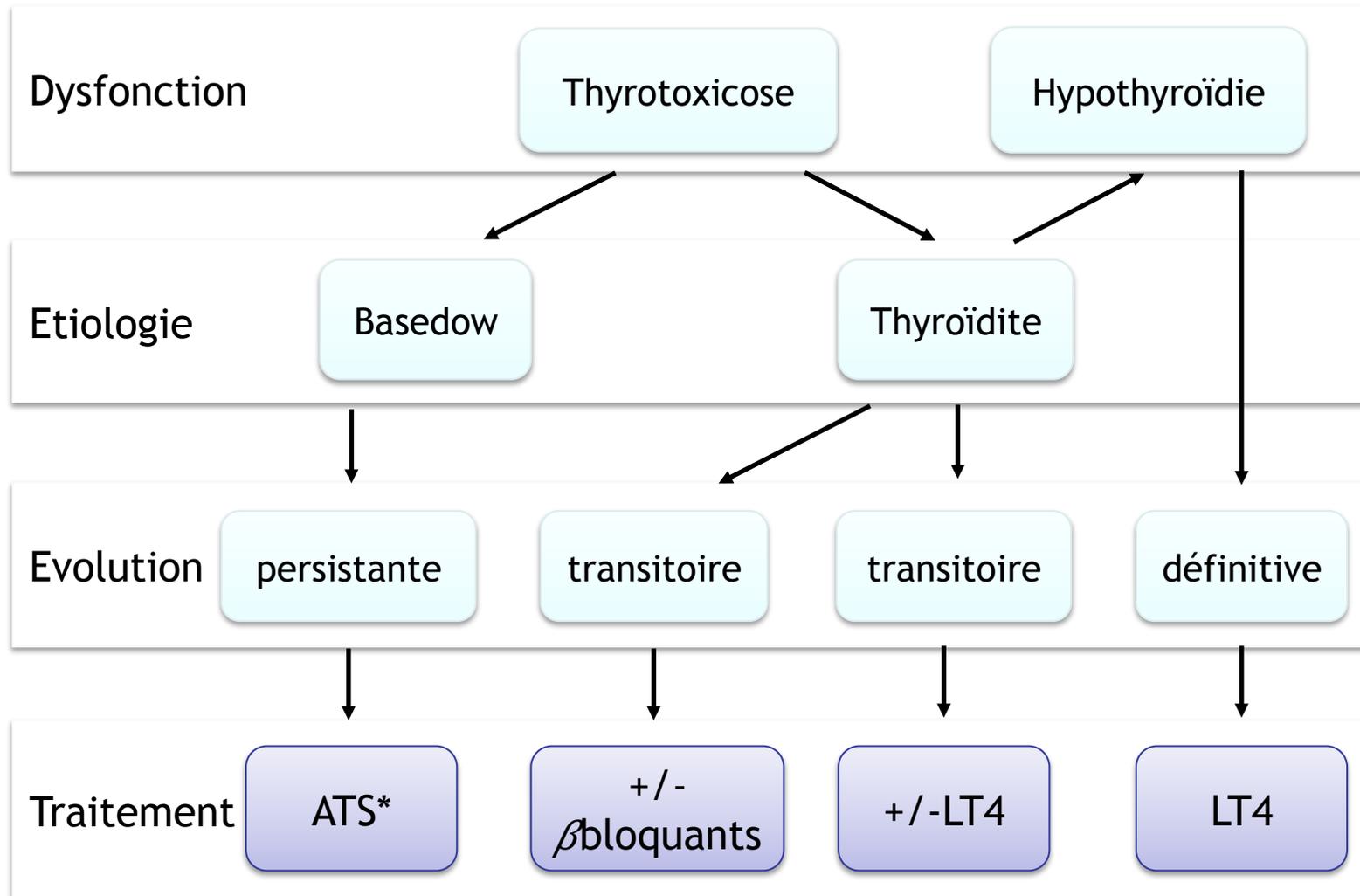
Toxicité endocrinienne

Surveillance de la TSH, T4L, T3L

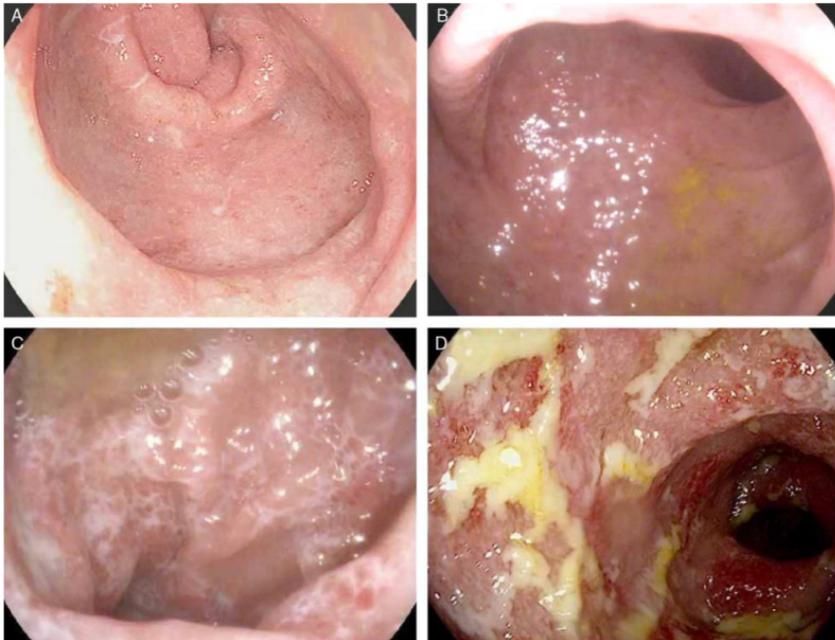


Toxicités

Toxicité endocrinienne

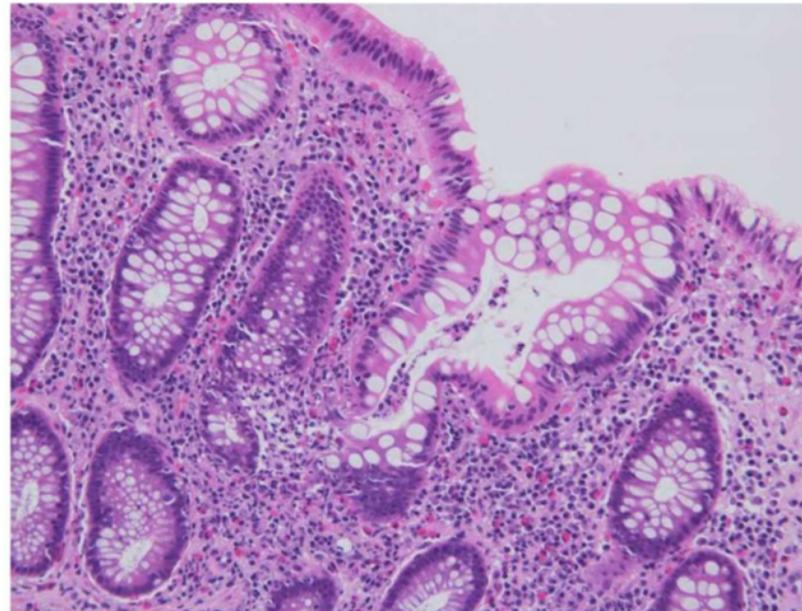


Toxicité digestive



Endoscopie : aspect de colite inflammatoire “Crohn-like”, avec un aspect de colite ulcérée, parfois extensive, pouvant s’étendre au rectum, à l’anus, au sigmoïde et à l’iléon

Biopsies : aspect histologique de colite aiguë multifocale, ou parfois granulomateuse (Ipilimumab), soit une inflammation diffuse de la muqueuse.



Toxicité digestive

- **Colite sévères.**
- **RCH-like**
- **Recto/coloscopie**



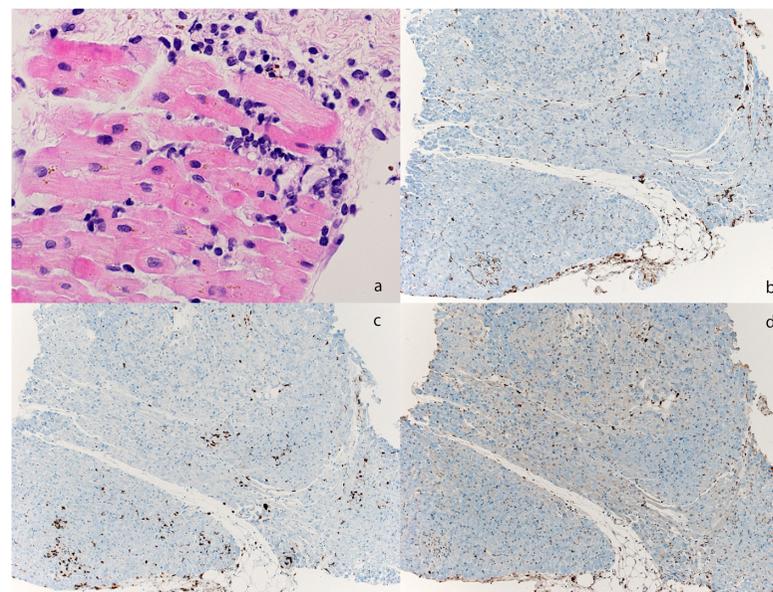
CHU Toulouse (L. Alric)

- **Traitement par corticoïdes, anti-TNF α**

Toxicité cardiaque

Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma

Heinz Läubli^{1,4†}, Cathrin Balmelli^{1†}, Matthias Bossard², Otmar Pfister², Kathrin Glatz³ and Alfred Zippelius^{1,4*}



Toxicité cardiaque

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

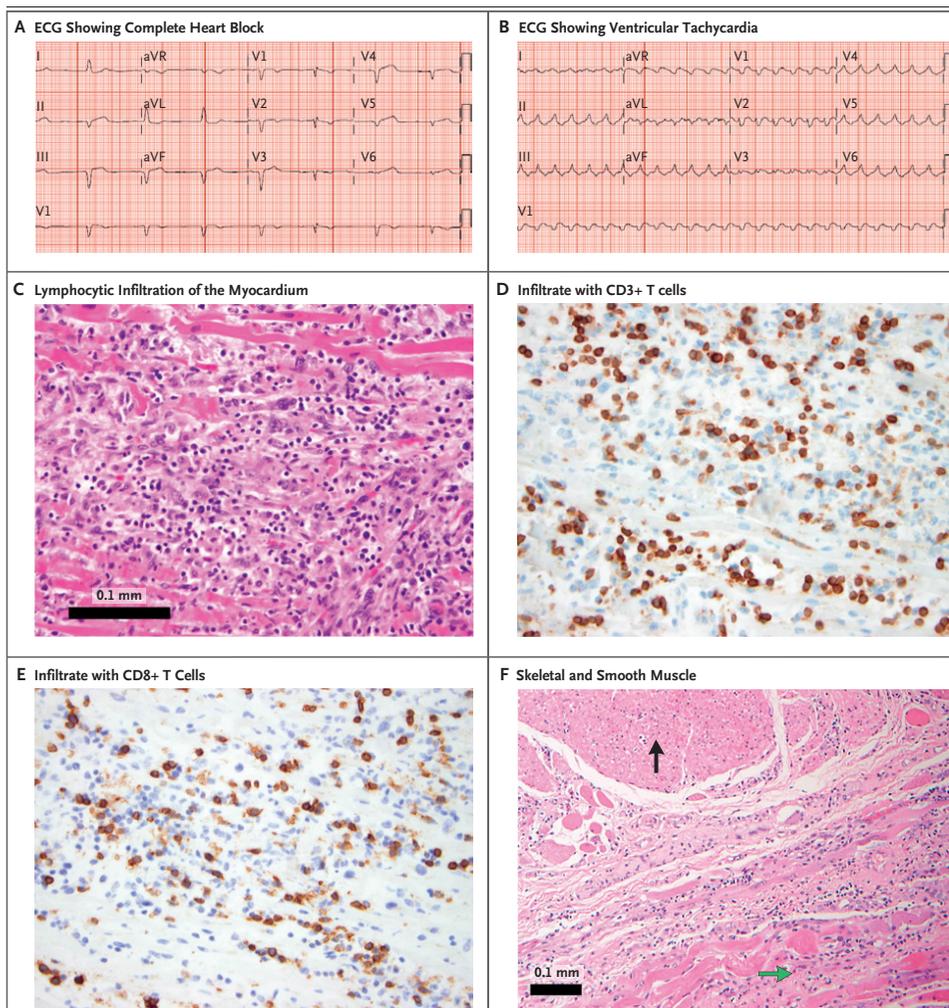


Table 1. Incidence of Myocarditis and Myositis in Patients Receiving Nivolumab or Ipilimumab plus Nivolumab.

Characteristic	Nivolumab (N = 17,620)	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 2974)
Myocarditis		
Any*	10 (0.06)	8 (0.27)
Fatal events	1 (<0.01)	5 (0.17)
Myositis		
Any	27 (0.15)	7 (0.24)
Fatal events	2 (0.01)	1 (0.03)

Toxicité rénale

Study (year)	Randomization	Blinding	An account of all patients	Overall score
Robert <i>et al.</i> (2015)	2	2	1	5
Weber <i>et al.</i> (2015)	2	0	1	3
Brahmer <i>et al.</i> (2015)	2	0	1	3
Borghaei <i>et al.</i> (2015)	2	0	1	3
Ribas <i>et al.</i> (2015)	2	0	1	3
Robert <i>et al.</i> (2015)	2	0	1	3
Larkin <i>et al.</i> (2015)	2	2	1	5
Postow <i>et al.</i> (2015)	2	2	1	5

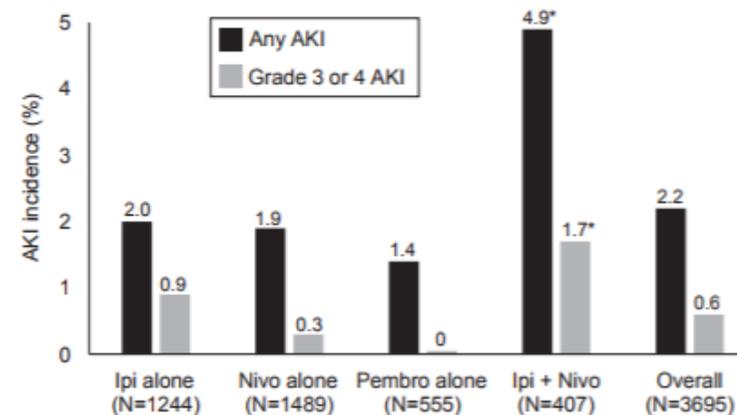
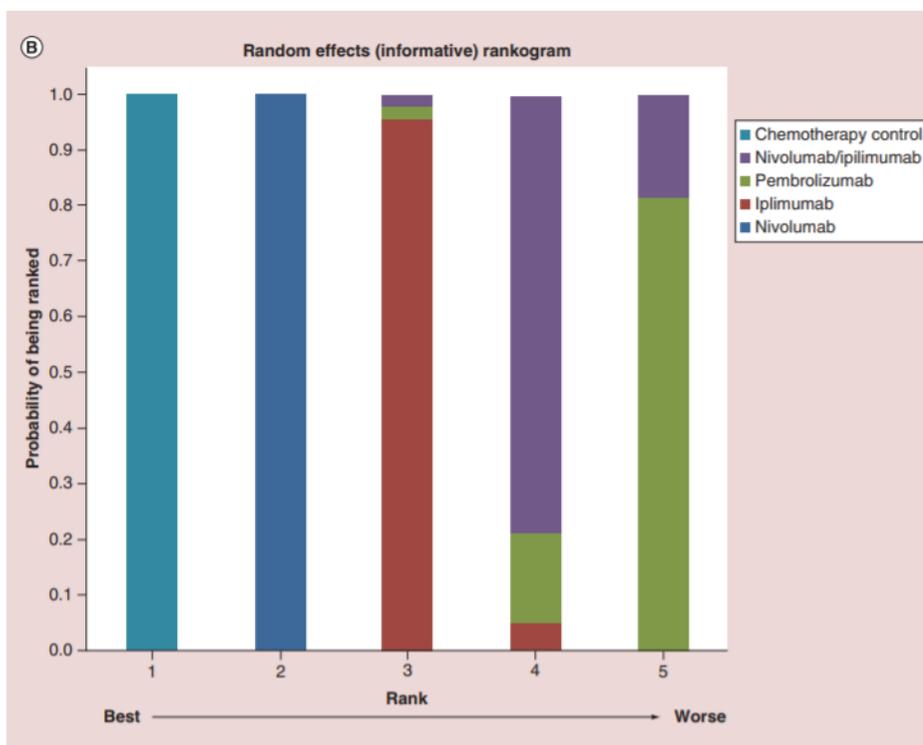
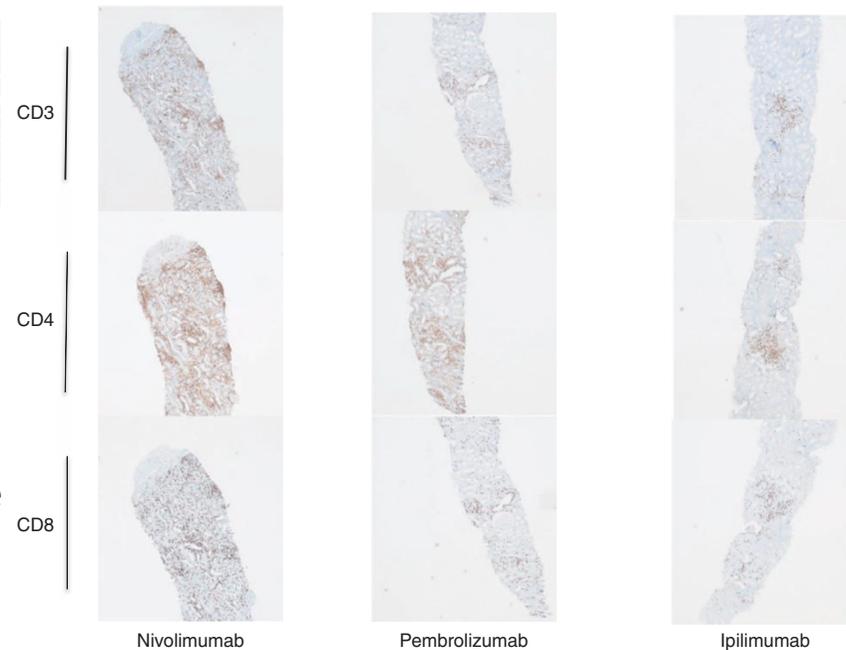
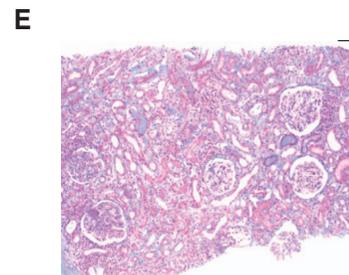
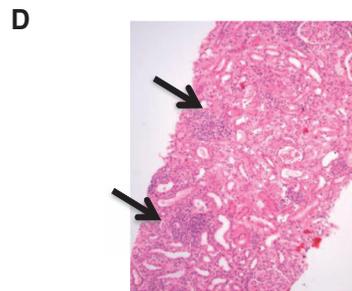
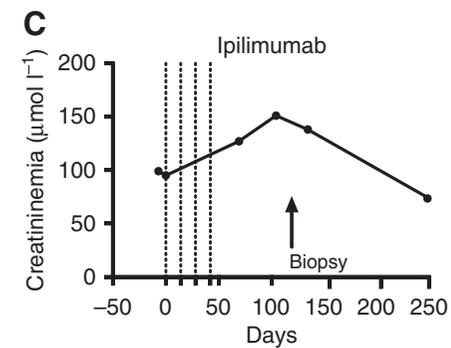
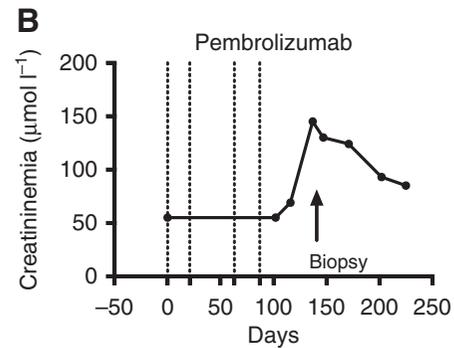
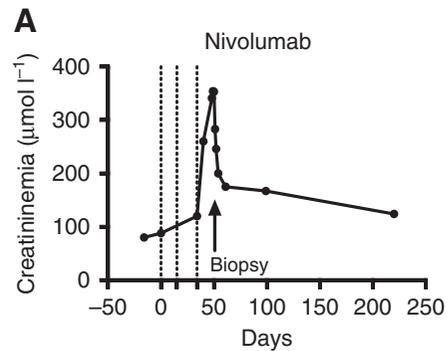


Figure 3 | Estimated incidence of CPI-associated AKI. * $P < 0.01$ for each of the following comparisons: Ipi + Nivo compared to Ipi alone, Nivo alone, and Pembro alone. AKI, acute kidney injury; CPI, checkpoint inhibitor; Ipi, ipilimumab; Nivo, nivolumab; Pembro, pembrolizumab.

Toxicité rénale



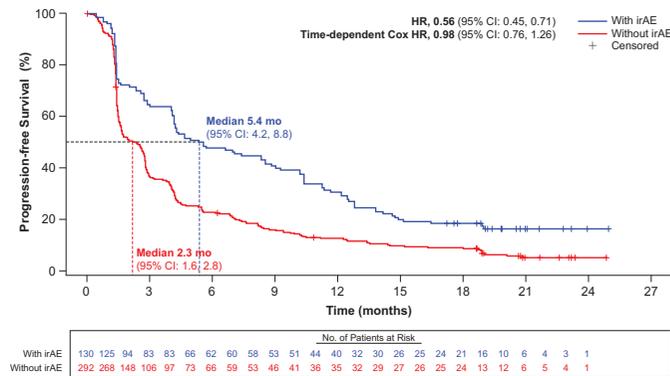
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (parfois granulomateuse) ;

Syndrome néphrotique secondaire à une atteinte rénale induite par le complément (néphrite lupique), ou à une atteinte des podocytes glomérulaires (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM))

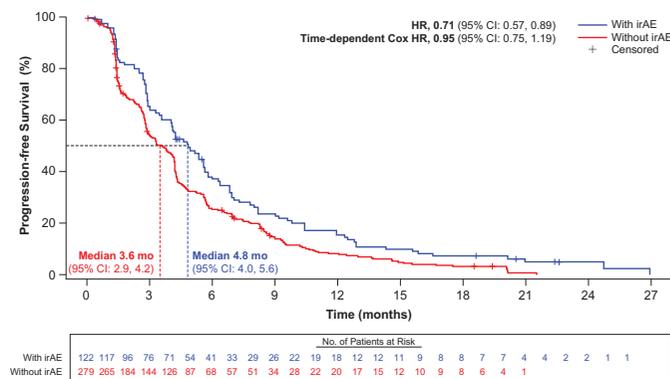
Impact sur la PFS ?

Impact de la survenue d'irAE sur la PFS (étude OAK)

Atezolizumab arm

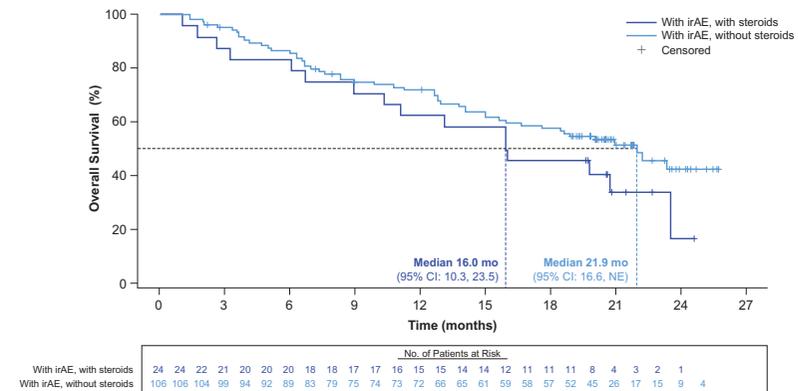


Docetaxel arm

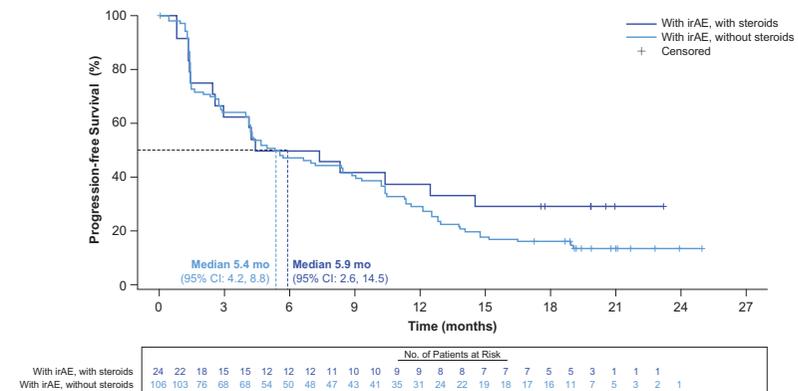


Impact des corticosteroides sur l'OS et la PFS en cas d'irAE

OS

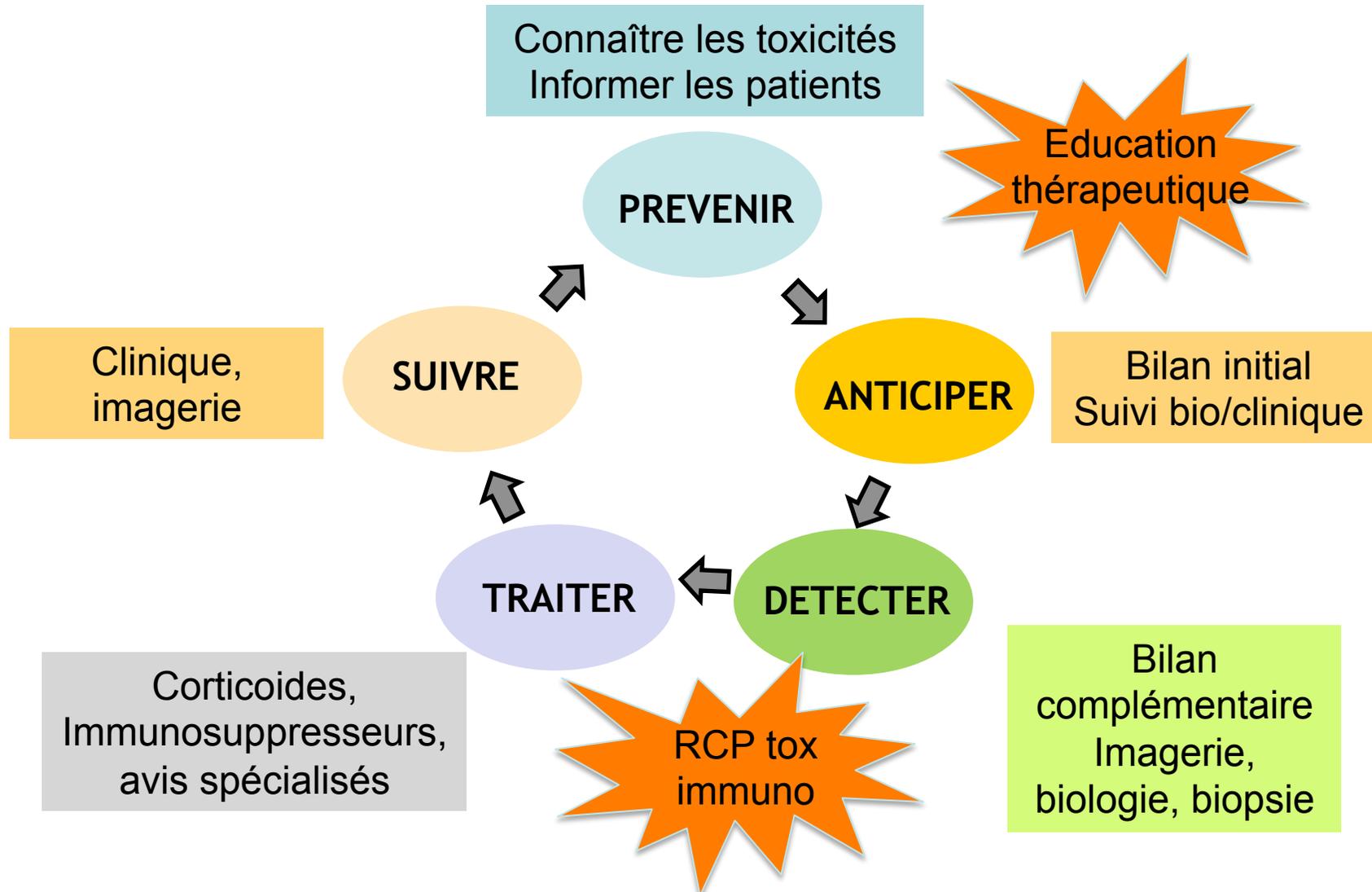


PFS



Toxicités

Conclusion



Perspectives

- **Mécanismes physiologiques**
- **Identification des patients à risque (marqueurs cliniques et biologiques)**
- **Amélioration des traitements (choix des immunosuppresseurs)**
- **Valeur pronostique de ce type de toxicité**
- **Reprise de l'immunothérapie (quelles molécules, quelle précaution, quelle surveillance)...
IMMUNOTOX 2.**