

Prise en charge des toxicités des immunothérapies aux urgences

Toxicités pulmonaires

Dr Anthony CANELLAS

30/11/2024



Liens d'intérêt

Board : BMS, MSD, Regeneron,

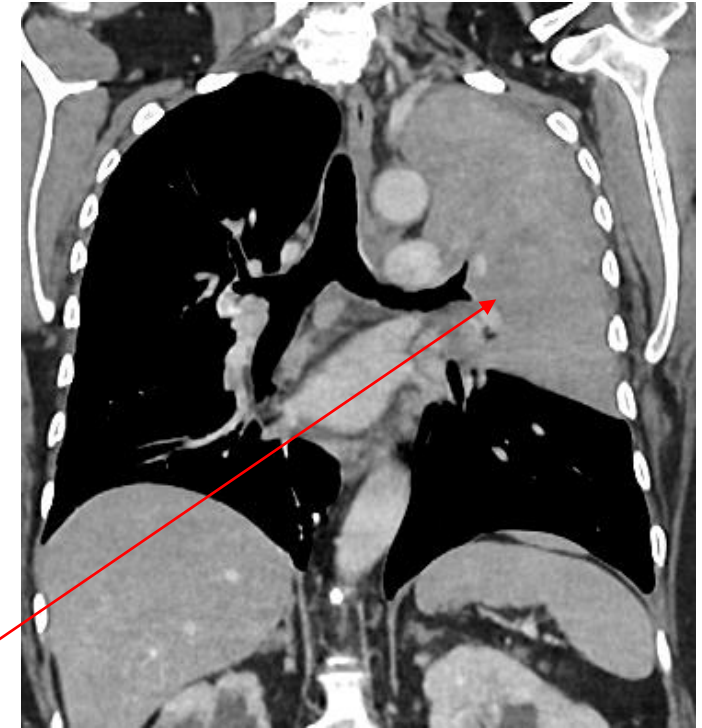
Invitations : Pfizer, LVL, Oxyvie

Symposium : Astra Zeneca, BMS, Takeda

Cas Clinique

Mme V, 61 ans

- Fumeuse active, 100 PA
- Retard mental
- FDRCV : HTA, diabète de type 2, dyslipidémie
- Rein unique (sur maladie lithiasique)
- BPCO
- Diagnostic en 06/2024 d'un **adénocarcinome pulmonaire (LSG)**
PDL1 100%, bio mol : Mutation KRAS G12C
cT4N2M1a (poumon controlatéral)
- **L1 Pembrolizumab 200 mg (anti PD1) C1 le 18/06/2024, C6 le 08/10/2024**
 - Tolérance : Excellente, nette amélioration EG
 - Réponse : Excellente



Cas Clinique

Mme V, 61 ans

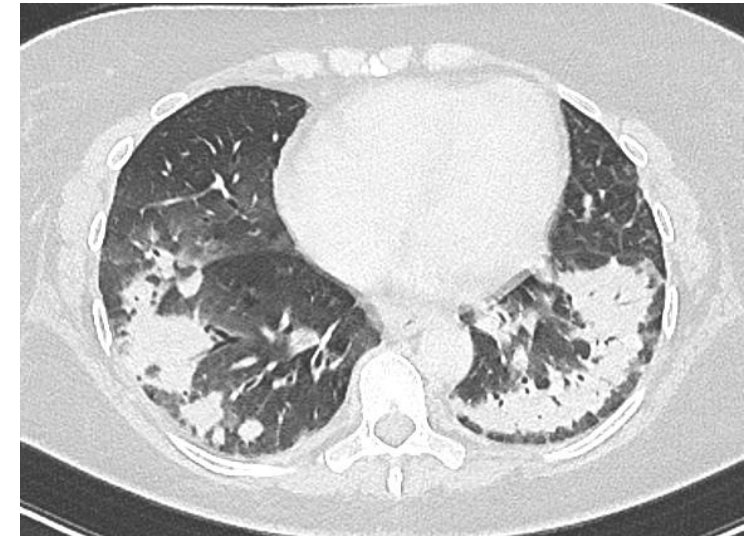
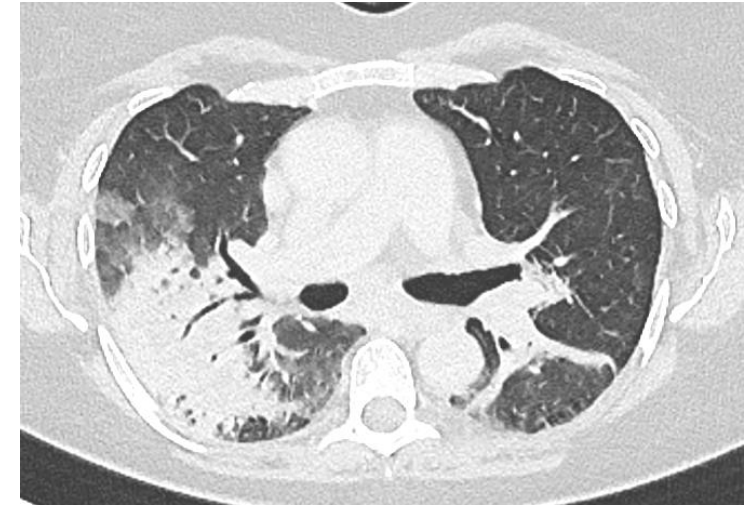
- Rhinite depuis mi 09/2024 avec dyspnée majorée
- 1 pic fébrile à 38,5°C sans récurrence, pas de sueur
- Puis depuis 2 semaines majoration dyspnée, toux, expectorations
- Passage au SAU le 29/10/2024
 - SpO2 92% en AA, 93% sous 3L/min, TA 12/8, pouls : 100/min , T°C : 37,1°C
 - Crépitations bilatérales, pas de signe d'insuffisance cardiaque
 - Bio : normale, tropo, BNP neg
- TDM en urgence

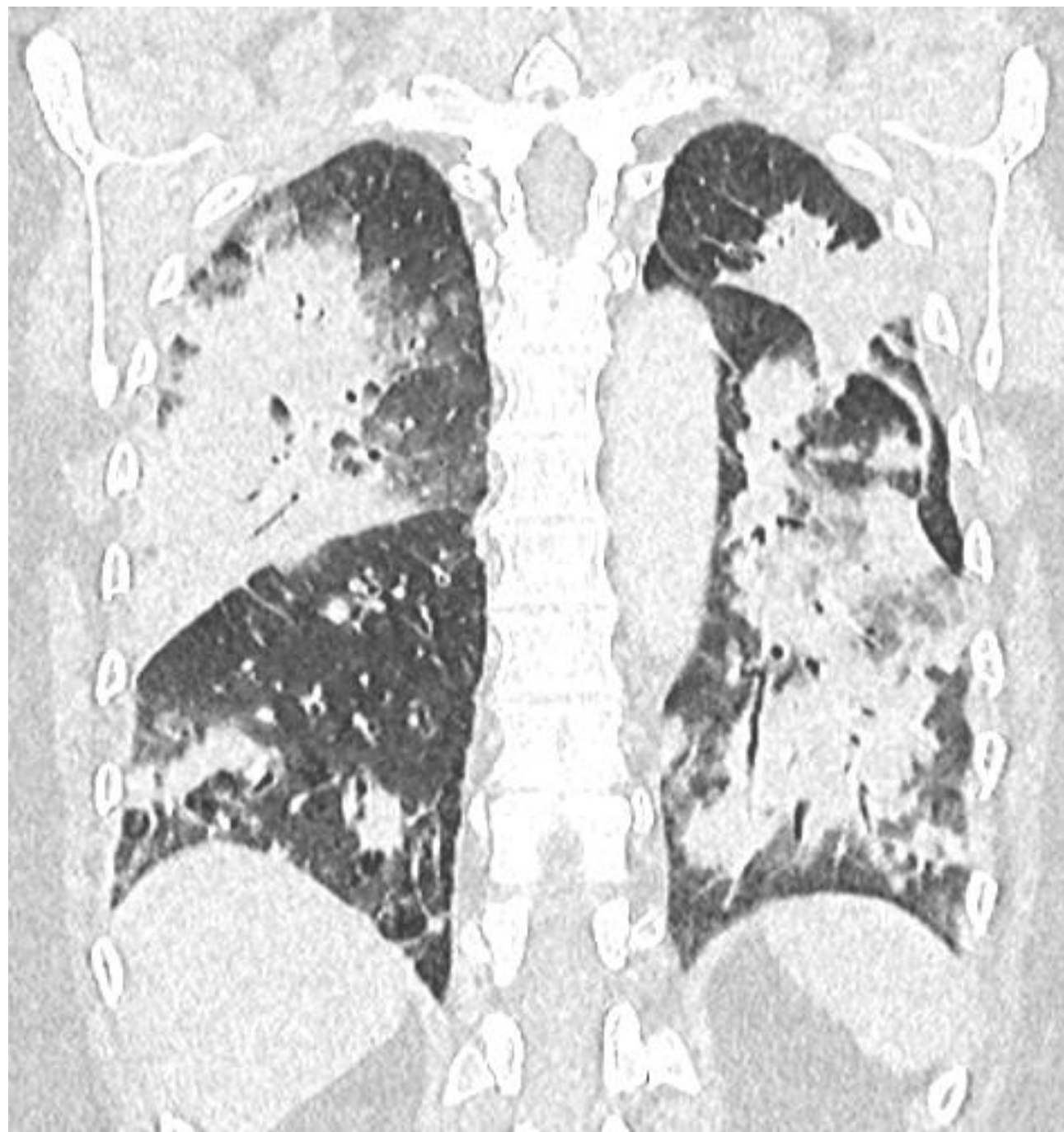


C1 18/06/2024

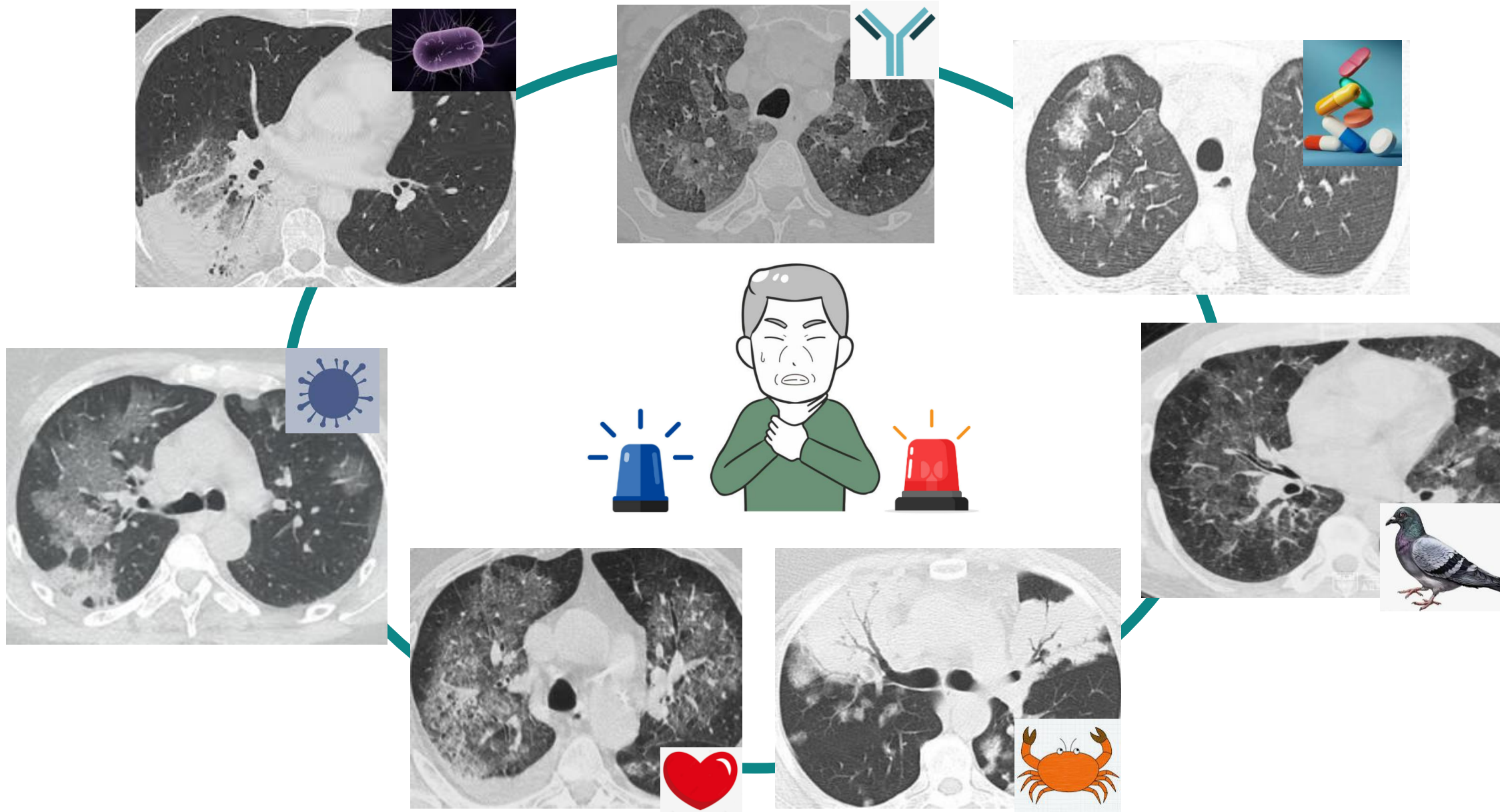
C6 08/10/2024

29/10/2024

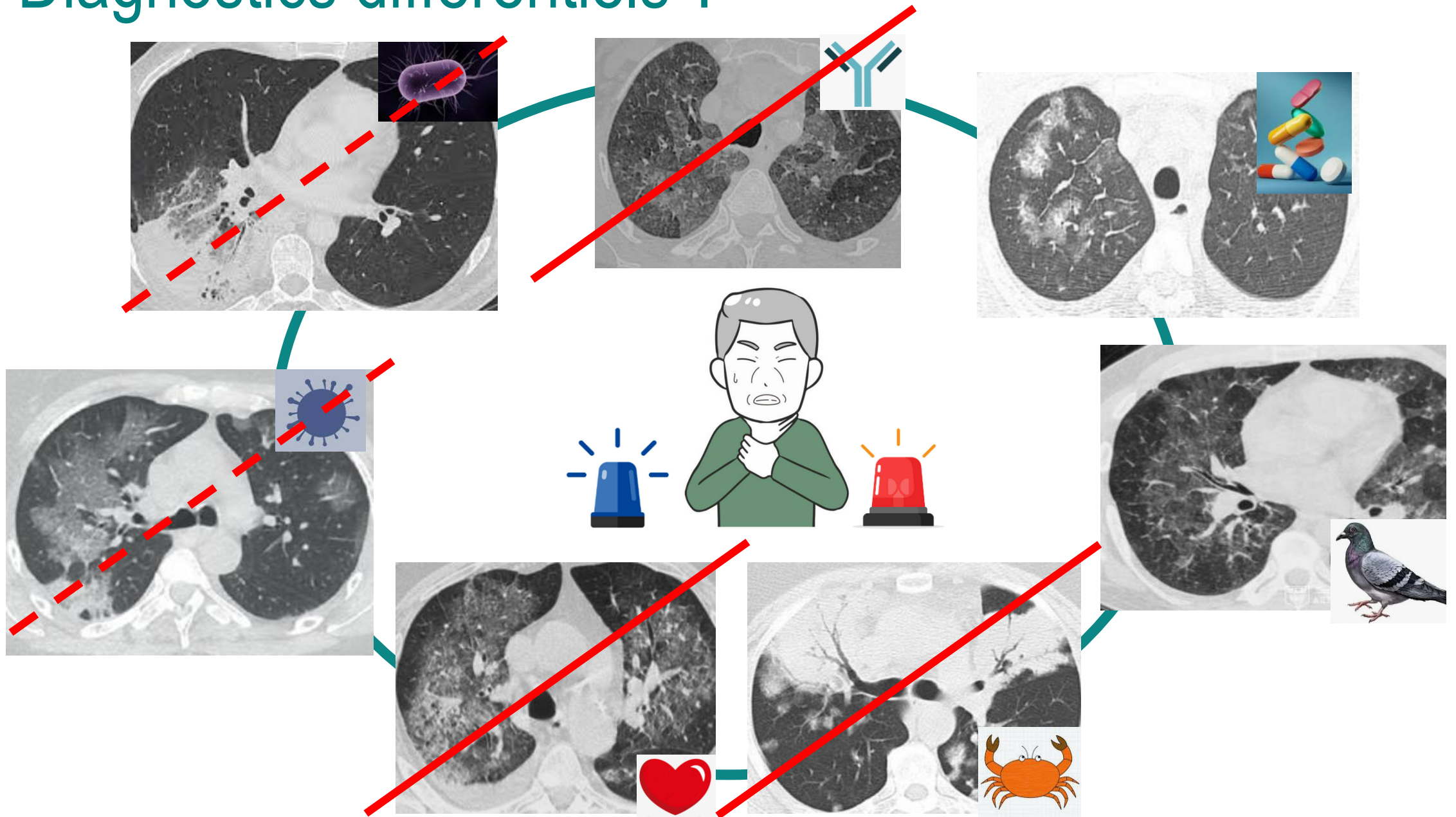




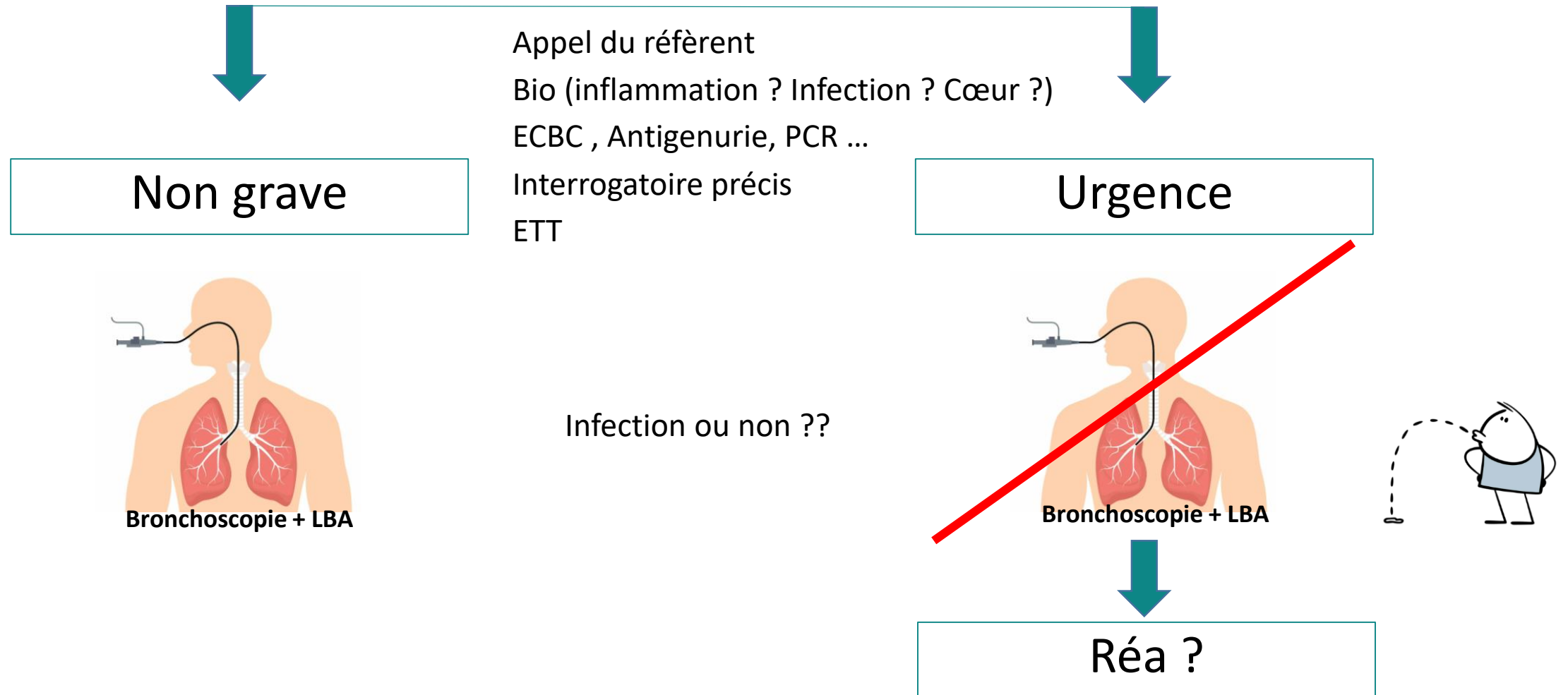
Diagnostics différentiels ?



Diagnostics différentiels ?



Explorations ?



Orientations ?

- Insuffisance respiratoire aigue survient dans 15% des cancers solides mais jusque 50% dans le CBP

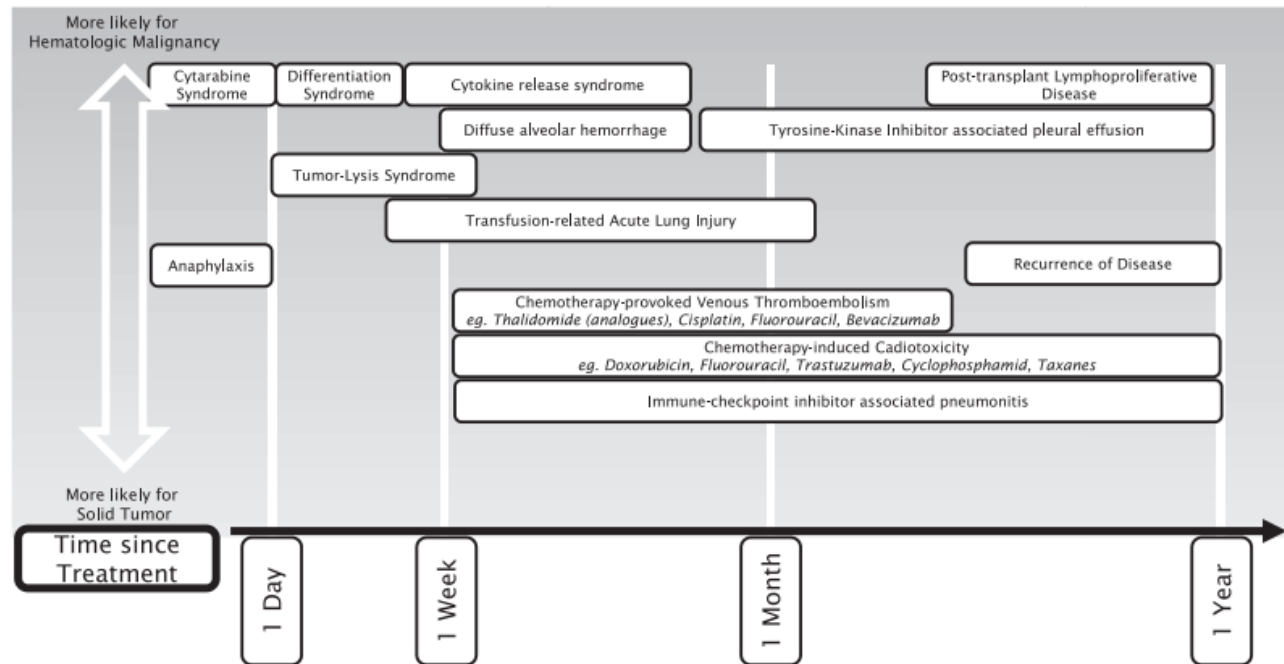
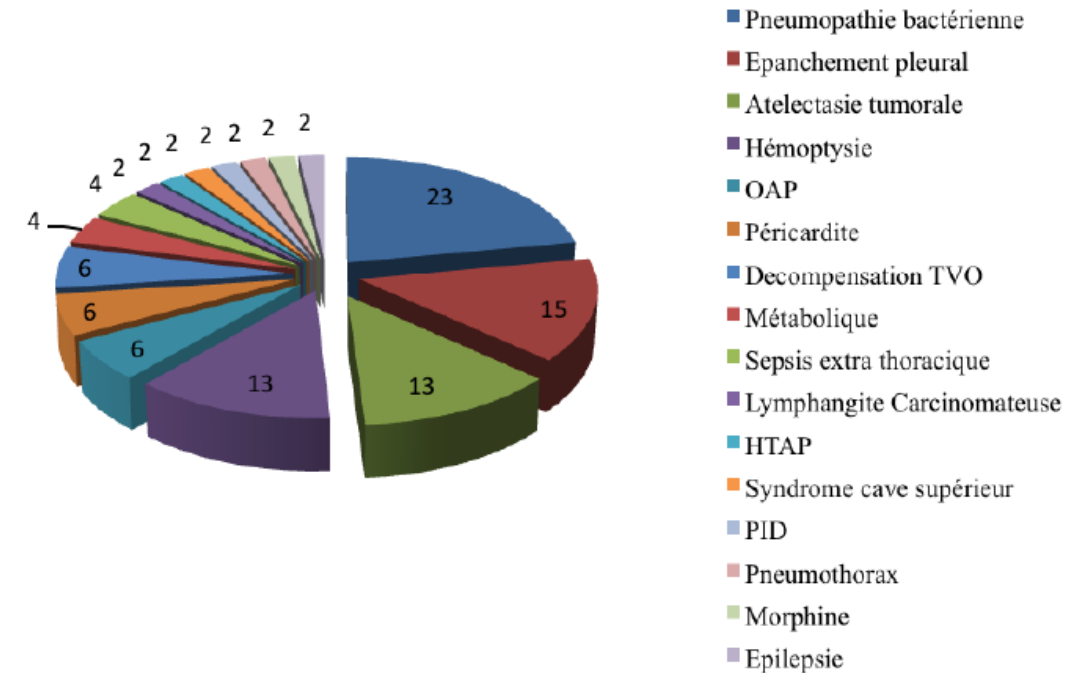


Fig. 1. Temporal relationship between initial diagnosis, therapy and respiratory symptoms. The vertical distribution indicates the probability of a hematologic malignancy (upward) or a solid tumor (downward).



Infections et immunothérapie ?

- Cohorte rétrospective d'infections sévères chez des patients traités par ICI pour un mélanomes entre 2010 et 2014 (MSKCC)

Characteristic (n = 740 Patients)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 686)		
Age, y, mean (range)	63 (4–93)	61.6 ± 2.0	63.0 ± 0.5	.47	
Male sex	469 (63)	40 (74)	430 (63)	.11	1.70 (.90–3.09)
Prior chemotherapy	229 (31)	20 (37)	209 (30)	.36	1.34 (.76–2.39)
Prior temozolomide	142 (19)	12 (22)	130 (19)	.59	1.22 (.64–2.36)
Corticosteroid use	339 (46)	46 (85)	293 (43)	<.0001	7.71 (3.71–16.18)
Infliximab use	54 (7)	13 (24)	41 (6)	<.0001	4.74 (2.27–9.45)

Treatment (n = 898 Treatment Courses)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 844)		
Ipilimumab	658 (73)	40 (74)	618 (73)	.99	1.05 (.55–1.90)
Nivolumab	52 (5.7)	1 (1.9)	51 (6)	.36	0.29 (.03–1.68)
Pembrolizumab	83 (9.2)	0 (0)	83 (9.8)	.0069	0 (0–.63)
Ipilimumab + nivolumab	80 (8.9)	12 (22)	68 (8)	.0017	3.26 (1.70–6.27)

Table 2. Specific Infection Types

Infection Type	Mortalité 13%	No. of Cases
Bacterial		46
Pneumonia		13
Intra-abdominal infection		7
Craniofacial infection		3
Bacterial bloodstream infection		13
Clostridium difficile-associated diarrhea		10
Fungal		6
Invasive pulmonary aspergillosis		2
Pneumocystis pneumonia		3
Candida bloodstream infection		1
Viral		5
Zoster (disseminated or facial)		3
CMV enterocolitis		1
EBV reactivation causing facial nerve paralysis		1
Parasitic		1
Strongyloides hyperinfection		1
Total ^a		58

Infections et immunothérapie ?

- **Maitre et al** : Analyse de disproportionnalité sur données VigiBase et OMS

3836 infections pulmonaires, 72% en monothérapie

- 136 (3%) = pneumocystose
- 70 (2%) = aspergillose pulmonaire
- 47 (1%) = tuberculose



Patients sous immunosuppresseurs +++++++



Patients sous corticoïdes seulement



Sous anti PD(L)1 > anti CTLA4

- **Guo et al** :

162 infections (54%, n=162/298 pts CBP, mélanomes); ICI en $\geq$ L2; 69,2% en monothérapie

- . Bactérienne n=134 (82,7%)
- . Virale n= 16 (9,9%)
- . Fongique n= 12 (7,4%)



Patients BPCO, sous CTC = risque d'hospitalisations

Toxicité pulmonaire immuno-médiée

- 5^e cause des toxicités immuno-induites
- Mais la plus létale (35%) versus 13% de mortalité

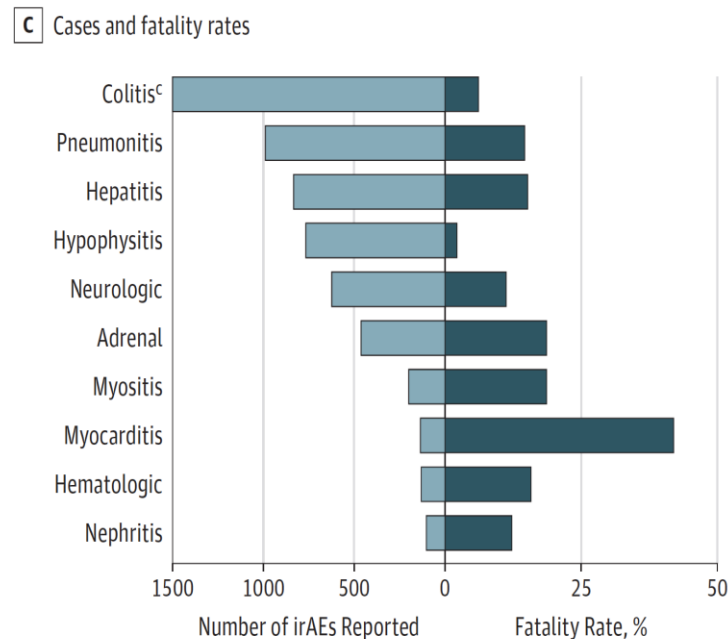


Table 2. Incidence of s-irAEs among patients with advanced NSCLC initiating ICI-containing therapy.

Variable (N = 3211)	Statistic
Any s-irAE ^{a,b} , n (%)	277 (8.6)
Time to first s-irAE, months	
Median (IQR)	2.8 (1.1, 7.0)
Skin, n (%)	58 (1.8)
Rash	42 (1.3)
Pruritus	18 (0.6)
Gastrointestinal, n (%)	124 (3.9)
Diarrhea	111 (3.5)
Colitis	16 (0.5)
Endocrine, n (%)	14 (0.4)
Hypothyroidism	8 (0.3)
Adrenal insufficiency	6 (0.2)
Hepatic, n (%)	7 (0.2)
Hepatitis	4 (0.1)
Hepatotoxicity	1 (0.0)
Liver enzyme increase	2 (0.1)
Pulmonary, n (%)	51 (1.6)
Pneumonitis	46 (1.4)
Interstitial lung disease	5 (0.2)
Musculoskeletal, n (%)	5 (0.2)
Inflammatory arthritis	5 (0.2)
Renal, n (%)	24 (0.8)
Nephritis	1 (0.0)
Renal failure	3 (0.1)
Acute kidney injury	21 (0.7)
Other s-irAEs of interest, n (%)	12 (0.4)
Cardiac conditions ^c	9 (0.3)
Pancreatitis	3 (0.1)

Toxicité pulmonaire immuno-médiée

Incidence:

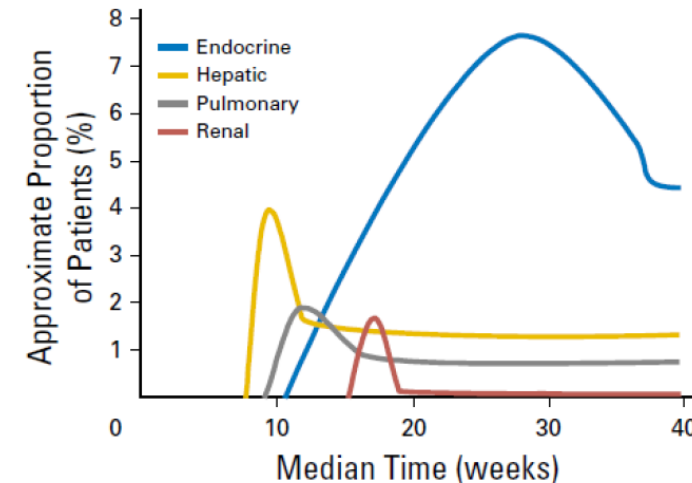
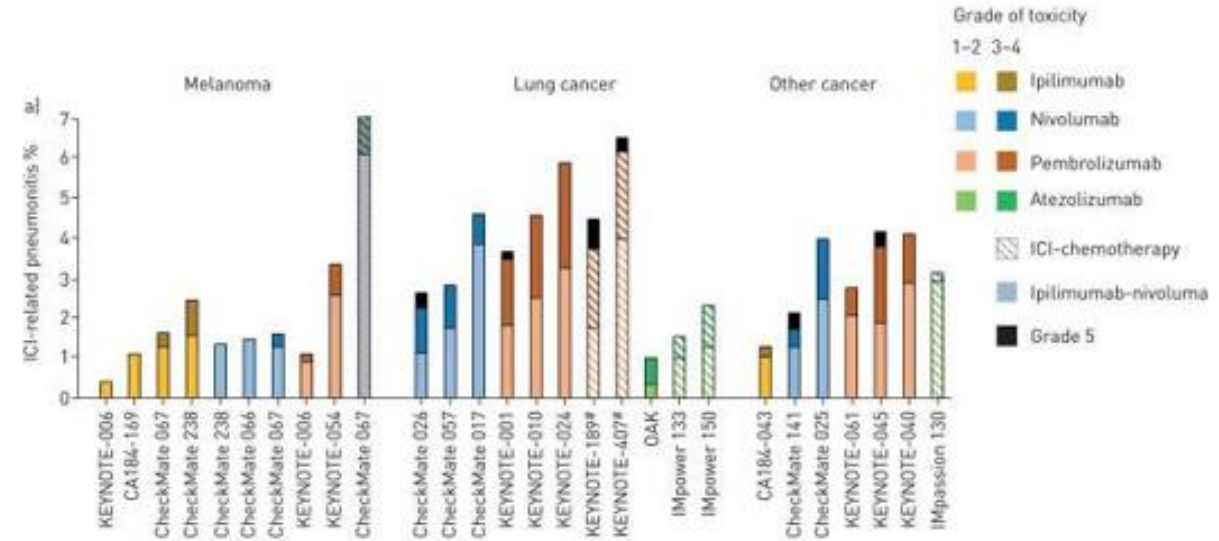
- CBNPC essais phase III : **<0,5% et 10%**
- Séries de cas CBNPC: 7,2% et 19%
- Grades ≥ 3 : 0,5% à 3%
- Chimio-immunothérapie : 1,5%-6,5%
- **Double immunothérapie (antiCTLA4-AntiPD1) : 7%**

Mortalité

- 0,1% (sous estimé « événement respiratoire »; « infection »)
- CBNPC versus autre : 1-6% versus 0,1 à 4%

Délai de survenue :

- **Délai médian (séries) : entre 5,2 à 10,2 semaines**
- CBNPC versus mélanome : 2,1 mois versus 5,2 mois



Toxicité pulmonaire immuno-médiée : Facteurs de risque



- Age > 70 ans (54,5% vs 30,3%) ,
- PID sous jacente RR 6,03 (1,19-60,45)
- Homme > femme (RR 1,34 (0,67-2,66))
- Tabac = non



- Epidermoïde > non épidermoïde: RR: 2,38 (1,12-5,26)
- Métastases extra thoraciques moins fréquentes chez patients avec P-ICI (31,8 vs 58,6 %)
- CBNPC > mélanome

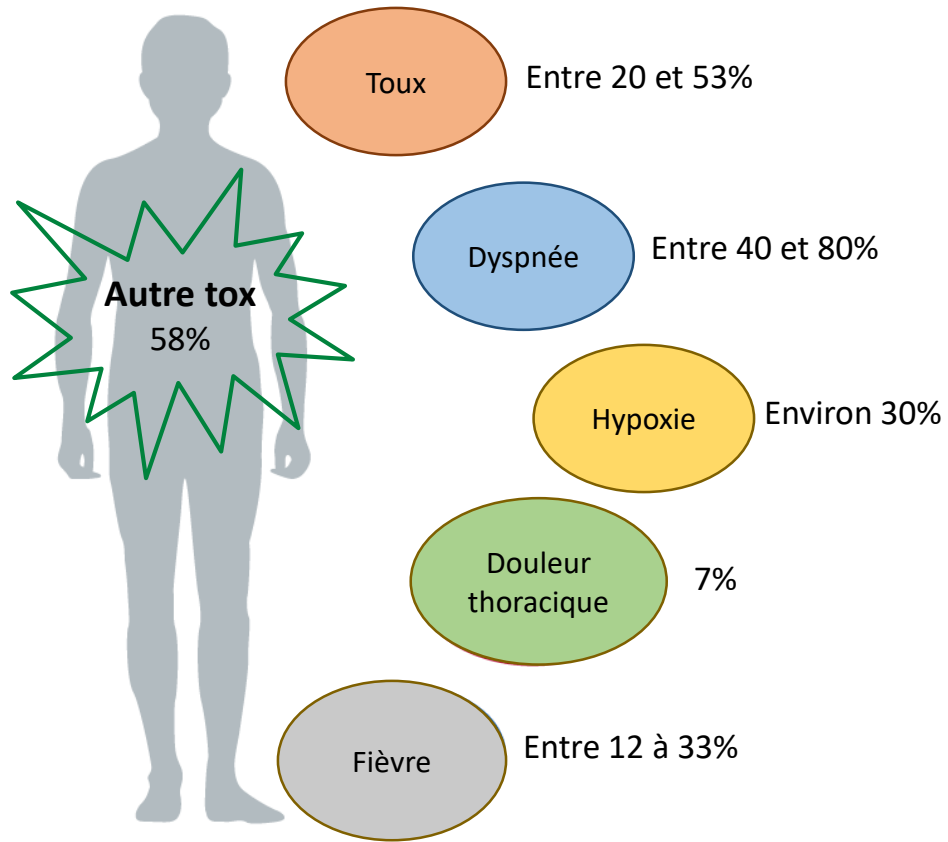


- Thérapies ciblées (EGFR++) OR : 4,31 (2,37-7,86) p<0,001
- RR selon ICI : **AntiPD1 versus PDL1 versus antiCTLA4 versus combinaison**
 - . antiPD1 vs antiPD-L1: 4 versus 1% (p=0.13)
 - . 3.3 à 6.4 pour anti PD1/PDL1 versus antiCTLA4
 - . 3.08 pour combo AntiPD1-AntiCTLA4 versus Nivolumab seul
- Radiothérapie thoracique ?

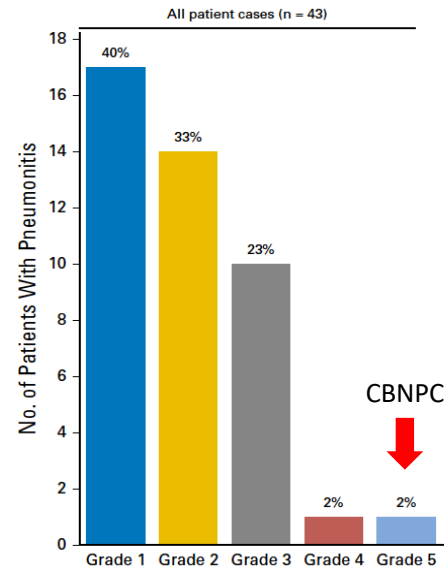
Anti CTLA4 < aPDL1< aPD1< Combo

Toxicité pulmonaire immuno-médiée

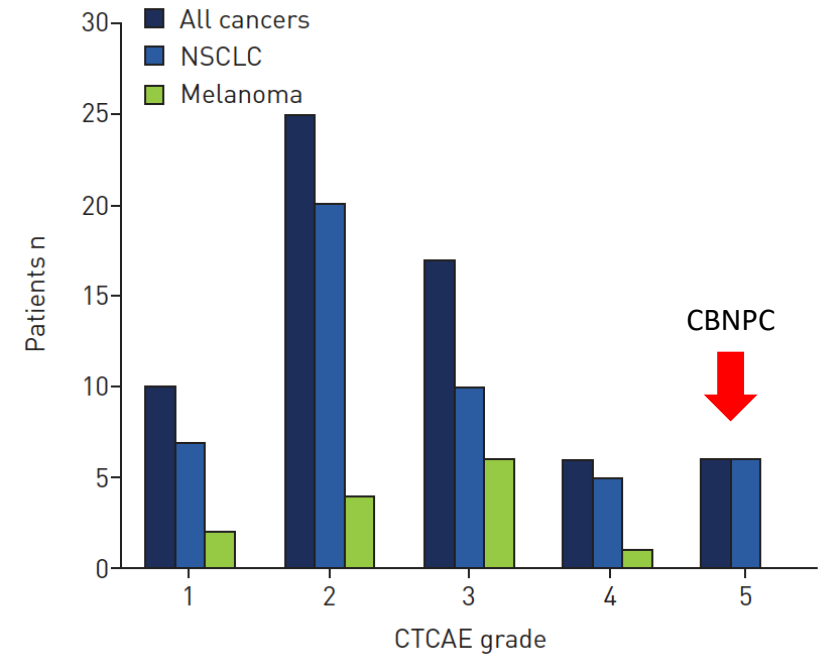
Symptômes respiratoires



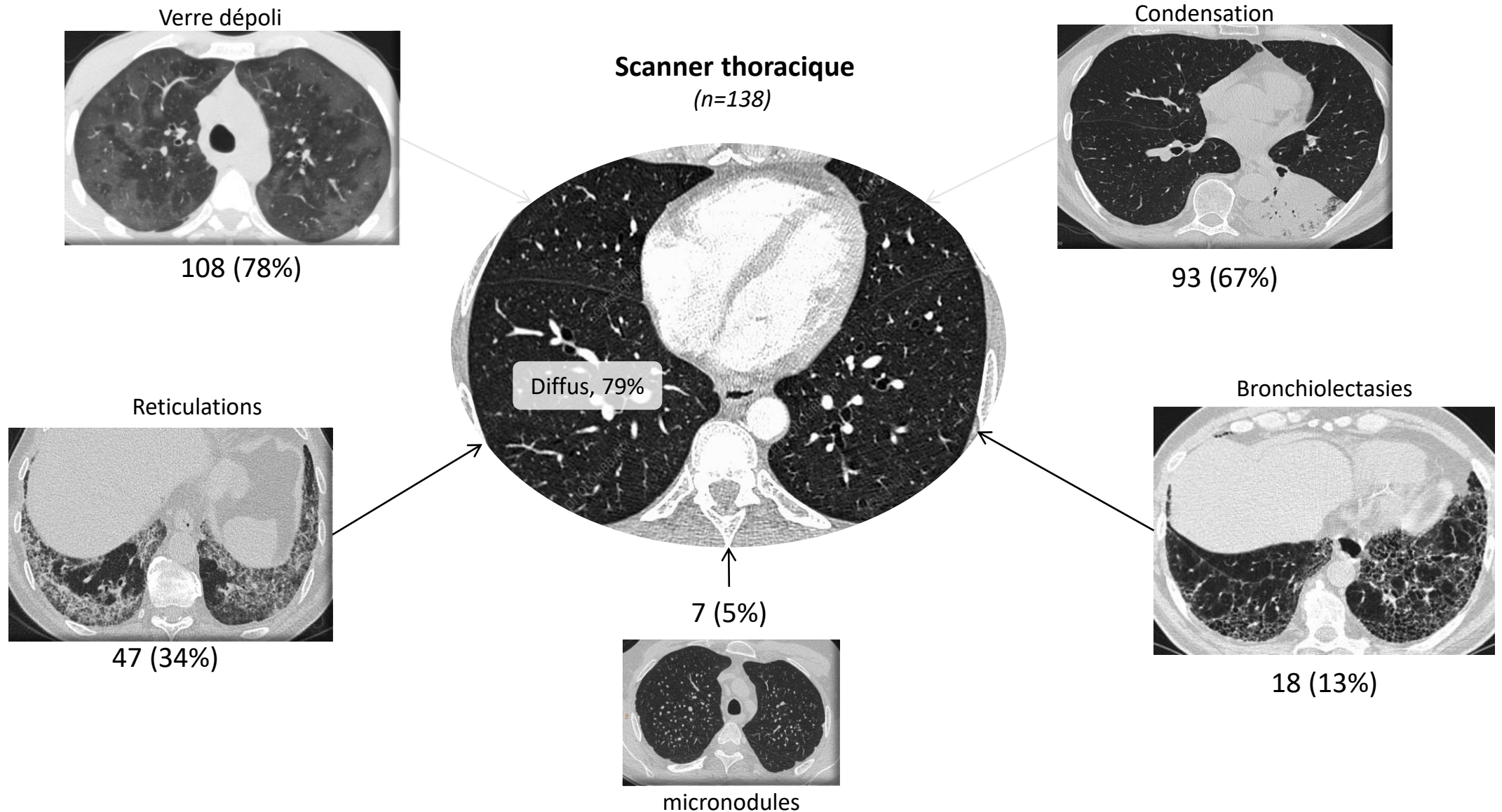
Naidoo J et al.



Delaunay M et al.



Toxicité pulmonaire immuno-médiée : imagerie



Toxicité pulmonaire immuno-médiée : imagerie

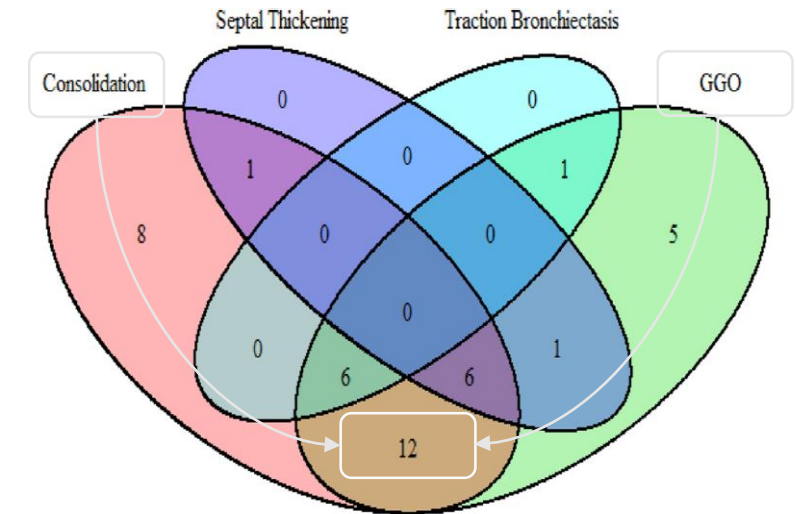
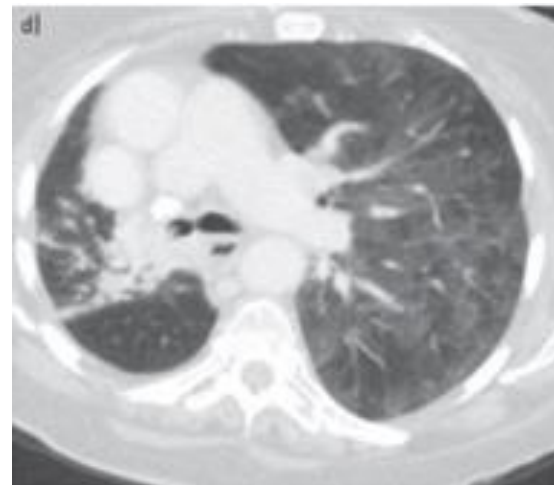
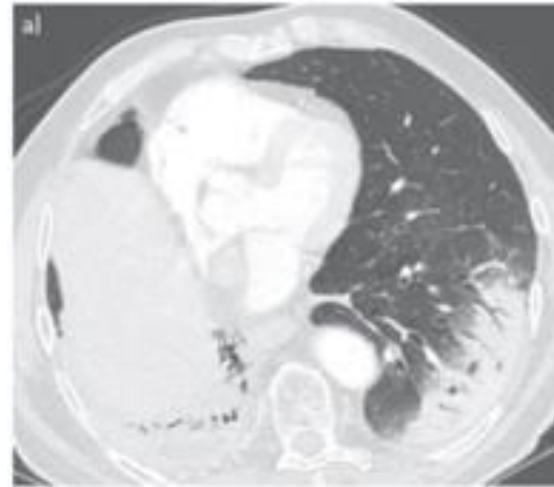
Radiological features

Lesions

GGO	52 (81.3)
Consolidations	34 (53.1)
Intralobular lines	14 (21.9)
Interlobular septal thickening	10 (15.6)
Traction bronchiectasis	11 (17.2)
Extent (lobes) n	3 (1-5)

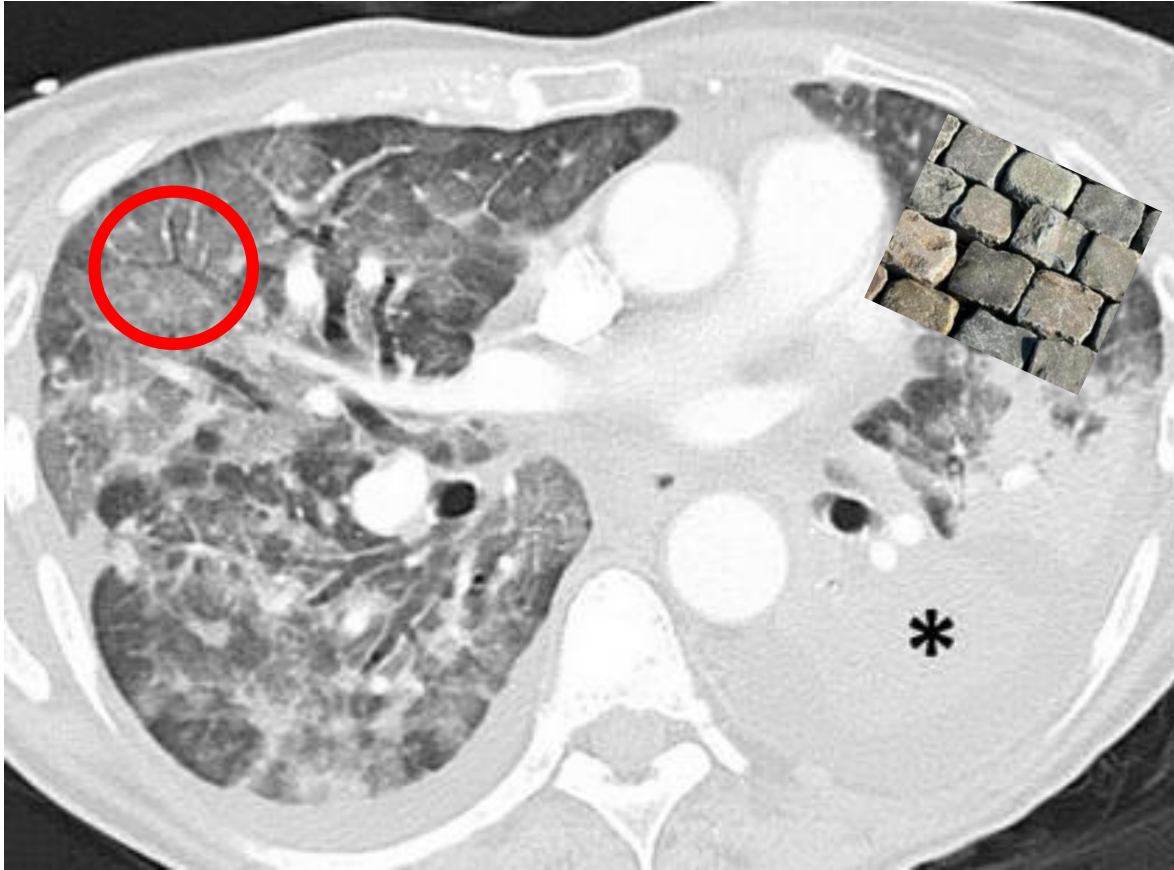
Pattern

Organising pneumonia	15 (23.4)
Hypersensitivity pneumonia	10 (15.6)
NSIP and organising pneumonia	6 (9.4)
NSIP	5 (7.8)
Bronchiolitis	4 (6.3)
NSIP and bronchiolitis	1 (1.6)
No classification	23 (35.9)



Toxicité pulmonaire immuno-médiée : imagerie

Radiologie
Le



Domage alvéolaire diffus (DAD pattern)

= Pneumopathie interstitielle aigue

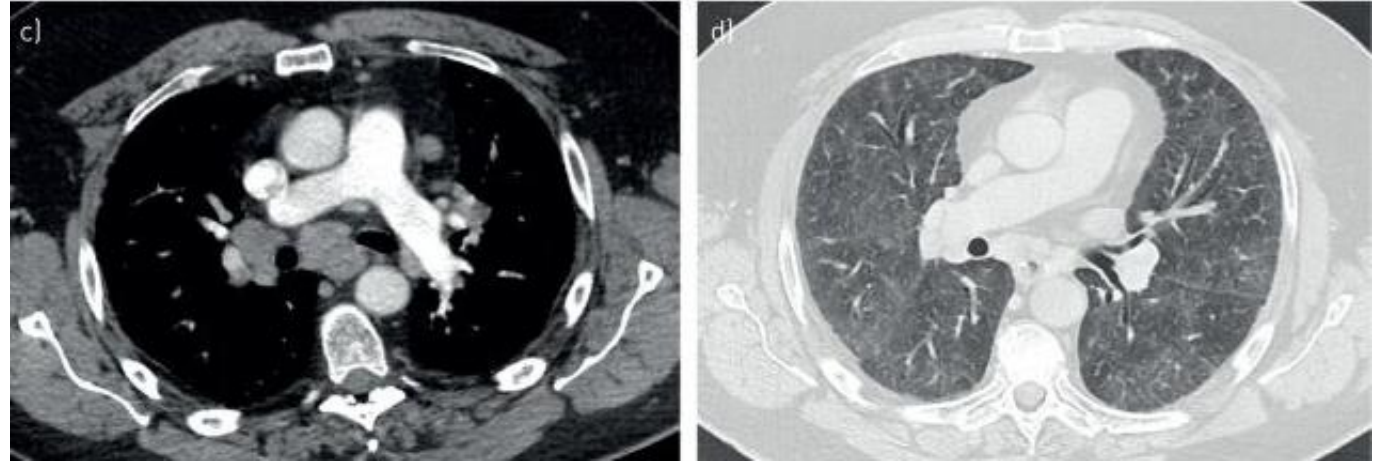
= SDRA

Pronostic sévère +++

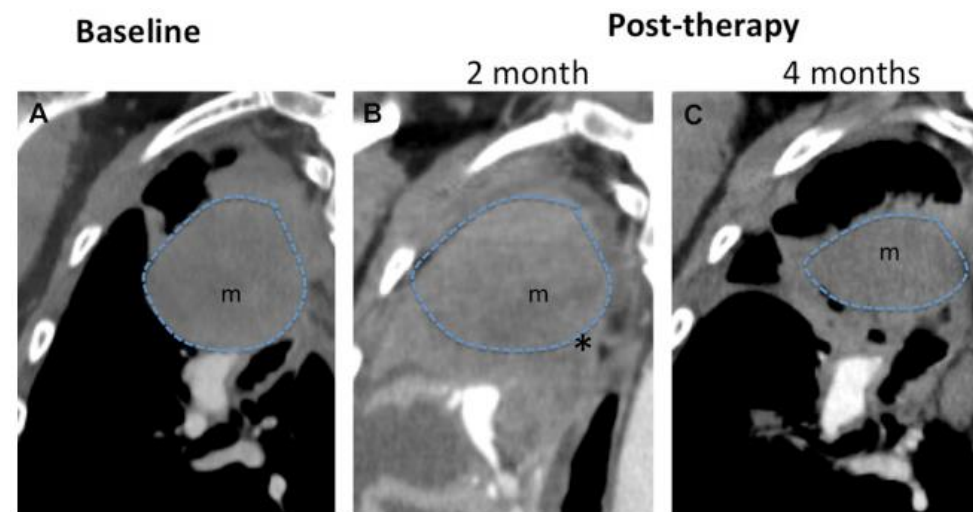
Toxicité pulmonaire immuno-médiée : imagerie

Particularités : peu urgente ...

- Aspect de « sarcoidose-like »

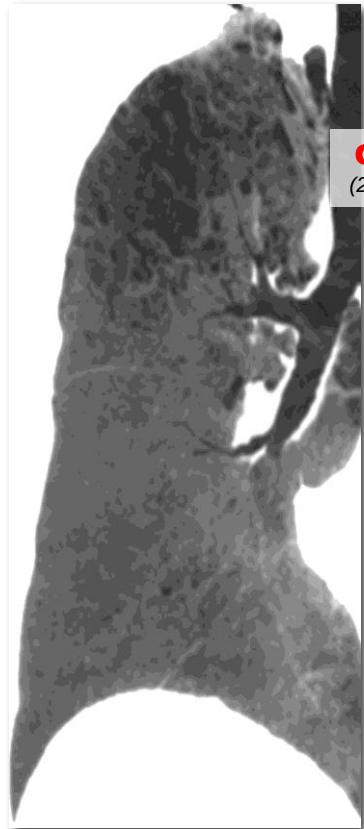


- Pseudoprogression



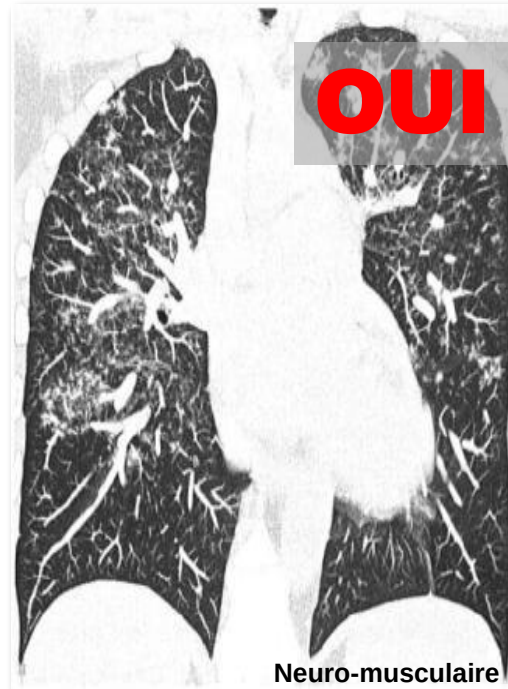
Toxicité pulmonaire immuno-médiée : imagerie

Voies respiratoires inférieures



OUI
(2 cas)

Parenchyme pulmonaire



OUI

Plèvre

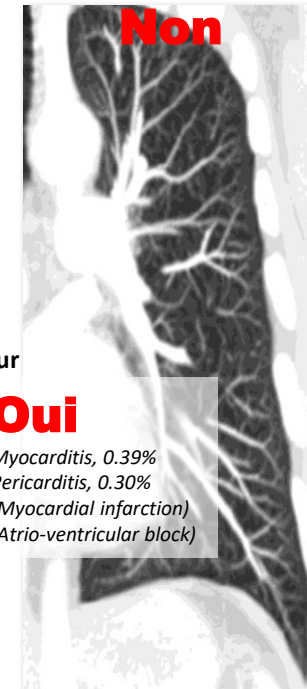
Oui
(2 cas)

Neuro-musculaire

Oui

Myopathies
Myasthenia gravis
Syndrome Guillain-Barré

Vaisseaux pulmonaires



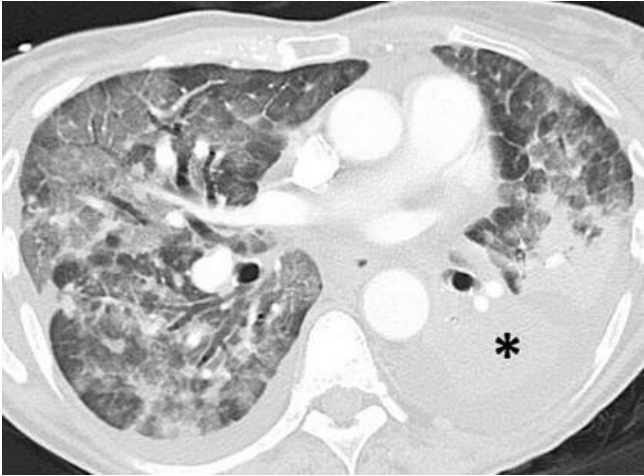
Non

Coeur

Oui

Myocarditis, 0.39%
Pericarditis, 0.30%
(Myocardial infarction)
(Atrio-ventricular block)

Toxicité pulmonaire immuno-médiée : Grades

		Sévère	
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Incidence : 40%	Incidence : 33%	Incidence : 23%	Incidence : 2%
Asymptomatique Images parenchymateuses	Symptômes modérés Intervention médicale Images > 25%	Symptômes sévères O2 Hospitalisation	Pronostic vital en jeu
		 SDRA	

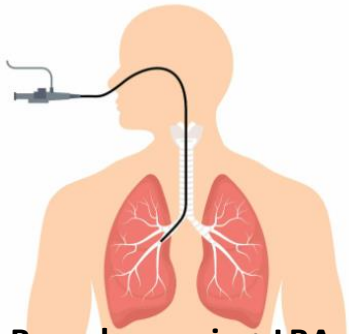
Explorations ?



Grade 1-2

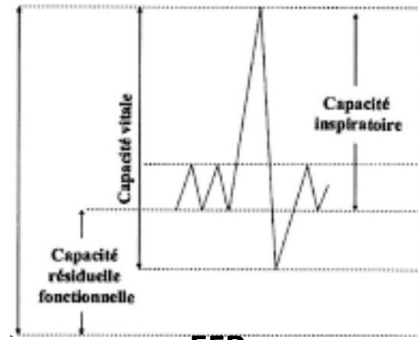


Sévère



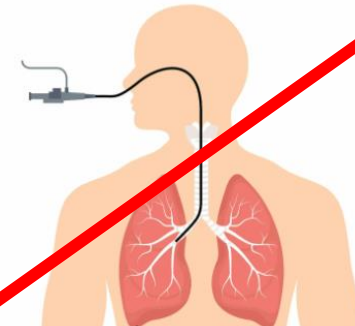
Bronchoscopie + LBA

Alvéolite lymphocytaire
> 1/3 des cas



EFR

Gravité et évolution



Bronchoscopie + LBA

Admission en réanimation ?



Directives anticipées ?

Performance status :

PS 0-1 

PS 3-4 

Dénutrition 



Pronostic maladie initiale

Ligne ?

Réponse ?

- Complète ? 
- Partielle ou Stable ? 
- Progression rapide ? Versus lente / pseudo progression 
- Projet thérapeutique ? 



Admission non programmée ?

Défaillance neurologique ou pulmonaire 

Progression tumorale 

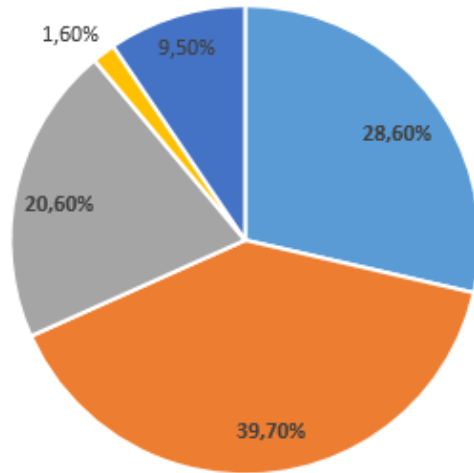
SOFA 

Ventilation mécanique 

Recours aux amines 

Admission en réanimation ?

PID immunothérapie
= Corticosensibilité
= Réversibilité !



Délai médian d'amélioration 0,9 mois (0,1-7,4)

■ Recovery ■ Improvement ■ Stable ■ Worsening ■ Fatal

Admission en réanimation ?



Admission en réanimation ?



Immunotherapy improves the prognosis of lung cancer: do we have to change intensive care unit admission and triage guidelines?



Antoine Guillon^{1,2,3*}, Karen L. Reckamp⁴ and Nathalie Heuzé-Vourc'h^{2,3}

Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know?



Virginie Lemiale^{1*}, Anne-Pascale Meert², François Vincent³, Michael Darmon^{1,4}, Philippe R. Bauer⁵, Andry Van de Louw⁶, Elie Azoulay^{1,4} and Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Toxicité pulmonaire immuno-médiée : Traitements

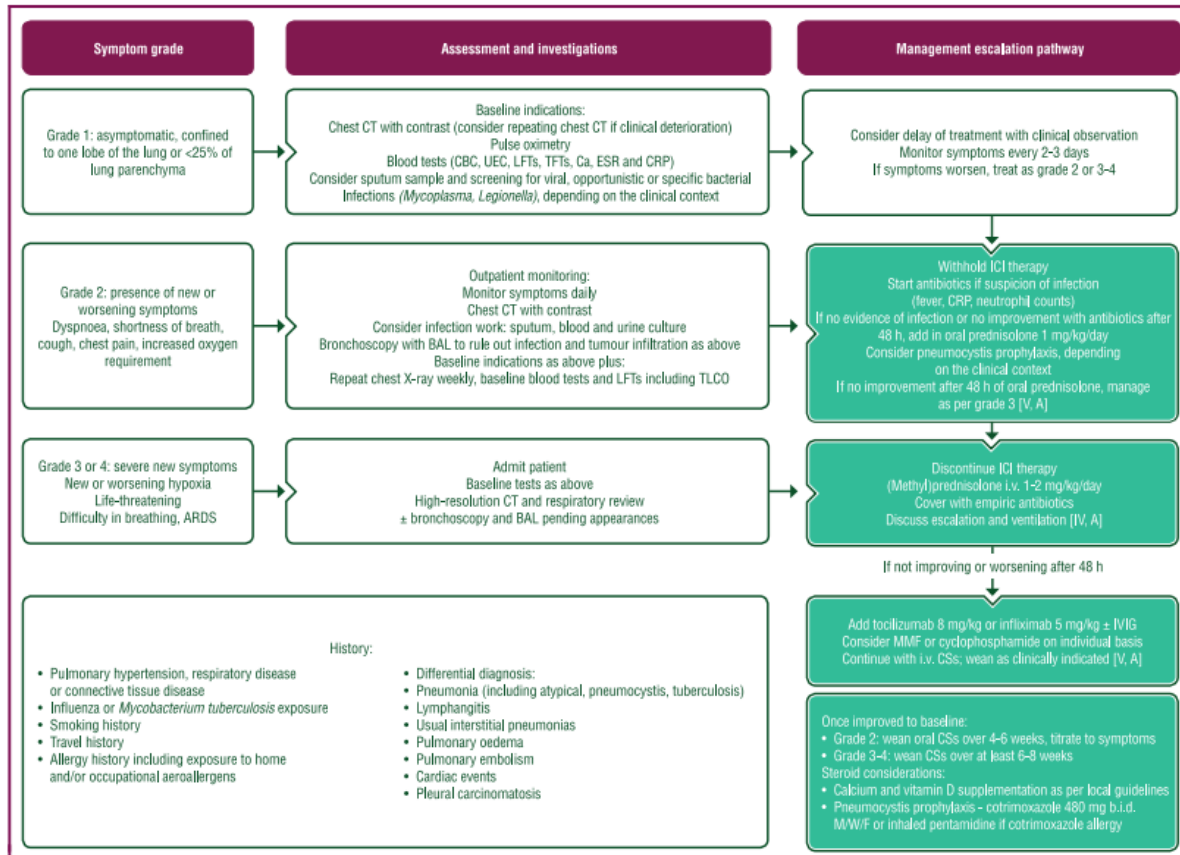
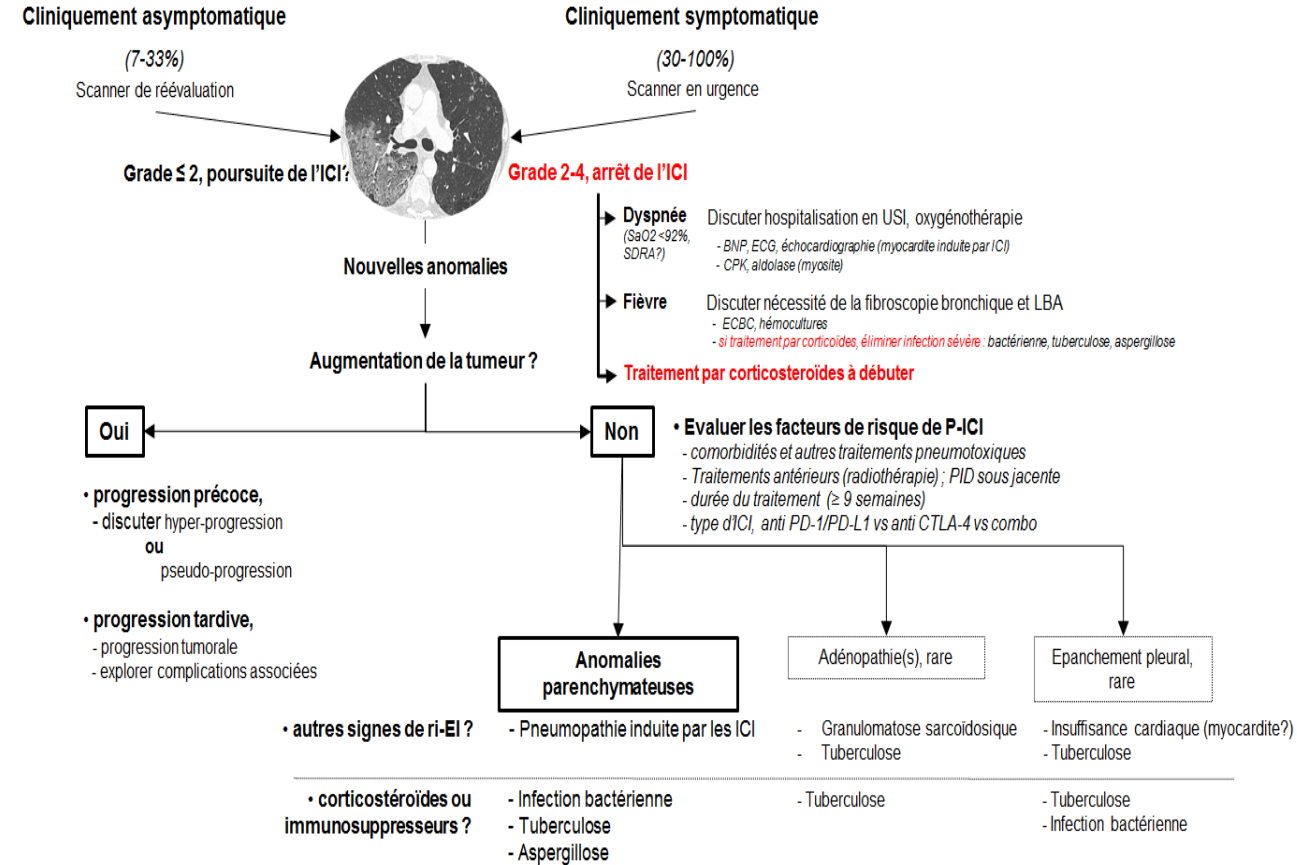


Figure 6. Management of IR-ILD.

Purple: general categories or stratification; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.
ARDS, acute respiratory distress syndrome; BAL, bronchoalveolar lavage; b.i.d., twice daily; Ca, calcium; CBC, complete blood count; CRP, C-reactive protein; CS, corticosteroid; CT, computed tomography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ICI, immune checkpoint inhibitor; ILD, interstitial lung disease; IR, immune-related; i.v., intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulin; LFT, liver function test; MMF, mycophenolate mofetil; M/W/F, Monday, Wednesday and Friday; TLCO, transfer capacity of the lung for carbon monoxide; TFT, thyroid function test; UEC, urea and electrolytes.



Toxicité pulmonaire immuno-médiée : Traitements

		Sévère	
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Asymptomatique Images parenchymateuses	Symptômes modérés Intervention médicale Images > 25%	Symptômes sévères O2 Hospitalisation	Pronostic vital en jeu
			
Poursuite Surveillance +++	48h Suspension ICI Antibiothérapie ? CTC 1 mg/kg 4-6 semaines	48h Arrêt ICI définitif USC CTC 1-2 mg/kg + antibiothérapie A 48h : discuter Tocilizumab ou Infliximab 6-8 semaines	



Conclusion



- Peu fréquente mais chronologie évocatrice
- Surveillance et évaluation radiologique rigoureuse
- Diagnostics différentiels : infections +++
- Coopération oncologue-pneumologue-radiologue-urgentiste/réa

➡ **Réunion spécifique toxicité immuno thérapie « Immuno-TOX »**
Apprentissage ++++

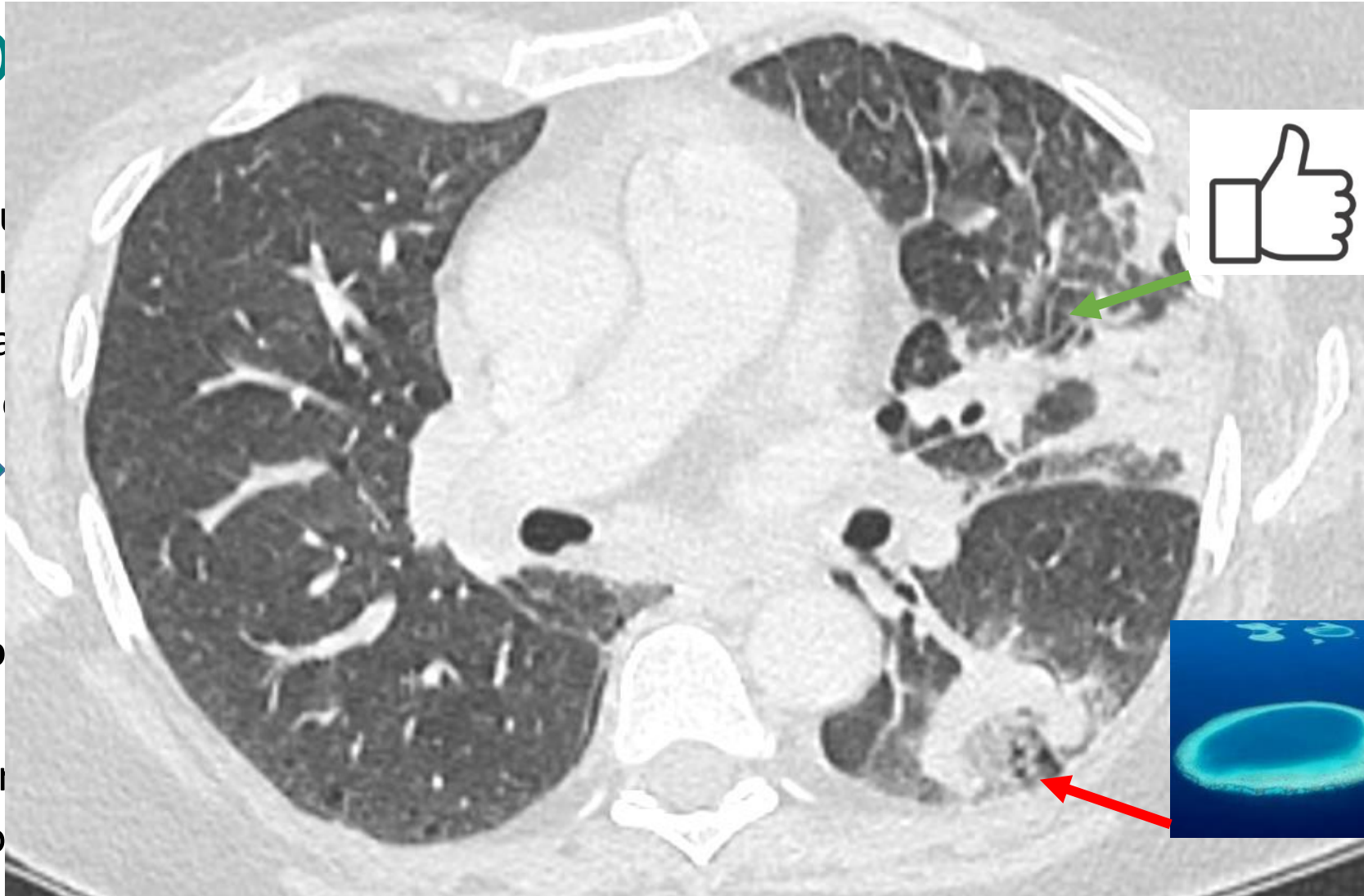
- **Doute = Interruption +++ Corticothérapie précoce +++**
- Formes sévères, SDRA = Vigilance
- Nouvelles thérapeutiques à risque : ADC, thérapies ciblées, nouvelle immuno associations ...

Co

- Per
- Sur
- Dia
- Co



- Do
- For
- No



no associations ...

Conclusion



- Peu fréquente mais chronologie évocatrice
- Surveillance et évaluation radiologique rigoureuse
- Diagnostics différentiels : infections +++
- Coopération oncologue-pneumologue-radiologue-urgentiste/réa

➡ **Réunion spécifique toxicité immunothérapie « Immuno-TOX »**
Apprentissage ++++

- **Doute = Interruption +++ Corticothérapie précoce +++**
- Formes sévères, SDRA = Vigilance
- Nouvelles thérapeutiques à risque : ADC, thérapies ciblées, nouvelle immuno associations ...

Merci de votre attention