

# Complications des immunothérapies des cancers

## Congrès des Actualités en Réanimation 2023

**Pr Olivier Lambotte**

Service de Médecine Interne – Immunologie Clinique

CHU Bicêtre

Université Paris Saclay

UMR 1184 Inserm / CEA / Paris Saclay

[olivier.lambotte@aphp.fr](mailto:olivier.lambotte@aphp.fr)



# Liens d'intérêt

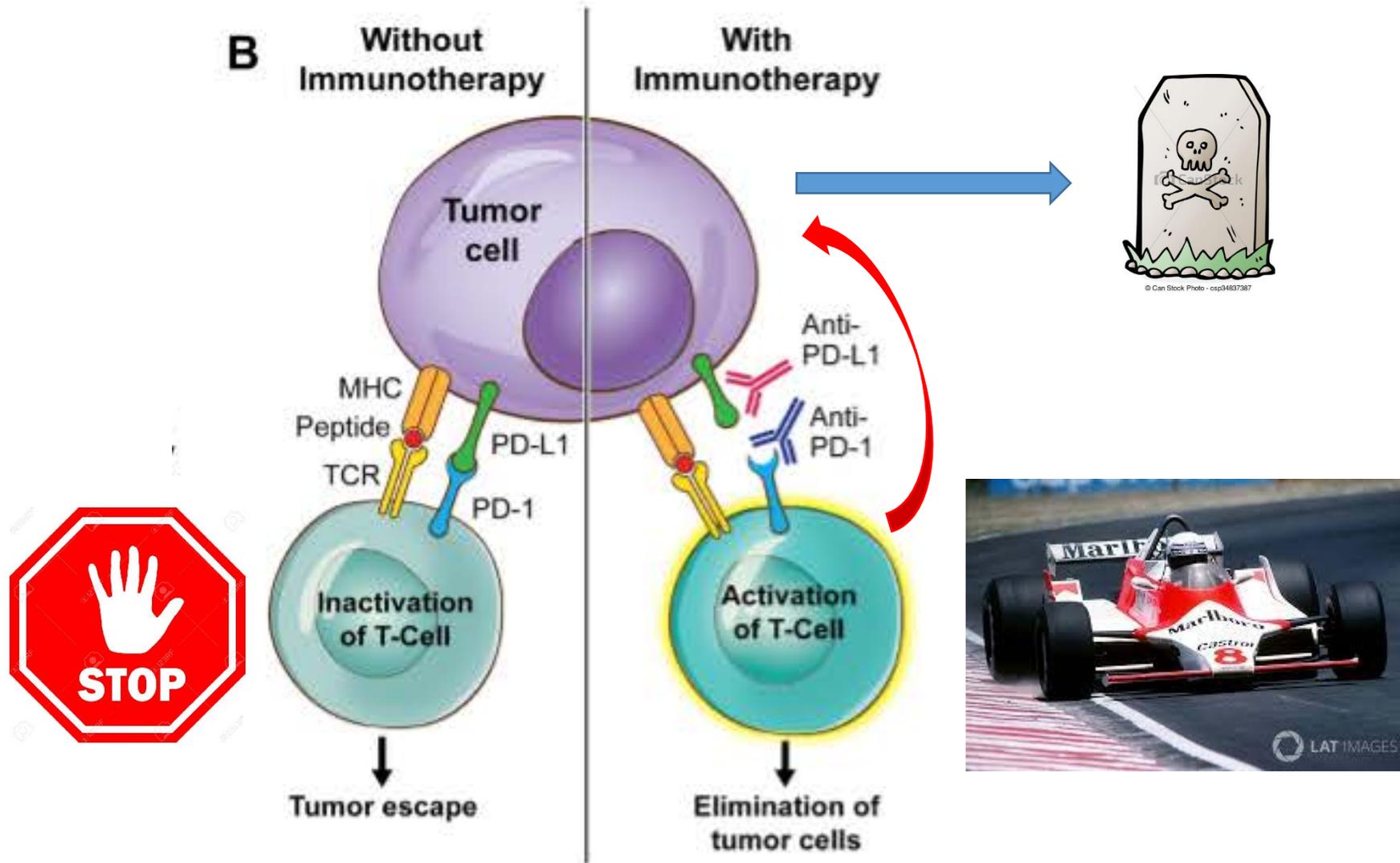
- BMS
- MSD
- Astra Zeneca
- Boehringer
- AbbVie
- Gilead

# Les immunothérapies des cancers

Un champs en pleine évolution !

- **Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire (anti immune-checkpoints ou immune checkpoints inhibiteurs [ICI])**
- Les thérapies cellulaires (CAR-T cells)
- Les anticorps monoclonaux bi-spécifiques et T-cell engager
- Les challenges pour la réanimation...

# Blocage des Immune checkpoints = restauration de la réponse anti-tumorale



# Deux axes ciblés avec les ICI (AMM/ATU)

## 1. Voie CTLA4: Anti-CTLA4 = ipilimumab

**Mélanome** métastatique ou non résecable et en progression après un inhibiteur de BRAF si mutation

## 2. Voie PD1

### Nivolumab

### Cemiplimab : **carcinomes cutanés**

- **Mélanome** avancé ou métastatique ou non résecable en association ou non à l'ipilimumab = 1<sup>ère</sup> ligne+++
- **Cancer du poumon non à petite cellule** métastatique en progression, après ou sous chimiothérapie
- **Cancer du rein** métastatique en progression, après ou sous chimiothérapie

### Pembrolizumab

**Mélanome** idem

**Cancer du poumon** idem mais PDL1+ en 1<sup>ère</sup> ligne

**Maladie de Hodgkin** en rechute après autogreffe ou si autogreffe impossible

**Cancer ORL en rechute métastatique** si PDL1+ et échec chimiothérapie

**Tumeurs urothéliales métastatiques** si échec ou inéligibilité à une chimiothérapie

## 3. Anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab et avelumab)

Atezolizumab et durvalumab = tumeurs urothéliales et cancer du poumon, Avelumab = carcinome de Merkel M+

# *Indications en explosion !!!*

**En association+++++**

Cancer du sein triple négatif

Cancer de l'endomètre

Cancer estomac

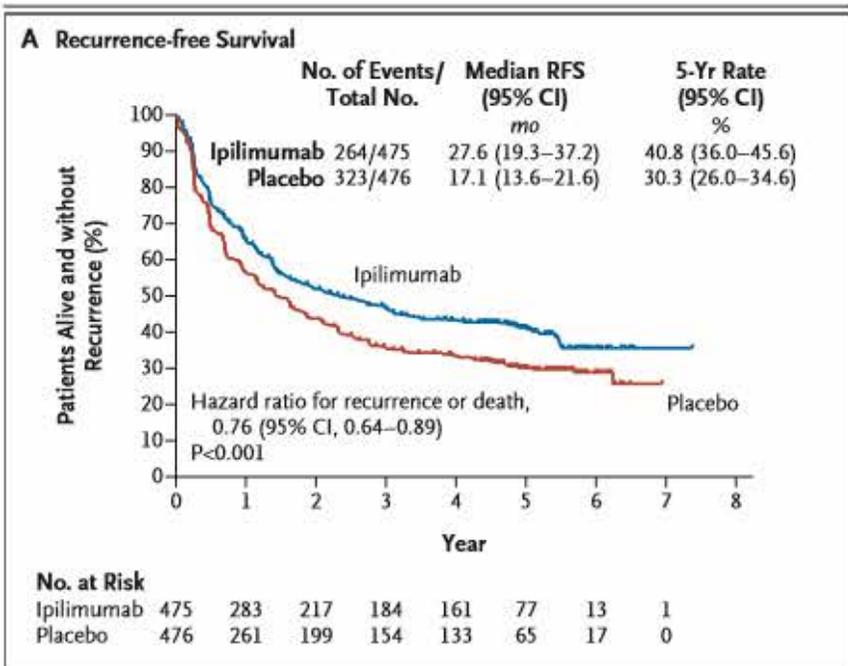
Carcinome hépato-cellulaire

# Le futur = l'adjuvant et le néo-adjuvant++

## Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.-J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok, H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P.A. Ascierto, J.M. Richards, C. Lebbé, V. Ferraresi, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas, S. Tahir, A. Hauschild, J.C. Hassel, F.S. Hodi, C. Taitt, V. de Pril, G. de Schaetzen, S. Suciú, and A. Testori

Eggermont et al. NEJM 2016

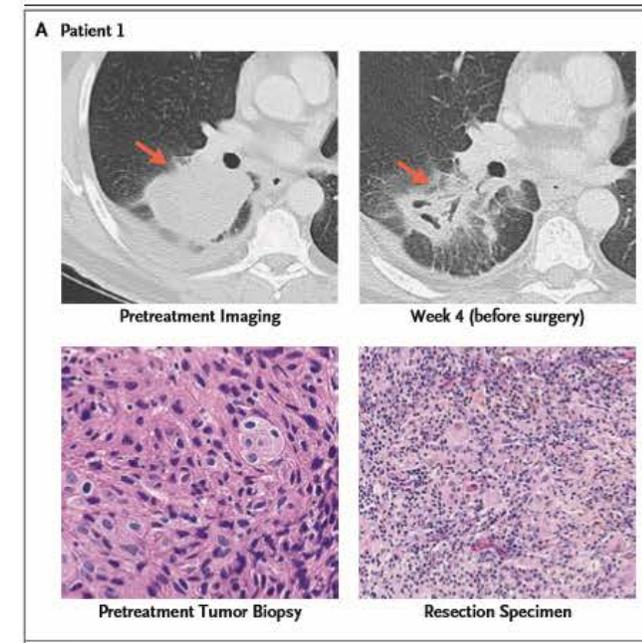


## Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J.E. Chaft, K.N. Smith, V. Anagnostou, T.R. Cottrell, M.D. Hellmann, M. Zahurak, S.C. Yang, D.R. Jones, S. Broderick, R.J. Battafarano, M.J. Velez, N. Rekhtman, Z. Olah, J. Naidoo, K.A. Marrone, F. Verde, H. Guo, J. Zhang, J.X. Caushi, H.Y. Chan, J.-W. Sidhom, R.B. Scharpf, J. White, E. Gabrielson, H. Wang, G.L. Rosner, V. Rusch, J.D. Wolchok, T. Merghoub, J.M. Taube, V.E. Velculescu, S.L. Topalian, J.R. Brahmer, and D.M. Pardoll

Forde et al. NEJM 2018

- Phase 2
- 2 injections de nivolumab puis chirurgie

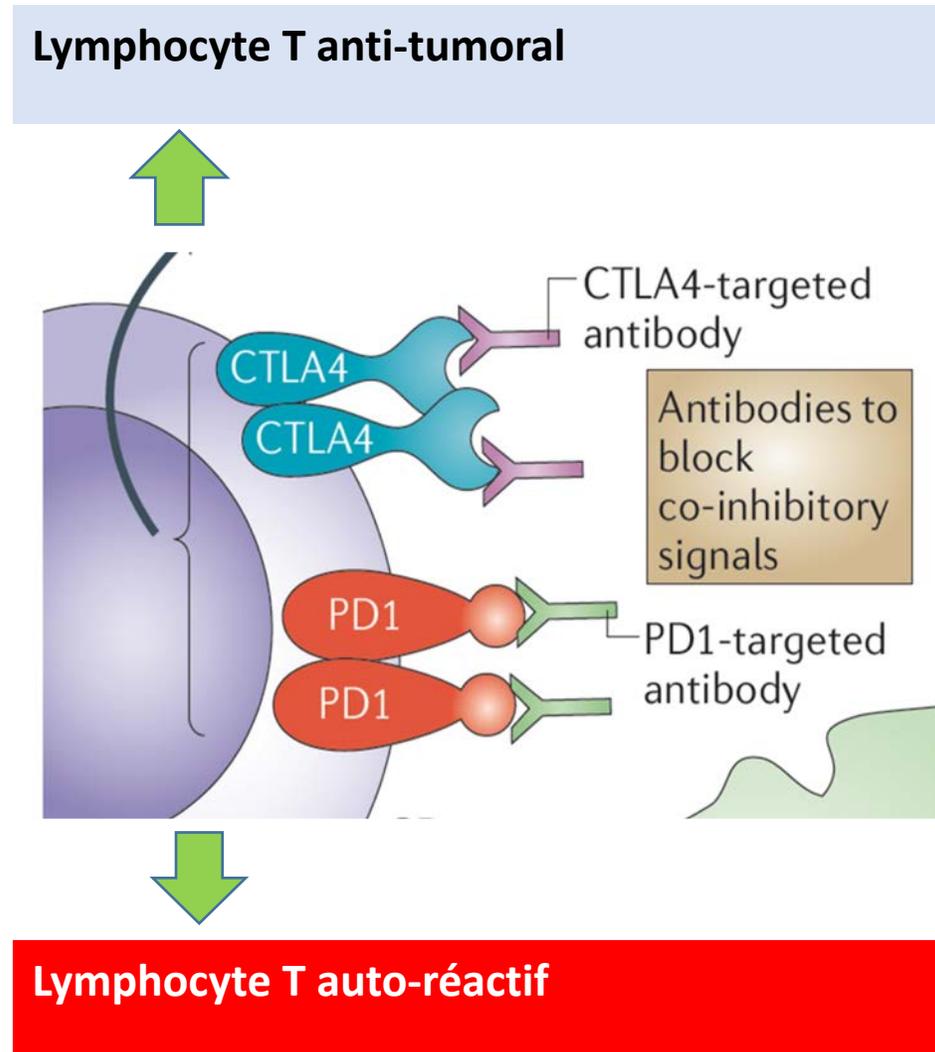


Les ICI sont :

- une avancée majeure en cancérologie

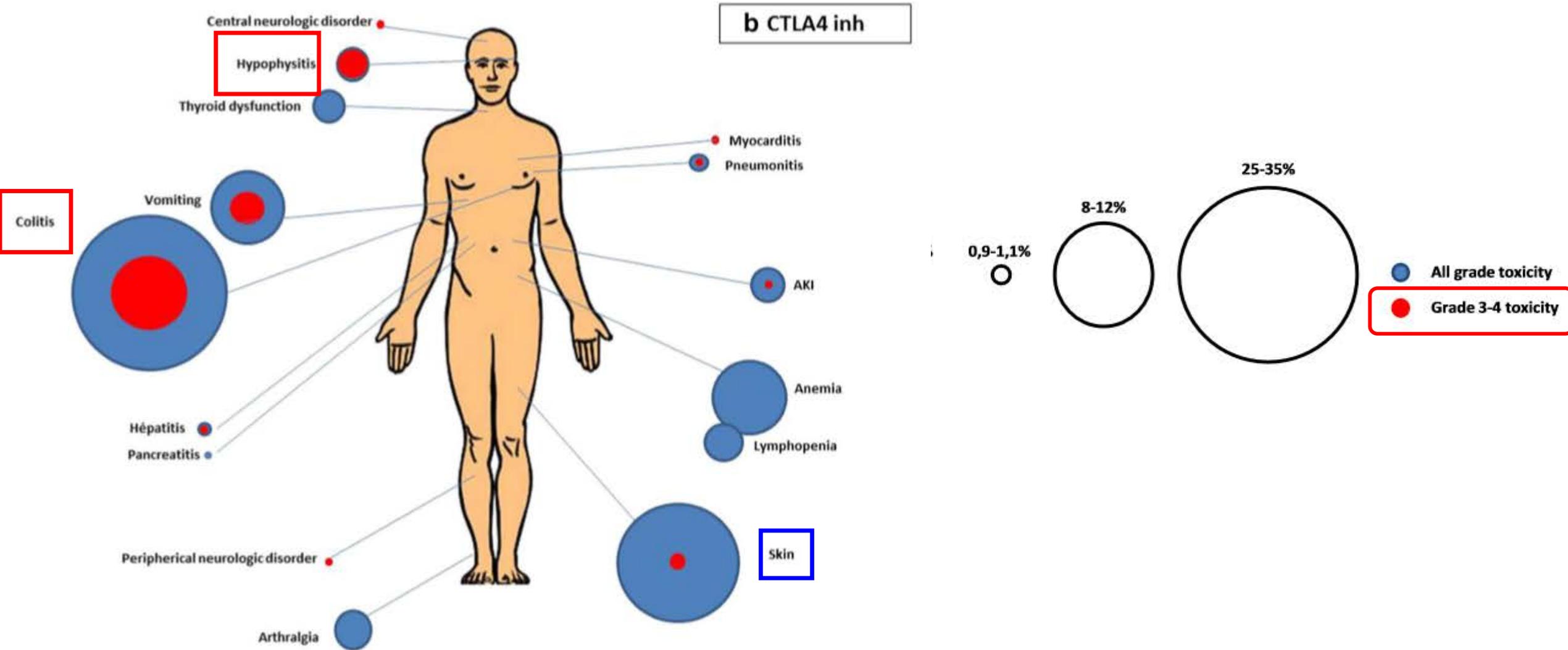
- mais au prix d'un nouveau type de toxicité auto-immune (immune-related adverse events – irAEs)

= blocage non spécifique de leur cible  
=> réactivation de Lymphocytes T auto-réactifs



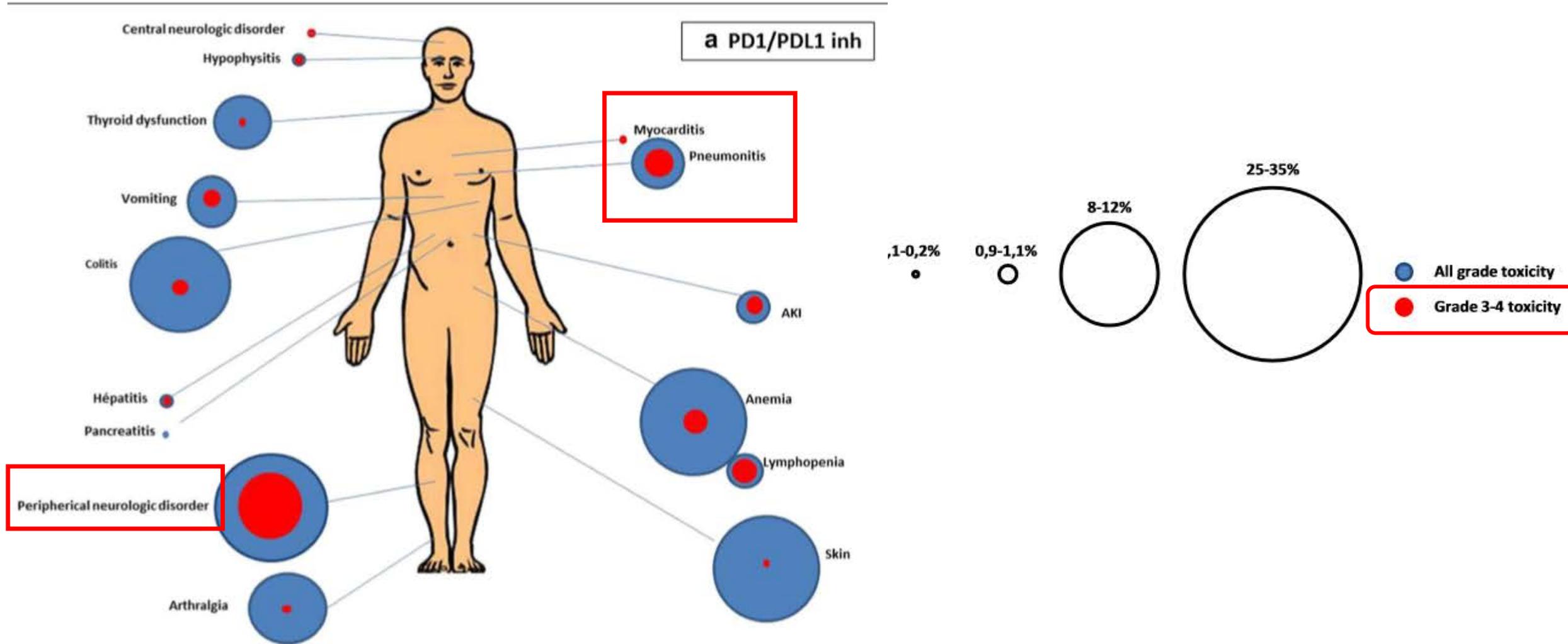
# Anti-CTLA4 Ipilimumab

70% des patients vont développer un irAE tout grade dont 20% de grade 3-5



# Anti-PD-1 / PD-L1

80% des patients vont développer un irAE tout grade dont 8% de grade 3-5

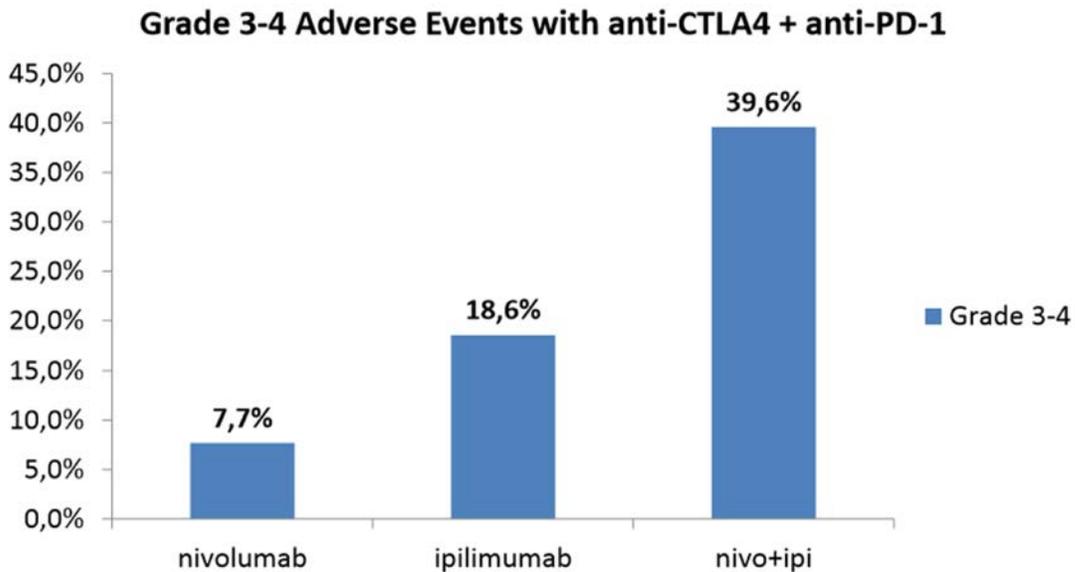


Lemiale et al. Ann. Intensive Care (2019)

# Le futur est aux combinaisons... mais majoration de la toxicité

- Majoration des toxicités de deux immunothérapies

- Majoration des toxicités d'une immunothérapie + chimiothérapie ou + thérapies ciblées



Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015.

**Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.\***

Event	Pembrolizumab Combination (N=278)		Placebo Combination (N=280)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	80 (28.8)	30 (10.8)	24 (8.6)	9 (3.2)
Hypothyroidism	22 (7.9)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
Hyperthyroidism	20 (7.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Pneumonitis	18 (6.5)	7 (2.5)†	6 (2.1)	3 (1.1)†
Infusion reaction	8 (2.9)	4 (1.4)	6 (2.1)	1 (0.4)
Colitis	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.1)
Hepatitis	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
Severe skin reaction	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypophysitis	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
Thyroiditis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Nephritis	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

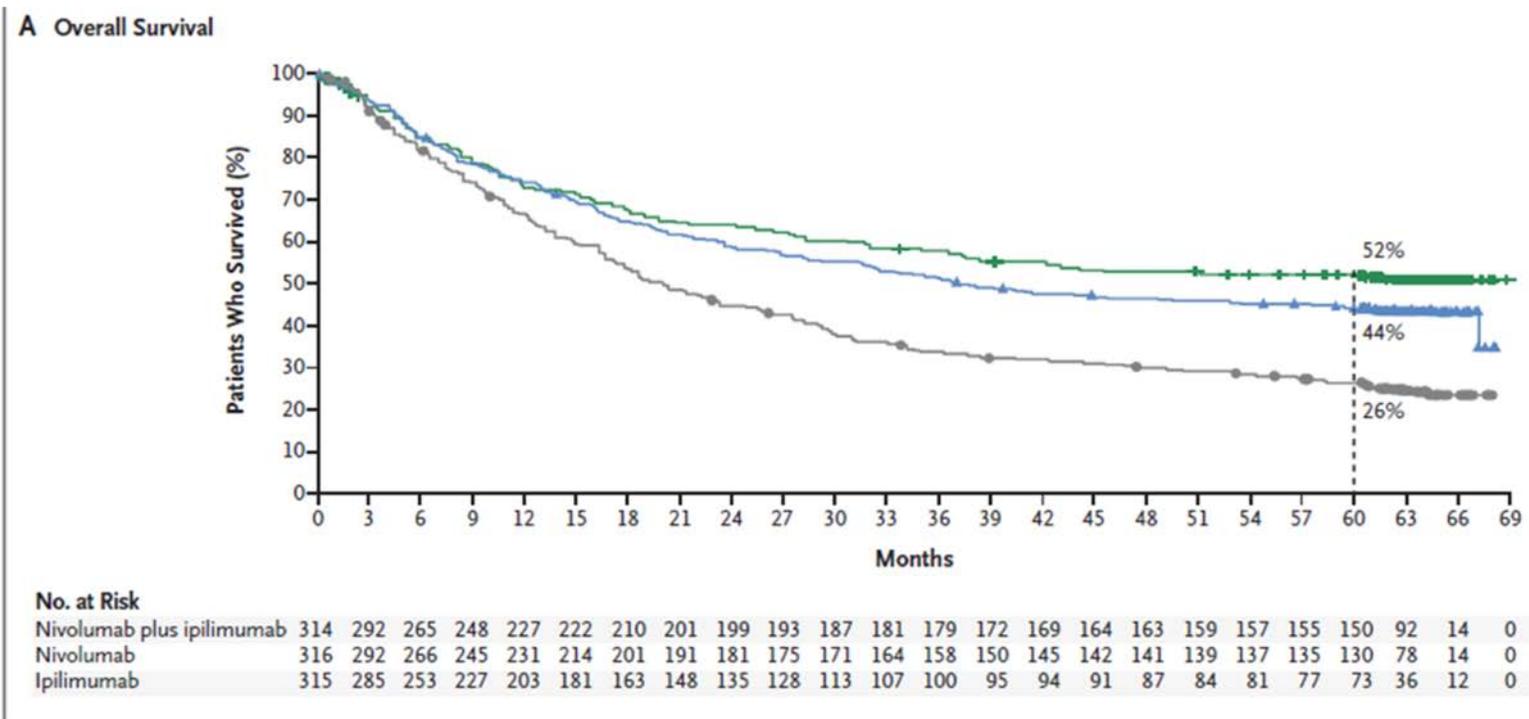
Paz-Ares L et al. NEJM 2018, **Chimio +/- anti-PD-1**

# Patient avec cancer évolué sous ICI avec une détresse vitale

- Comment raisonner ?

1/ Admet-on le patient en réanimation ?

**OUI (sans discussion) =  
réanimation d'attente comme en  
hématologie**

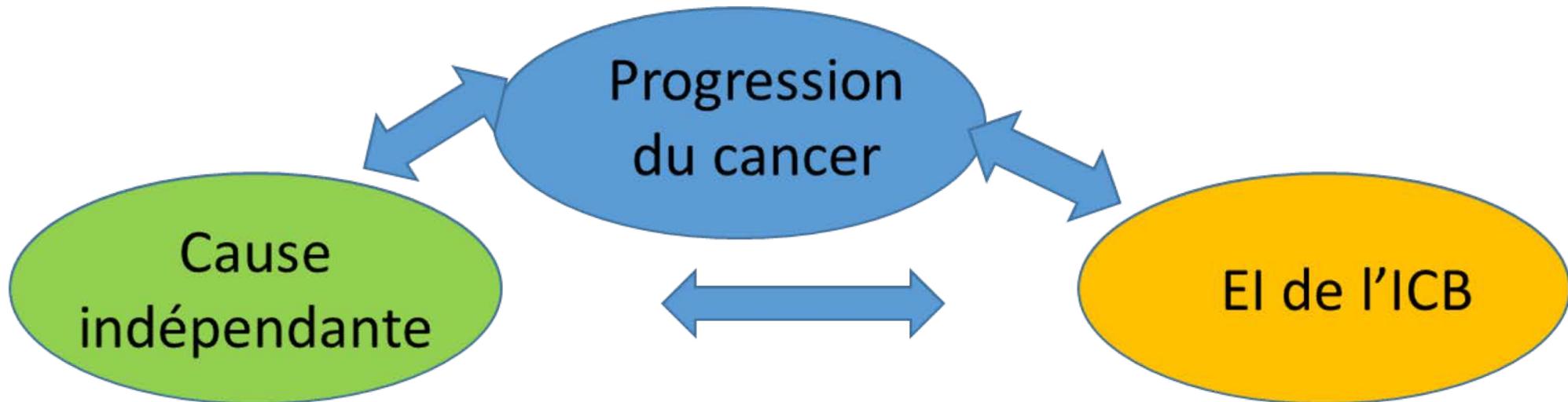


**Mélanome métastatique**  
**Survie globale à 5 ans**  
Anti-CTLA4 + anti PD-1 = 52%  
Anti-PD-1 = 44%  
Anti-CTLA4 = 26%

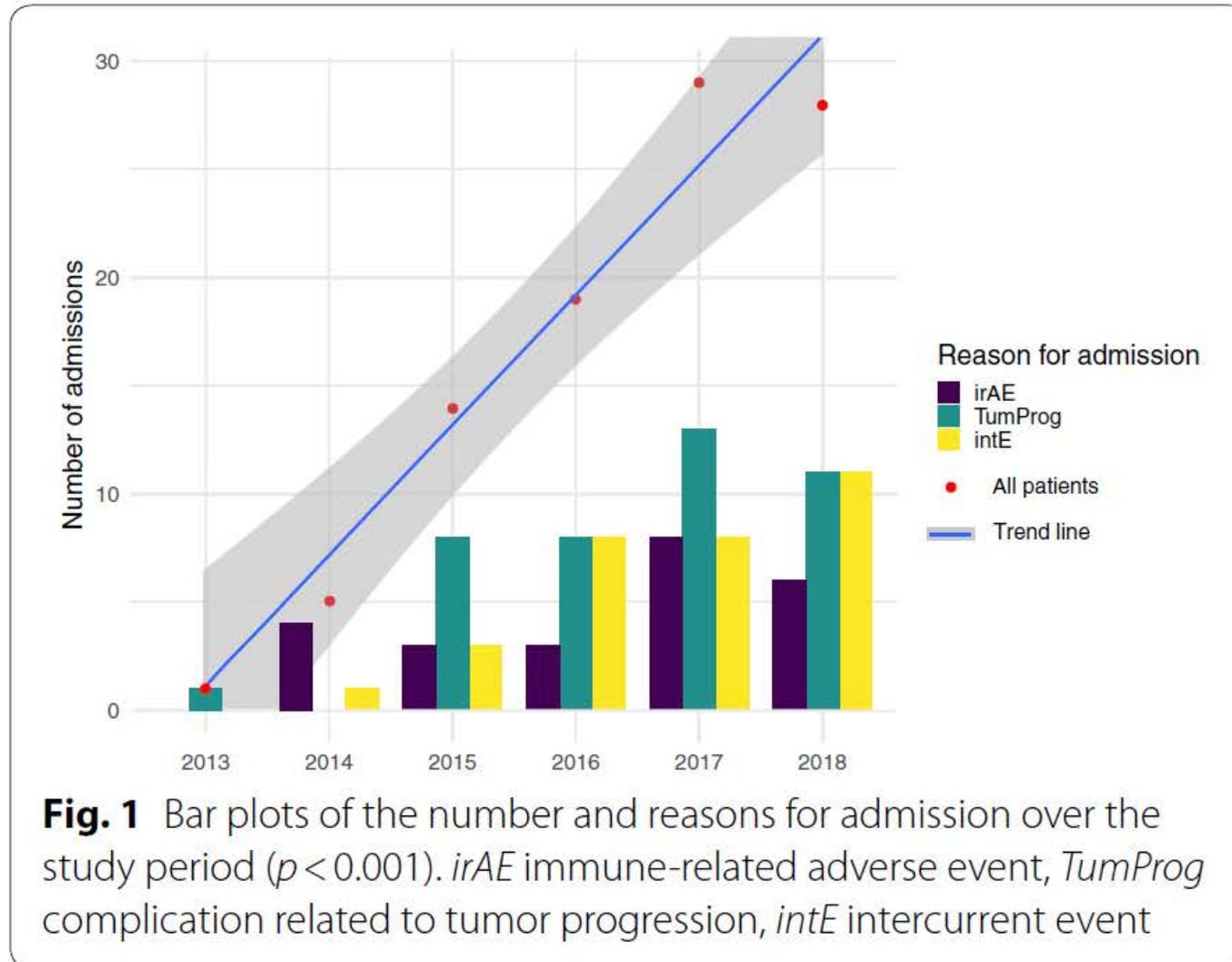
# Patient avec cancer évolué sous ICI avec une détresse vitale

- Comment raisonner ?

2/ Quel est l'origine des symptômes ?



# Réanimation et ICI : admissions croissantes !



# Patient avec cancer évolué sous ICI avec une détresse vitale

- Comment raisonner ?

2/ Quel est l'origine des symptômes ?

- Quelles sont les principales toxicités immuno-médiées conduisant à la réanimation ?

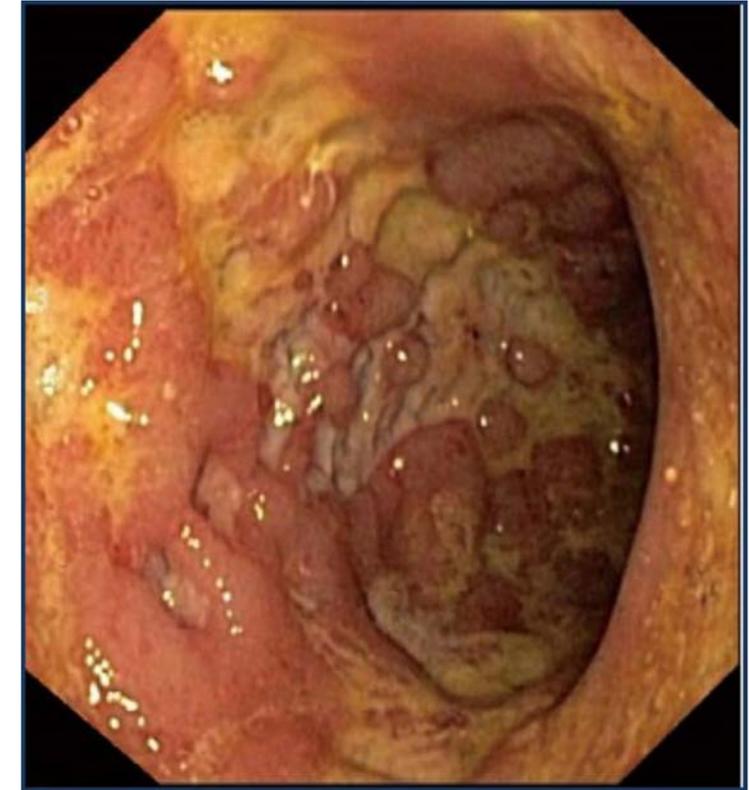
# Toxicité digestive

**Diarrhées et douleurs abdominales = colite inflammatoire « Crohn like »**  
**Evolution vers perforation intestinale et péritonite**  
**!! Grades 3-5**  
**Réversibles ss tt**

**Ipilimumab**  
**30-40%**

**Anti-PD1 (L1)**  
**15-20%**

Collins et al. Ann Oncol 2017



Slangen et al., World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2013

## **MANAGEMENT**

- **Importance de l'enquête étiologique**
- **Vérifier absence d'infection (Clostridium difficile, CMV...)**
- **Rectoscopie++ (colo) + scanner abdominal dès grade 2**
- **Corticothérapie 1 mg/kg/j dès grade 2, bolus si grade > 2**
- **Ajout anti-TNF $\alpha$  si pas d'amélioration J5**
- **Grade 2 = Augmentation de la fréquence des selles (4 – 6 fois par jour) ou du volume par la stomie**

**Toxicité hépatique ( 5-10%)**

**Hépatite aigue grave rares ++**

**Attention aux diagnostics différentiels +++ (autre médicament et hépatite virale)**

# Toxicité endocrinienne

4-10% en moyenne

## Ipilimumab

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne

DID

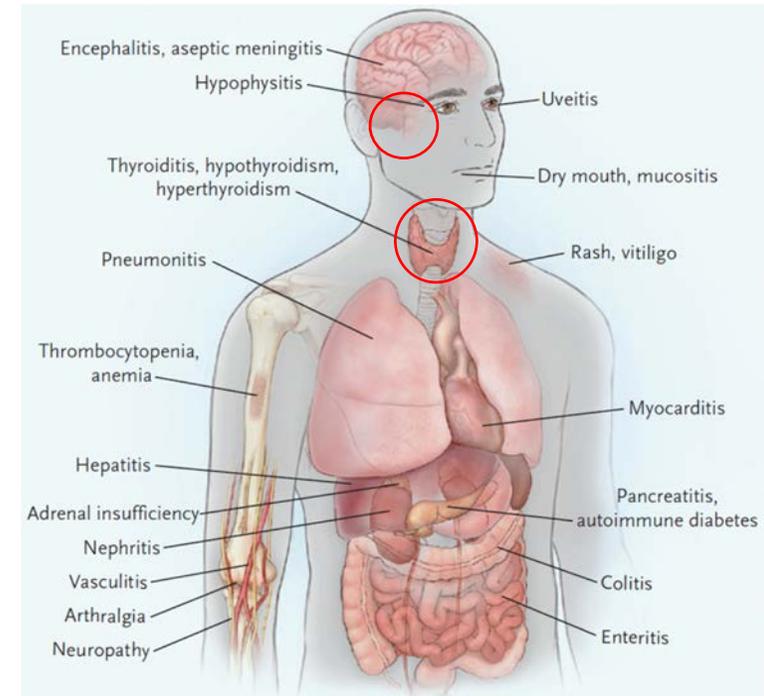
Hypophysite ++

## Anti-PD-1 (L1) : 30%

Thyroïdite avec hypo/hyperthyroïdie

Insuff surrénalienne,

Hypophysite



Postow, M.A., et al. (2018). *N. Engl. J. Med.* 378, 158–168.

## !! Symptômes difficiles

FATIGUE +++

- Hypotension
- Crise thyrotoxique
- Hypothyroïdie symptomatique

Tox le plus souvent irréversibles...

## MANAGEMENT

- Y PENSER +++

Exploration TSH et cortisol si doute

IRM cérébrale si doute hypophysite

Tt= oothérapie

Hypophysite : hydrocortisone +++ (avant levothyrox)

# Toxicité pulmonaire

Toux, dyspnée +/- fébrile

**Pneumonies interstitielles ++ tout type**

**Opacités verre dépoli 80%**

**Ipilimumab : <1%**

**Anti-PD1 (L1) : 3-5%**

**Grades 3-5 = <1%**

**Délai médian de survenue : 2-5 mois**

## **MANAGEMENT**

- **Importance de l'enquête étiologique +++**
- **Vérifier absence d'infection (grippe, PCP...)**  
Scanner thoracique dès suspicion
- **Fibroscopie bronchique si grade 2 ou +**
- **Corticothérapie 1 mg/kg/j + antibiothérapie communautaire dès grade 2**
- **Grade 2 = Symptomatique, plus d'1 lobe touché ou 25%-50% du parenchyme, activités vie quotidienne limitées**

Organising pneumonia pattern with subpleural consolidations



Nonspecific interstitial pneumonia: subpleural areas of consolidation bronchiectasis, GGO, intralob. lines



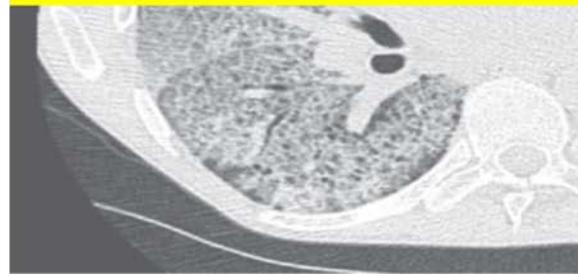
Bronchiolitis pattern: low attenuated bilateral centrolobular nodules



Hypersensitivity pneumonitis: lobular areas of decreased attenuation with mosaic perfusion and GGO



Crazy-paving pattern: diffuse ground-glass attenuation with surimposed interlobular septal thickening and intralobular lines



No suggestive pattern: diffuse GGO with interlob. septal thickening and condensation.



# Toxicité neurologique

**3% à 6%**

Fréquence augmentée si combinaison

**Neuropathies périphériques**

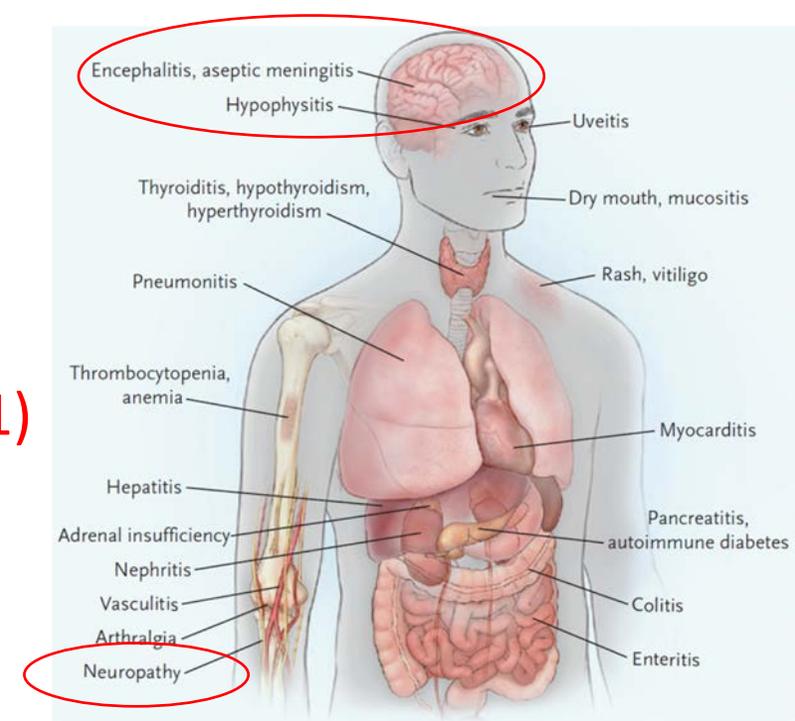
**Méningite aseptique**

**Guillain Barré**

**Myasthénie**

**Encéphalite**

## **Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)**



## **MANAGEMENT**

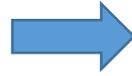
- **Importance de l'enquête étiologique** : Eliminer une progression du cancer +++, complications auto-immunes paranéoplasiques, infection,...
- IRM cérébrale et ponction lombaire pour les atteintes centrales
- EMG si neuropathie périphérique
- **Traitement par corticoïdes dès grade 2 et plus (bolus MP++)**, ajout anti-infectieux si encéphalite /méningite

# Toxicité musculaire

MYALGIES : 2-3%

MYOSITE : < 1%

Attention à des myosites localisées



Rares myosites graves avec CPK élevées

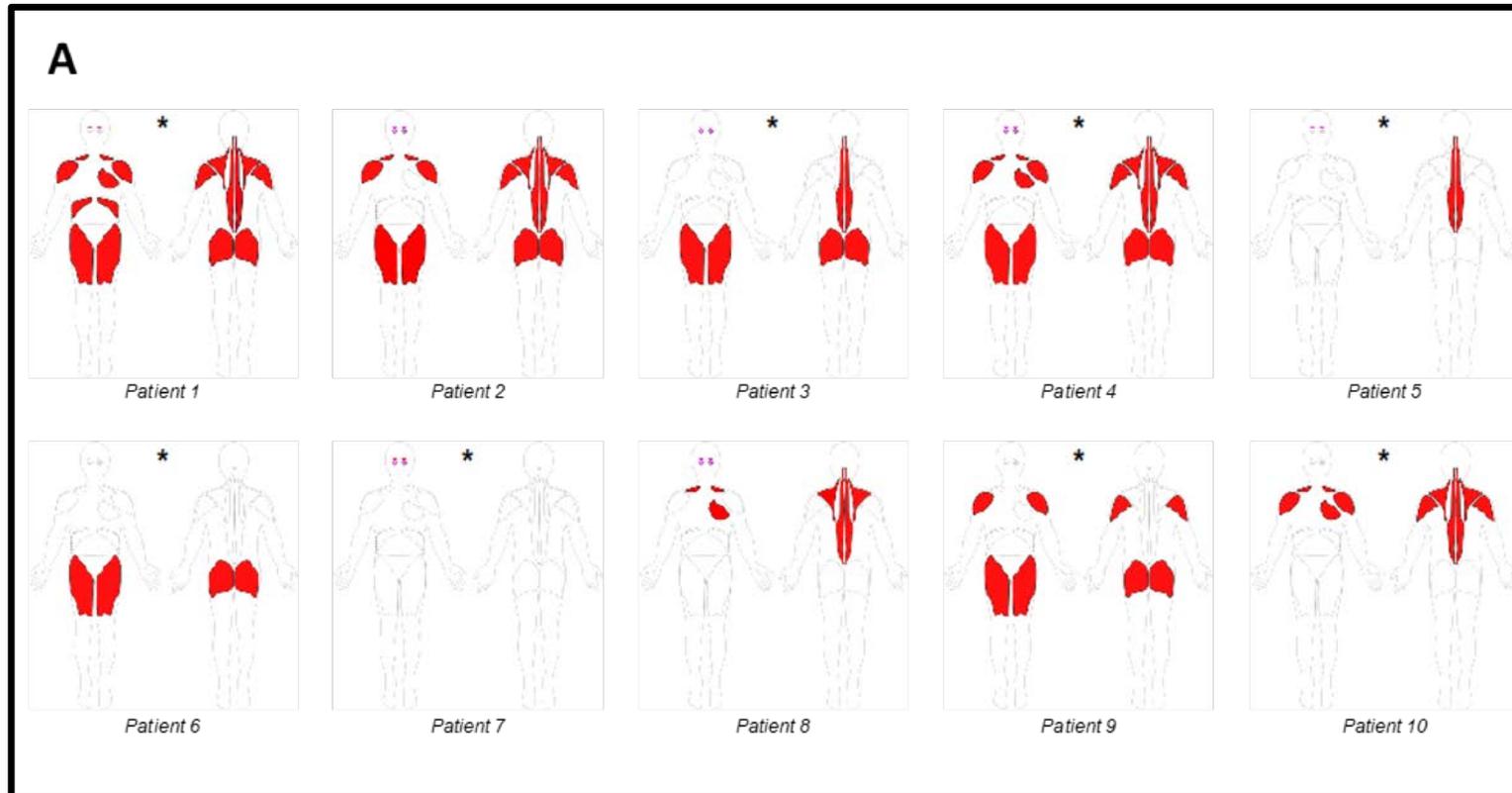
Formes pseudo-myasthéniques ou associées à une myocardite (1/3) !

= CPK, troponine++++

(Touat et al. Neurology 2018)

## MANAGEMENT MYOSITE

- Peu de diagnostic alternatif ++
- corticothérapie en urgence si myosite grave
- IgIV si troubles de la déglutition



# Toxicité musculaires = CŒUR ET MYOCARDITE

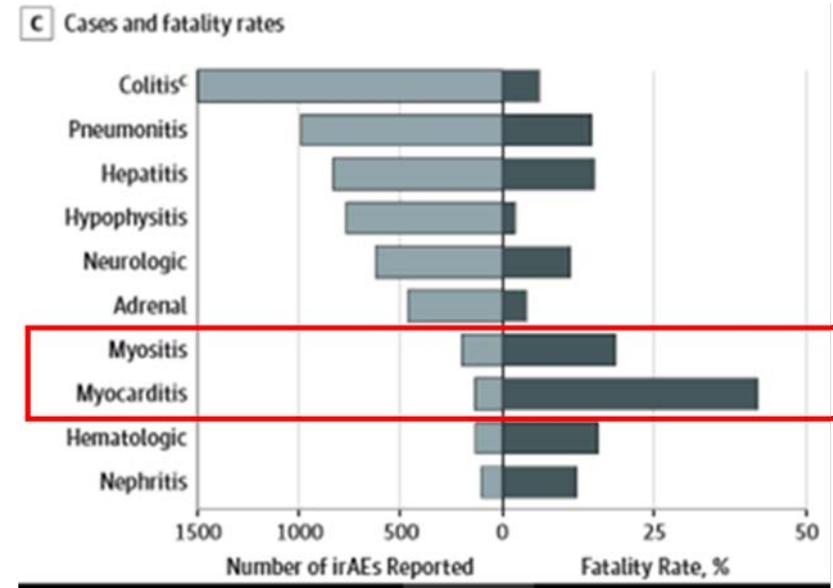
## Ipilimumab et Anti-PD1 (L1)

### MYOCARDITE (rares mais risque mortel)

- Myocardite, troubles de conduction, troubles du rythme, insuf cardiaque
- **troponine+++**
- **ECG**, Echo cœur et IRM cardiaque (peut être normale dans les premiers jours )
- !! Grade 5
- Risque augmenté si combo++
- (péricardite)

### MANAGEMENT

- Si doute myocardite : fortes doses de méthylprednisolone en urgence et REA +++ car aggravation très rapide possible



Free Preview

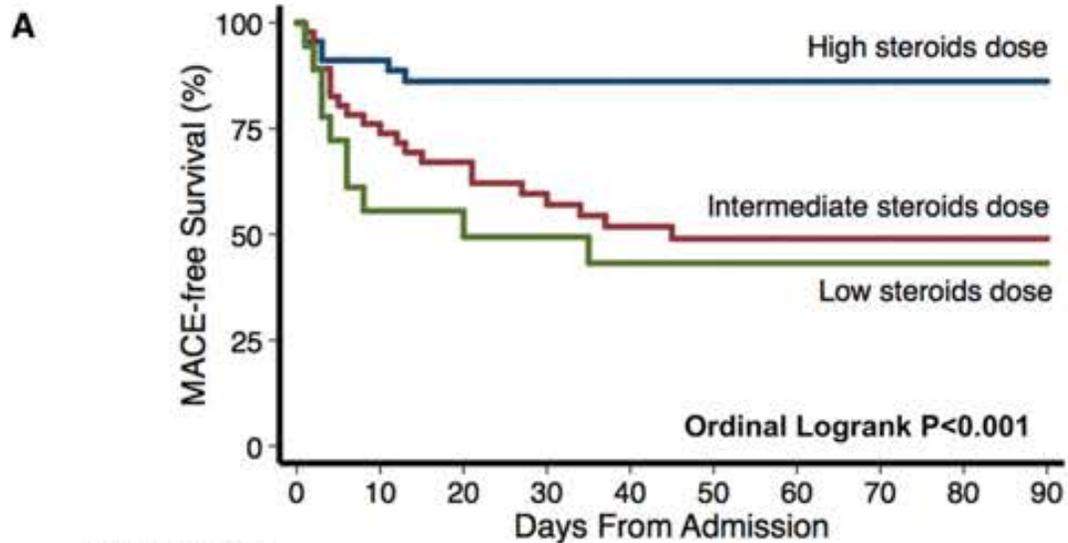
[PRINT](#) | [E-MAIL](#) | [DOWNLOAD CITATION](#) | [PERMISSIONS](#)

ORIGINAL ARTICLE

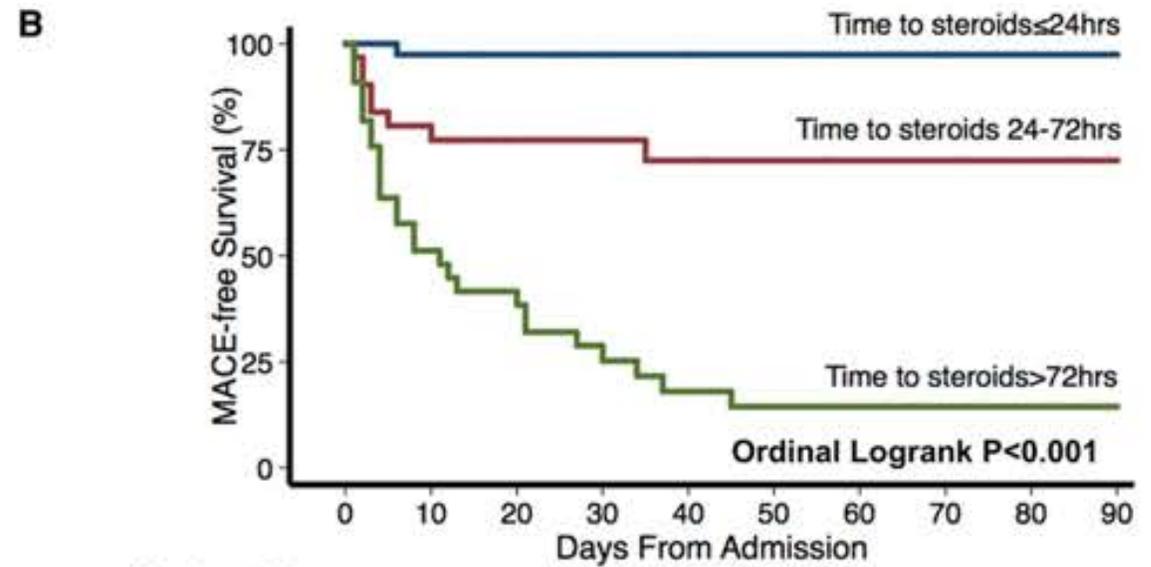
### Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

Douglas B. Johnson, M.D., Justin M. Balko, Pharm.D., Ph.D., Margaret L. Compton, M.D., Spyridon Chalkias, M.D., Joshua Gorham, B.A., Yaomin Xu, Ph.D., Mellissa Hicks, Ph.D., Igor Puzanov, M.D., Matthew R. Alexander, M.D., Ph.D., Tyler L. Bloomer, M.D., Jason R. Becker, M.D., David A. Slosky, M.D., Elizabeth J. Phillips, M.D., Mark A. Pilkinton, M.D., Ph.D., Laura Craig-Owens, M.D., Nina Kola, M.D., Gregory Plautz, M.D., Daniel S. Reshef, M.D., M.P.H., Ph.D., Jonathan S. Deutsch, M.D., Raquel P. Deering, Ph.D., Benjamin A. Olenchock, M.D., Ph.D., Andrew H. Lichtman, M.D., Dan M. Roden, M.D., Christine E. Seidman, M.D., Igor J. Koralnik, M.D., Jonathan G. Seidman, Ph.D., Robert D. Hoffman, M.D., Ph.D., Janis M. Taube, M.D., Luis A. Diaz, Jr., M.D., Robert A. Anders, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., and Javid J. Moslehi, M.D.  
N Engl J Med 2016; 375:1749-1755 | November 3, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1609214

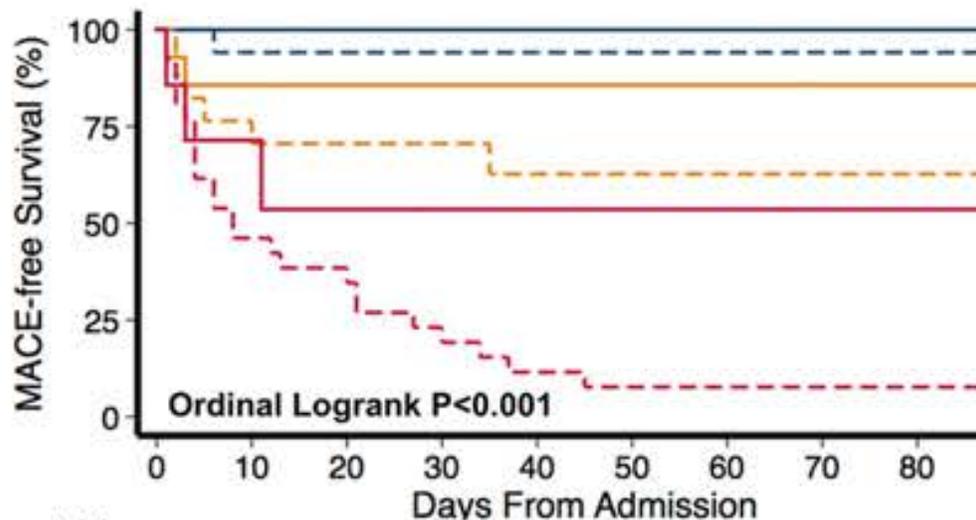
# Myocardite = frapper vite et fort = 1g x3 de MP en USIC/rea



Number at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
High steroids dose	45	38	30	28	27	27	25	23	22	22
Intermediate steroids dose	46	34	27	23	20	17	16	16	15	15
Low steroids dose	18	10	9	8	7	6	6	6	6	5



Number at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Time to steroids ≤24hrs	40	37	34	32	31	29	27	26	25	25
Time to steroids 24-72hrs	31	24	16	16	15	14	13	13	12	11
Time to steroids >72hrs	33	16	13	8	5	4	4	3	3	3



Number at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80
High doses ≤24hrs	23								
Low doses ≤24hrs	17								
High dose 24-72hrs	14								
Low dose 24-72hrs	17								
High dose >72hrs	7								
Low dose >72hrs	26								

# Toxicités plus rares

## Toxicité hématologique

< 5% (ipilimumab, anti-PD1)

- Anémie Hémolytique auto-immune
- Purpura Thrombopénique Immunologique
- Aplasie médullaire / SAM
- Neutropénie

## MANAGEMENT

- Importance de l'enquête étiologique :

Éliminer une progression du cancer +++ donc myélogramme systématique sauf si AHAI

Piège des chimiothérapies associées

## Formes cortico-résistantes

Intérêt du rituximab ++ (AHAI), IgIV (PTI)

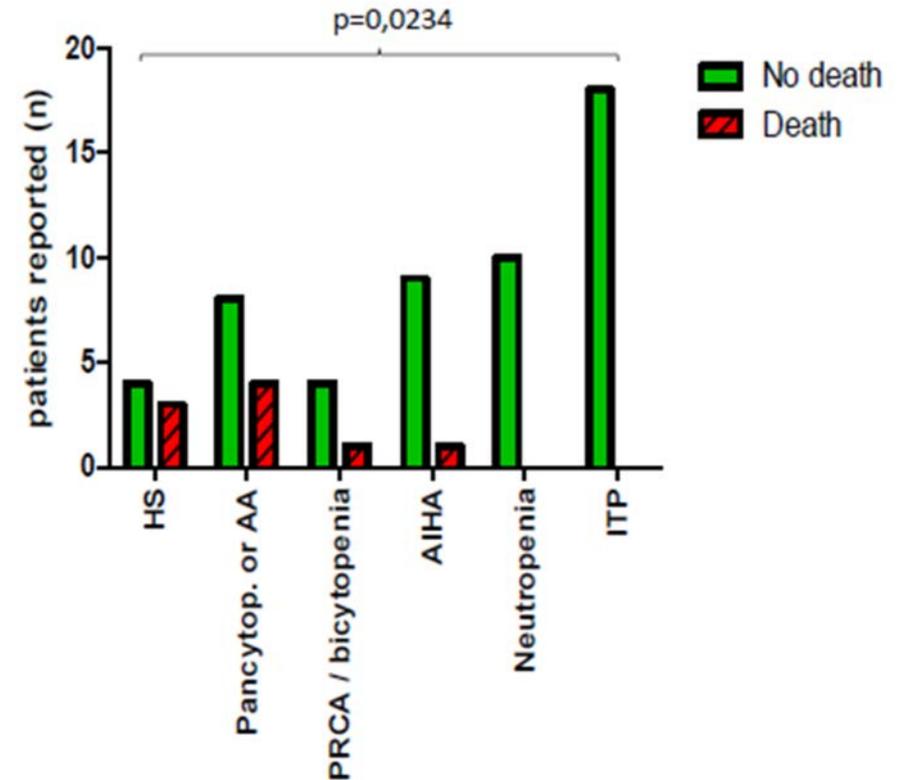
Dutertre et al. EJC 2019

Intérêt du tocilizumab (SAM) +/- VP16

Dupre et al. Br J Haematol. 2020

(Delanoy et al. Lancet Haematol 2019)

B. Mortality reported with haem-irAEs



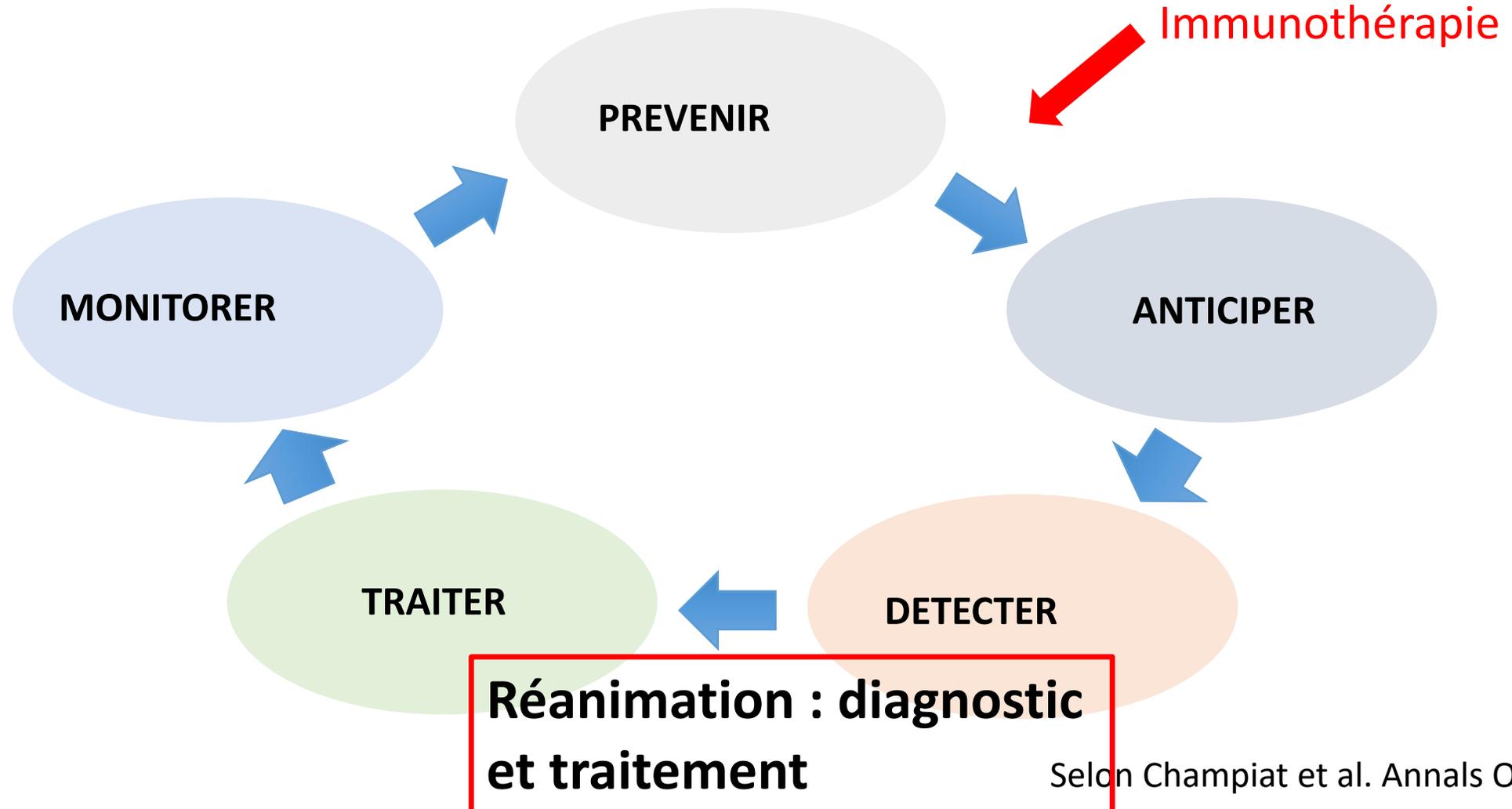
- Insuffisance rénale aiguë sur néphropathie tubulo-interstitielle
- Atteinte cutanée grave (Lyell, ...)

# Patient avec cancer évolué sous ICI avec une détresse vitale

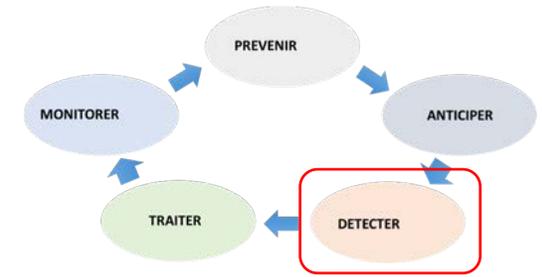
- Comment gérer les principales toxicités immuno-médiées conduisant à la réanimation ?
- Suspension de l'immunothérapie dès grade 2
- Corticothérapie habituellement proposée dès le grade 2
- Rapidité de la mise en route de la corticothérapie = pronostic
- Durée de la corticothérapie : 3 sem en attaque et décroissance sur 4 à 6 semaines
- Ajout d'immunosuppresseur si forme cortico-résistante (rare) ou cortico-dépendante (++) **!!! réanimation**

# Comment gérer l'immunothérapie en oncologie

Chaque étape est importante pour la gestion des ICB et leurs complications

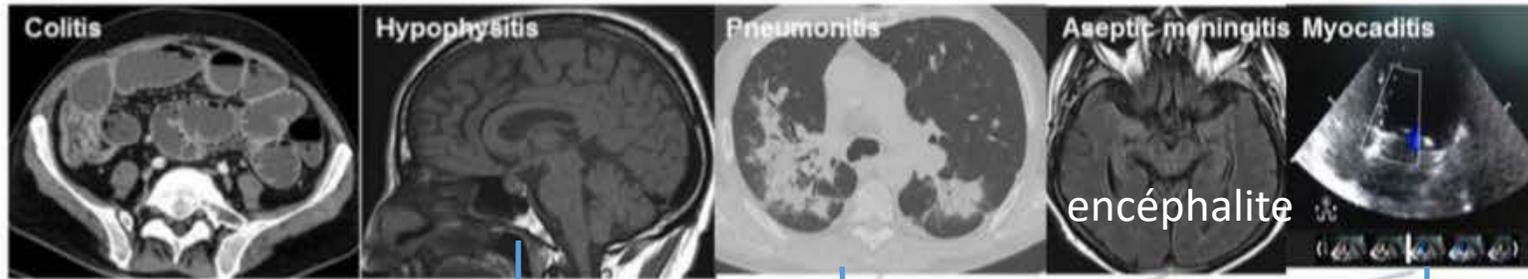


# Détecter



- Savoir penser différemment devant un patient cancéreux et un traitement que vous ne connaissez pas ...
- Ecouter le patient
- Survenue des irAEs: principalement dans les 4 premiers mois : médiane 6 semaines pour ipilimumab et 2,5 mois pour anti-PD1 [15 jours à 1 an...]
- Un irAE est rarement fébrile
- Risque infectieux **si** traitement corticoïde / IS
- Attention aux combinaisons car lequel des traitements est impliqué ?
  
- Besoin de formation des oncologues, des urgentistes, des réanimateurs, des médecins généralistes, des radiologues...

# Traiter en rea



Corticoides: 1mg/kg/J et si grade 3-4: bolus MP

Hydrocortisone en 1er

Corticoides: 1mg/kg/J

Corticoides: 1mg/kg/J et bolus MP

Myosite

Si pas d'amélioration à J5

Infliximab  
Vedolizumab  
CI anti IL6-R

Si pas d'amélioration

Si myosite:  
IgIV ou tocilizumab

Bolus CYC  
MMF  
IgIV

Si encéphalite :  
(Echanges plasmatiques)  
Rituximab ++  
IgIV  
Natalizumab  
CI anti TNF

Si myocardite  
Tacrolimus ou MMF  
Abatacept + ruxolitinib  
(Echanges plasmatiques)  
CI anti TNF

Avis pluridisciplinaire

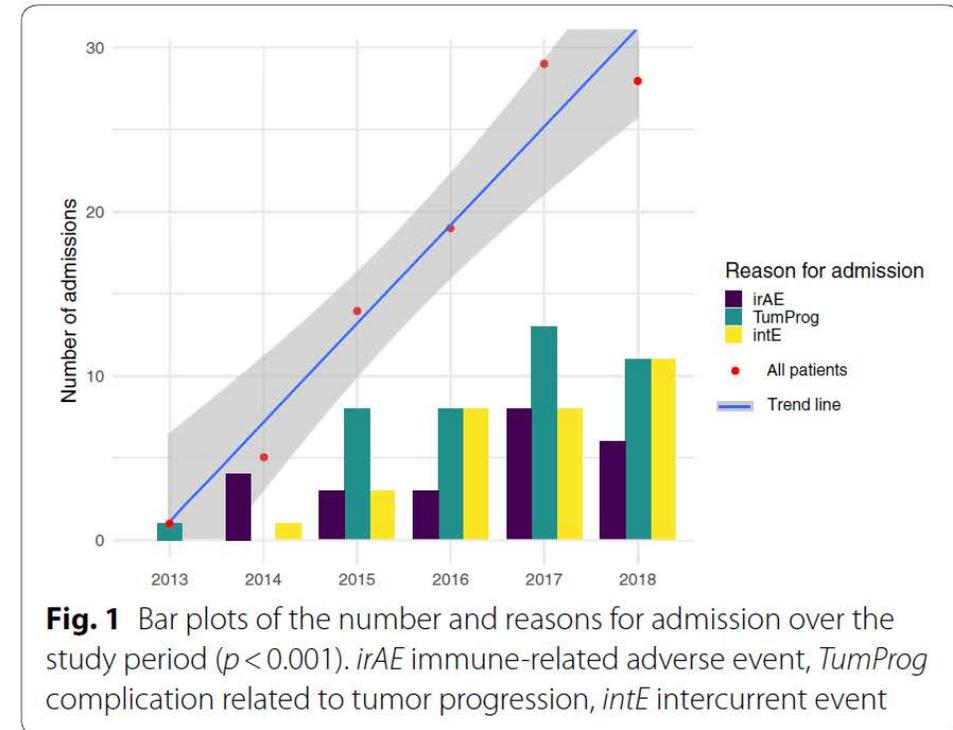
Place des JAK i ?

# Réanimation et ICI : admissions croissantes !

## Les irAEs sont corticosensibles

- Etude de 112 patients admis en réanimation traités par immunothérapie anti-checkpoint
- 29 avec irAEs => 18 traités par corticoïdes
- $3/18 = 17\%$  => ajout 2<sup>e</sup> ligne de traitement

=> Formes très graves mais rares



# Les immunothérapies des cancers

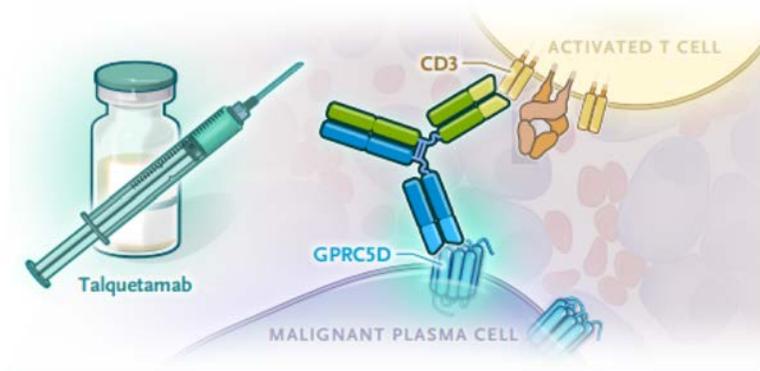
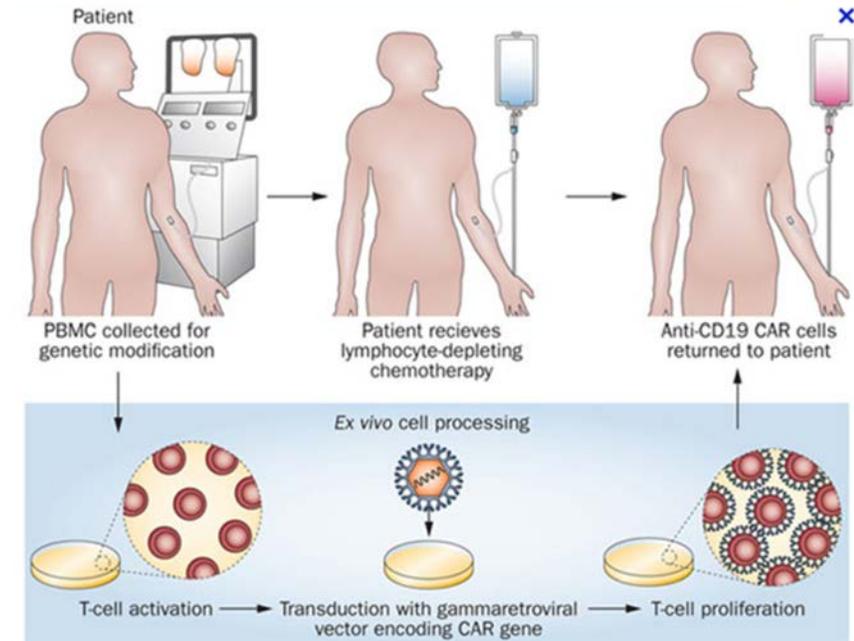
Un champs en pleine évolution !

- Les immune checkpoints inhibiteurs [ICI]
- Les thérapies cellulaires (CAR-T cells)

=> Modification ex vivo des LT du patient pour reconnaître des antigènes tumoraux (hématologie maligne ++)

- Les anticorps monoclonaux bi-spécifiques et T-cell engager

=> Créer un anticorps qui reconnaît à la fois un LT et un antigène tumoral



# Les CAR-T cells sont des LT activés et les T cells engagers activent puissamment les lymphocytes T

- Syndrome de relargage cytokinique (traitement par IL6R inhibiteur)
- Syndrome hémophagocytaire (traitement par anakinra)
- Cytopénies centrales (mono / bi / pancytopénie)
- Toxicité neurologique centrale (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS))
- **Prise en charge spécialisée +++ en centres de greffe**

# Challenges pour le réanimateur

1. Survenue d'irAE à distance de l'arrêt de l'ICI

# Delayed Immune-related events (DIRE)

## Survenue ou identification d'un nouvel irAE > 3 mois après l'arrêt de l'ICI

Couey et al. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2019) 7:165  
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0645-6>

Journal for Immunotherapy  
of Cancer

### RESEARCH ARTICLE

### Open Access

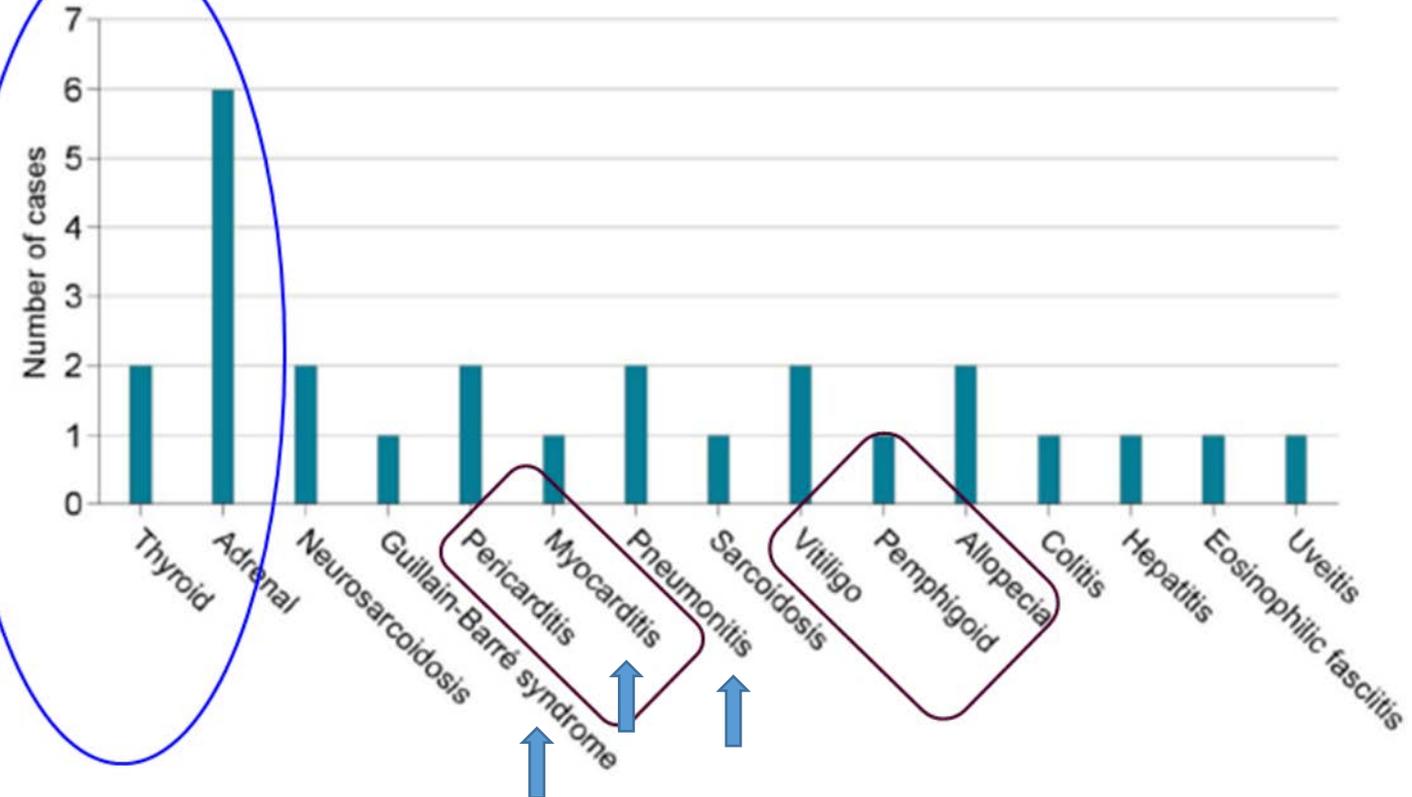


Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance

Marcus A. Couey<sup>1</sup>, R. Bryan Bell<sup>1</sup>, Ashish A. Patel<sup>1</sup>, Meghan C. Romba<sup>2</sup>, Marka R. Crittenden<sup>3</sup>, Brendan D. Curti<sup>1</sup>, Walter J. Urba<sup>1</sup> and Rom S. Leidner<sup>1\*</sup>

**Endocrinopathies à rechercher mais pas seulement** (literature review: 2008-2018 : 26 cas)  
Temps médian de survenue: 6 mois [3-28]

**B** Organ System Involvement - Confirmed DIRE Cases



# Challenges pour le réanimateur

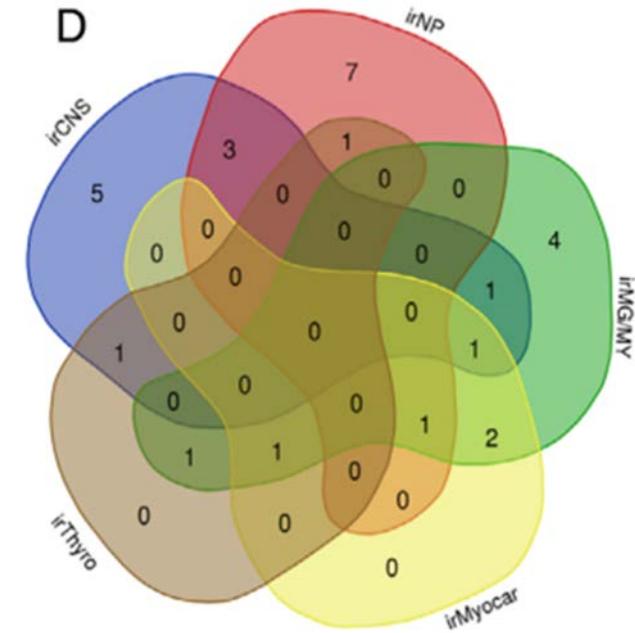
1. Survenue d'irAE à distance de l'arrêt de l'ICI
2. Attention aux risques de multitoxicités ++ A rechercher
3. Quel traitement pour les formes cortico-résistantes ou particulièrement graves ?

Ex: Association myocardite + paralysie diaphragmatique + myosite / myasthénie

> [Cancer Discov.](#) 2023 May 4;13(5):1100-1115. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1180.

## Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis

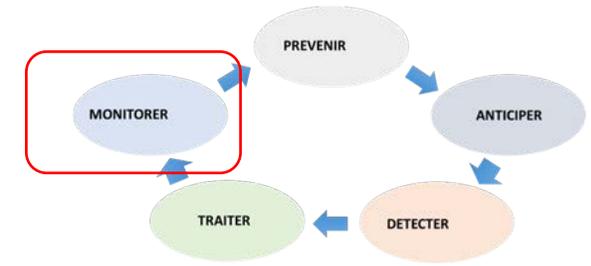
Joe-Elie Salem <sup>1</sup>, Marie Bretagne <sup>1</sup>, Baptiste Abbar <sup>1 2</sup>, Sarah Leonard-Louis <sup>3</sup>, Stéphane Ederhy <sup>4</sup>,



Dubey et al. Ann Neurol. 2020

4. Optimiser le parcours patient

# Optimiser le parcours patient



- **Travail collaboratif ++**

Actions menées par les équipes des Hôpitaux Universitaires Paris Saclay et de G Roussy pour la gestion des complications des Immunothérapies

1/ Mise en place d'un réseau de correspondants de spécialité depuis 2015

Un référent par service, joignable sur mobile perso. / DECT / mail

2/ Mise en place d'une RCP de recours ImmunoTox depuis 2016 (hebdomadaire à GR) : **Contact = RCP.iTOX@gustaveroussy.fr**

3/ Création d'un Centre d'expertise APHP des Complications des Immunothérapies sur les Hôpitaux Universitaires Paris Saclay (Janv 2017)

4/ Formation des patients et des soignants

Création d'un DU d'Immuno-Oncologie et Symposium iTOX depuis 2017

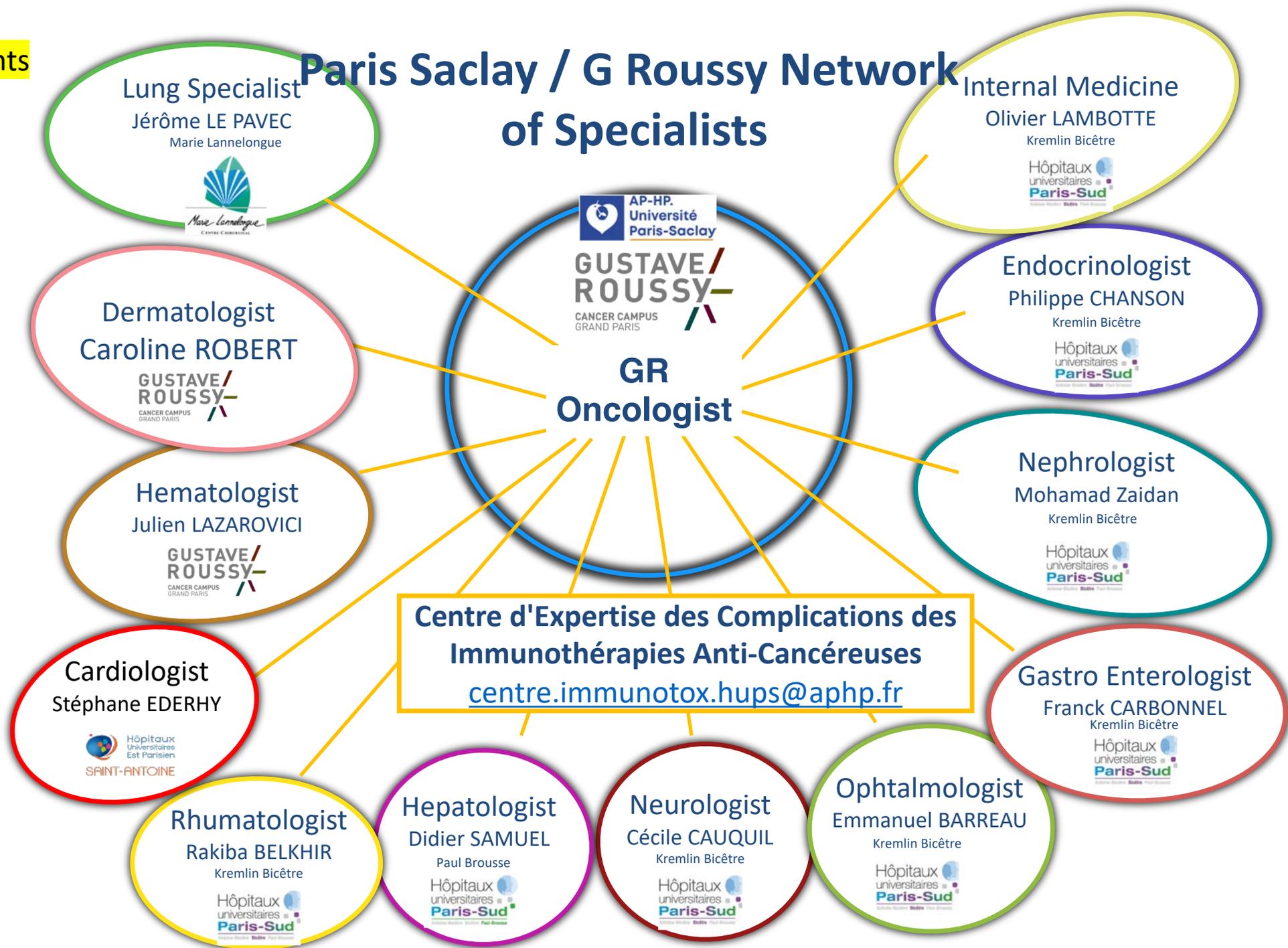
**iTOX 2024 : 22-23 Mai, Bicêtre**

# En conclusion

- Survenue possible à tout moment (y compris après l'arrêt de l'immunothérapie et sur le long terme)
- Majoration des toxicités si combinaison
- Attention aux diagnostics différentiels +++ (infections fréquentes...)
- Corticothérapie de première ligne (en parallèle des anti-infectieux si nécessaire)
- Travailler en réseau +++

## Remerciements

# Paris Saclay / G Roussy Network of Specialists



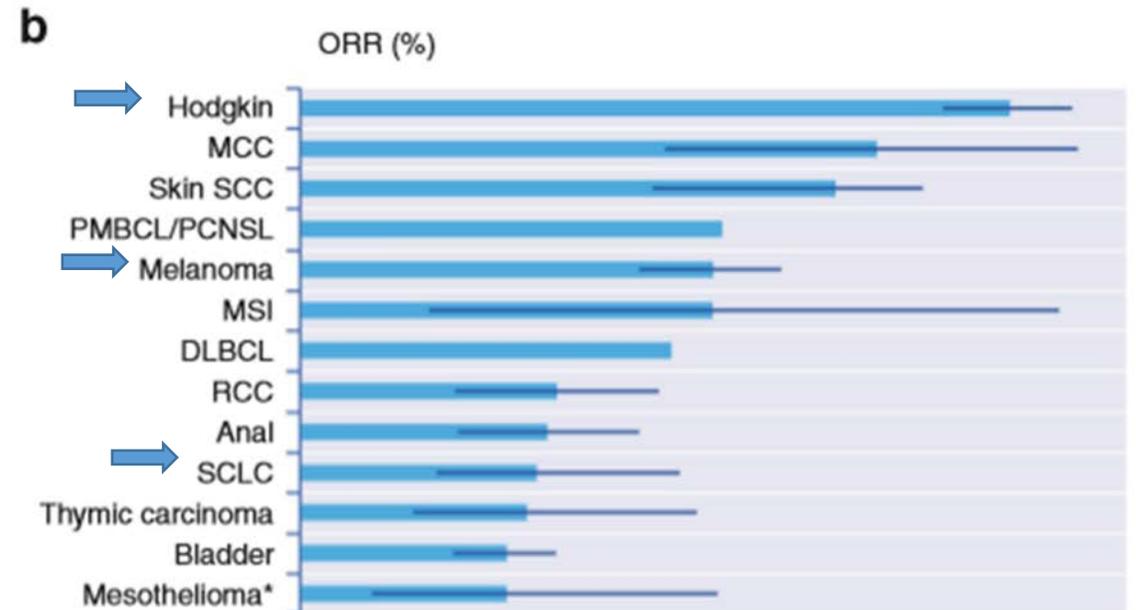
Et c'est fini...

Les ICI sont **une avancée majeure en oncologie en réactivant les lymphocytes T anti-tumoraux**

- Des taux de réponses inégales pour des maladies métastatiques ou avancées
- Des réponses prolongées (y compris RP)
- Un champ en plein développement++

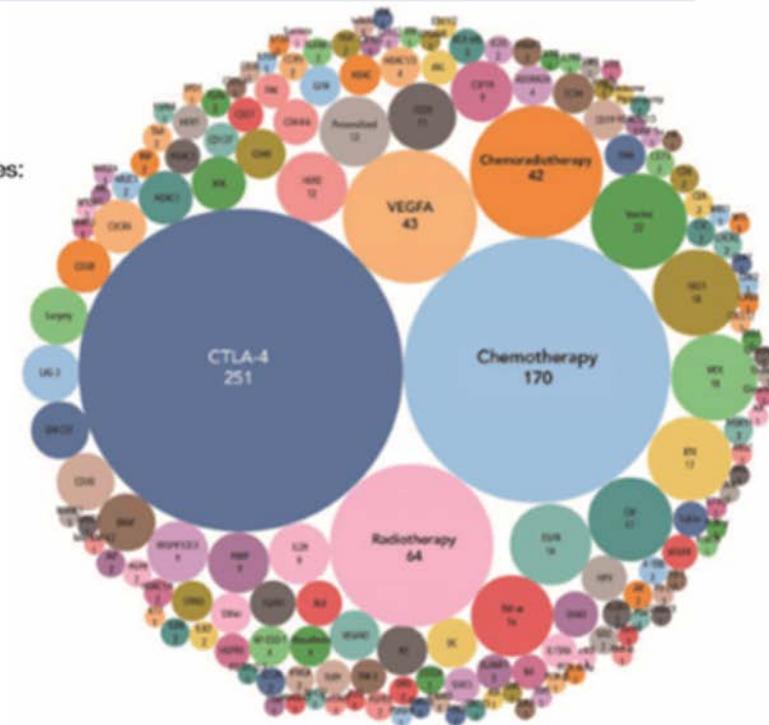
➤ **Nombreux types de cancer**

➤ **Futur = combinaisons d'immunothérapie et d'autres stratégies (chimio, thérapies ciblées, 2 immunothérapies...)**



Numbers of trials using common combo strategies:

1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42



# Impact du traitement corticoïde



Review

## Association of Steroids Use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis 2020

Fausto Petrelli <sup>1,\*</sup>,<sup>†</sup>, Diego Signorelli <sup>2</sup>,<sup>†</sup>, Michele Ghidini <sup>3</sup>, Antonio Ghidini <sup>4</sup>, Elio Gregory Pizzutilo <sup>5</sup>, Lorenzo Ruggieri <sup>5</sup>, Mary Cabiddu <sup>1</sup>, Karen Borgonovo <sup>1</sup>, Giuseppina Dognini <sup>6</sup>, Matteo Brighenti <sup>7</sup>, Alessandro De Toma <sup>2</sup>, Erika Rijavec <sup>3</sup>, Marina Chiara Garassino <sup>2</sup>, Francesco Grossi <sup>3</sup> and Gianluca Tomasello <sup>5</sup>

- Méta-analyse basée sur les bases de données EMBASE, PubMed, SCOPUS, Web of Science, and Cochrane Library
- 16 études, 4045 patients
- Risque accru de décès et de progression si corticoïdes (HR = 1.54, 95% CI: 1.24–1.91; p = 0.01 et HR = 1.34, 95% CI: 1.02–1.76; p = 0.03)
- Impact principal sur la survie si l'indication est pour le cancer
- Pas d'impact sur la survie si c'est pour la gestion d'irAEs

# Expérience Marseille

2020

## Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis

---

Jennifer Cautela,<sup>1,2</sup> Sarah Zeriouh,<sup>1</sup> Melanie Gaubert,<sup>1</sup> Laurent Bonello,<sup>1</sup>  
Marc Laine,<sup>1</sup> Michael Peyrol,<sup>1</sup> Franck Paganelli,<sup>1</sup> Nathalie Lalevee,<sup>1,3</sup>  
Fabrice Barlesi,<sup>2,4</sup> Franck Thuny <sup>1,2</sup>

- ICI-induced myocardites définies selon les critères de Bonaca's criteria
- Traitement avec ou sans intensification (2<sup>e</sup> ligne, si pas d'amélioration après 3j de CTPie )
- Reprise des cas de la littérature
- 28 patients consécutifs sur site dont 4 avec intensification de traitement => pas souvent nécessaire
- 65 cas de la littérature mais seulement 32 répondent aux critères de myocardite immuno-médiée => attention à la lecture des cas!
- Sur 60 patients avec myocardite (90% corticothérapie) dont 36 intensifiés avec combinaisons chez 22
  - IVIg (n=20)
  - Echanges plasmatiques (n=11)
  - Infliximab (n=8)
  - MMF (n=6)
  - ATG (n=4)
  - tocilizumab (n=2), abatacept (n=2)
  - alemtuzumab (n=1), tacrolimus (n=1), rituximab (n=1),

33 décès (38%) dont 8 cas (13%) DCD pour causes cardiaques

Décès toutes causes confondues chez 50% des patients avec intensification

**Surrisque de DC si infliximab**

# Myocardites

Cautela et al. JITC 2020

- 60 cas multicentriques + littérature, 90% corticoïdes
- Intensification thérapeutique (n=36) plus fréquente si
  - survenue précoce
  - Combinaison
  - Association myasthénie ou myosite
- 33 décès (38%) dont 8 cas (13%) DCD pour causes cardiaques
- Décès toutes causes confondues chez 50% des patients avec intensification
- **Surrisque de DC si infliximab**

