



Immunothérapie pour cancer bronchique : quel impact sur le risque infectieux ?

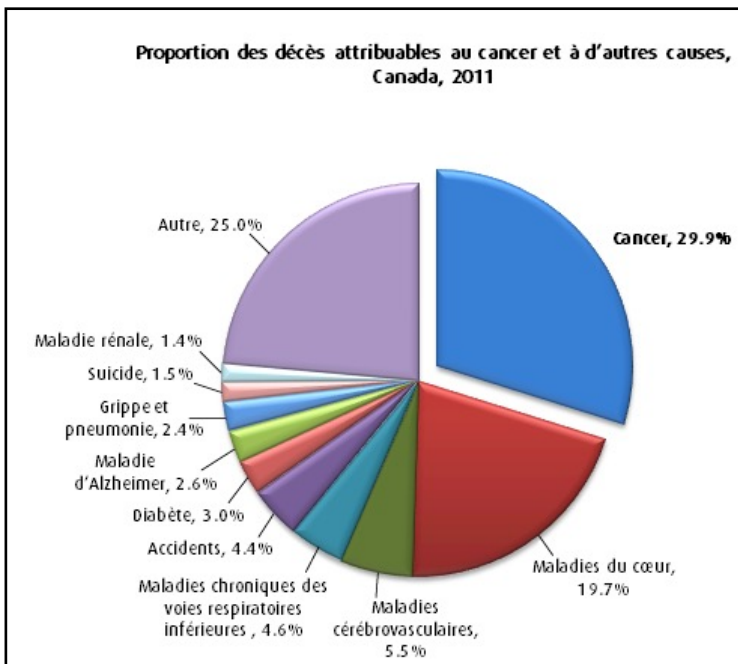
Boris DUCHEMANN, unité d'oncologie thoracique,
Hôpital Avicenne, HUPSSD



Plan

- Les immunothérapies antitumorales
- Spécificités diagnostiques des infections sous ICI
- Infections et Inhibiteurs de points de contrôle
 - Pyogènes
 - TBC/MNT
 - PCP/Aspergillus
 - Cas du covid
 - Terrains : VIH

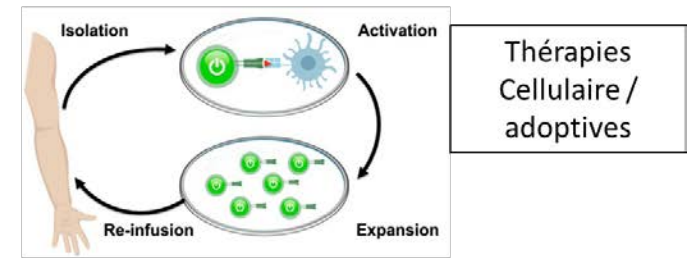
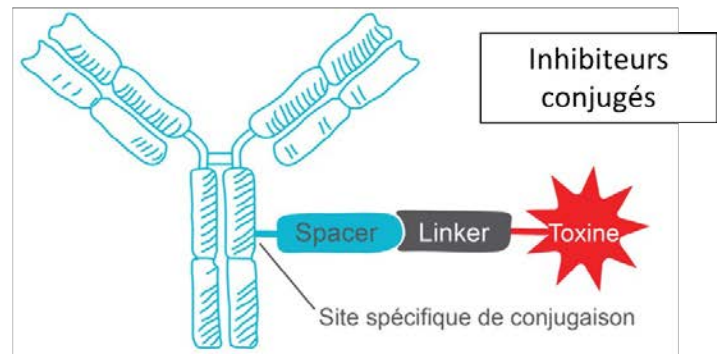
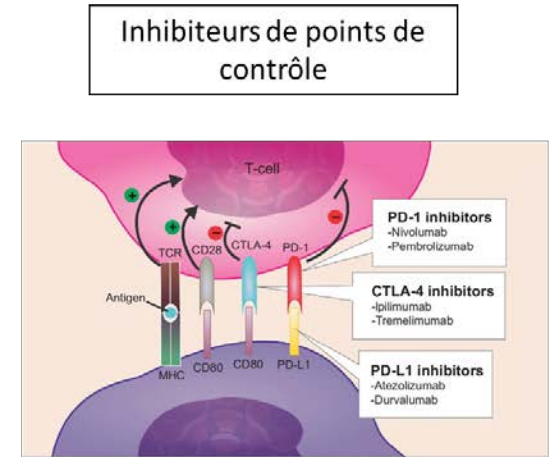
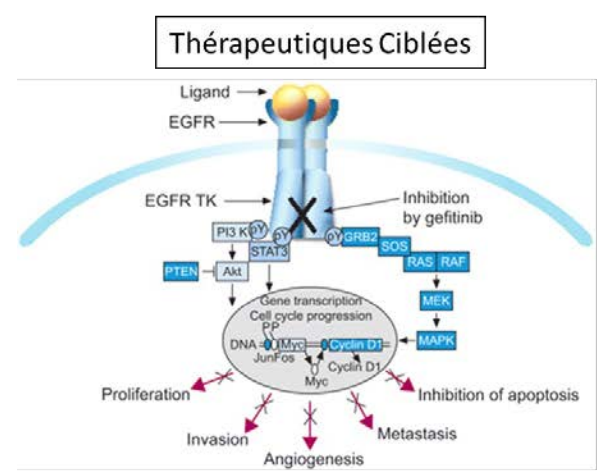
Epidémiologie / classes thérapeutiques



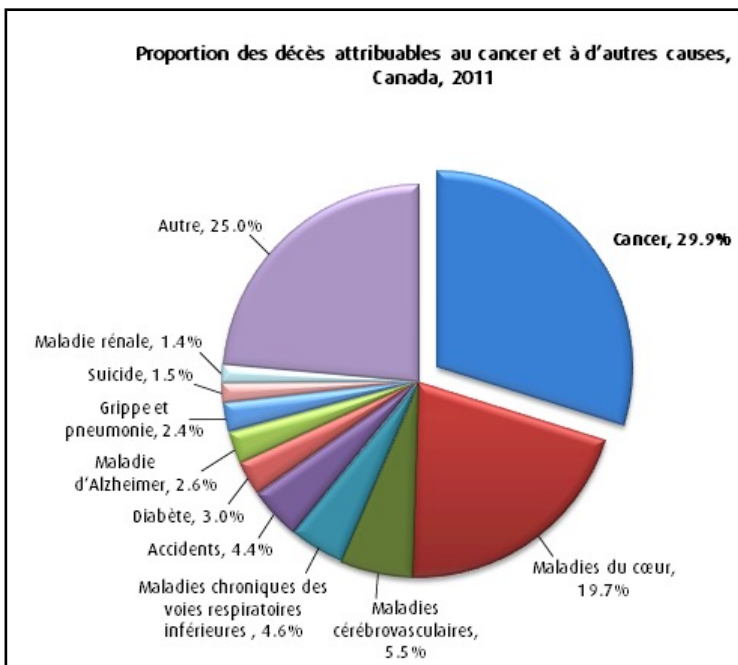
estimations de 2010 (canada) :

- **2 personnes sur 5** seront atteintes de cancer au cours de leur vie.
- **1 personne sur 4** mourra de cancer.

Nouvelles classes thérapeutiques en oncologie



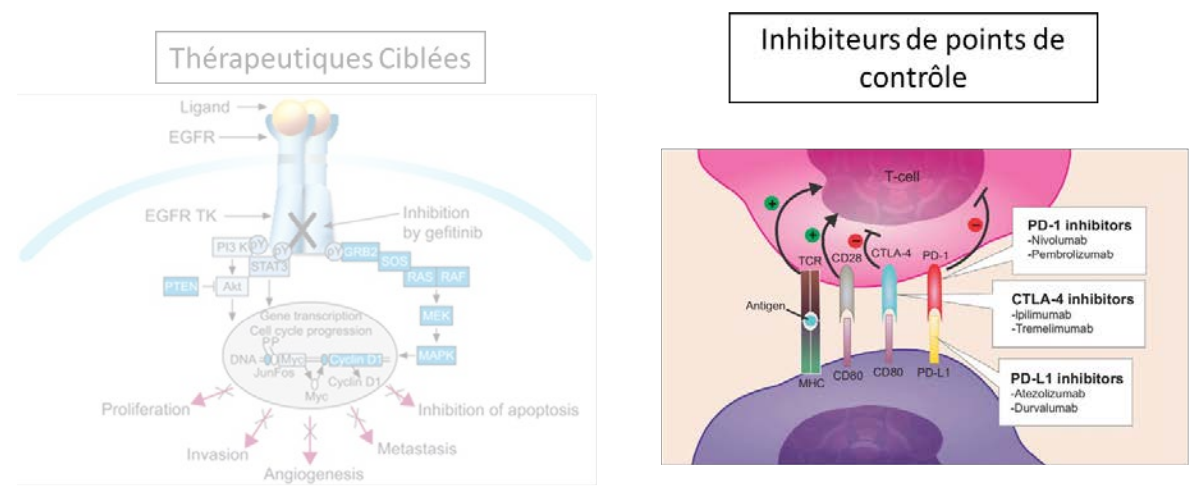
Epidémiologie / classes thérapeutiques



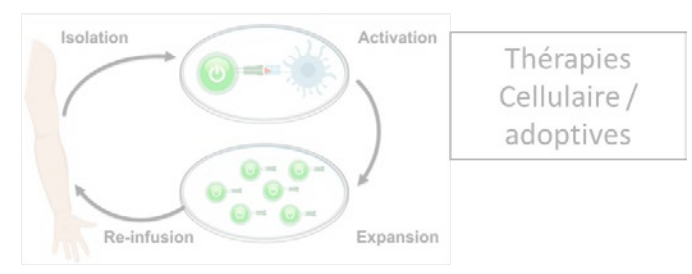
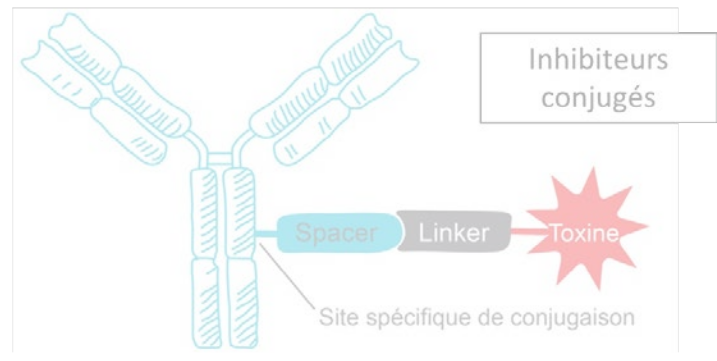
estimations de 2010 (canada) :

- **2 personnes sur 5** seront atteintes de cancer au cours de leur vie.
- **1 personne sur 4** mourra de cancer.

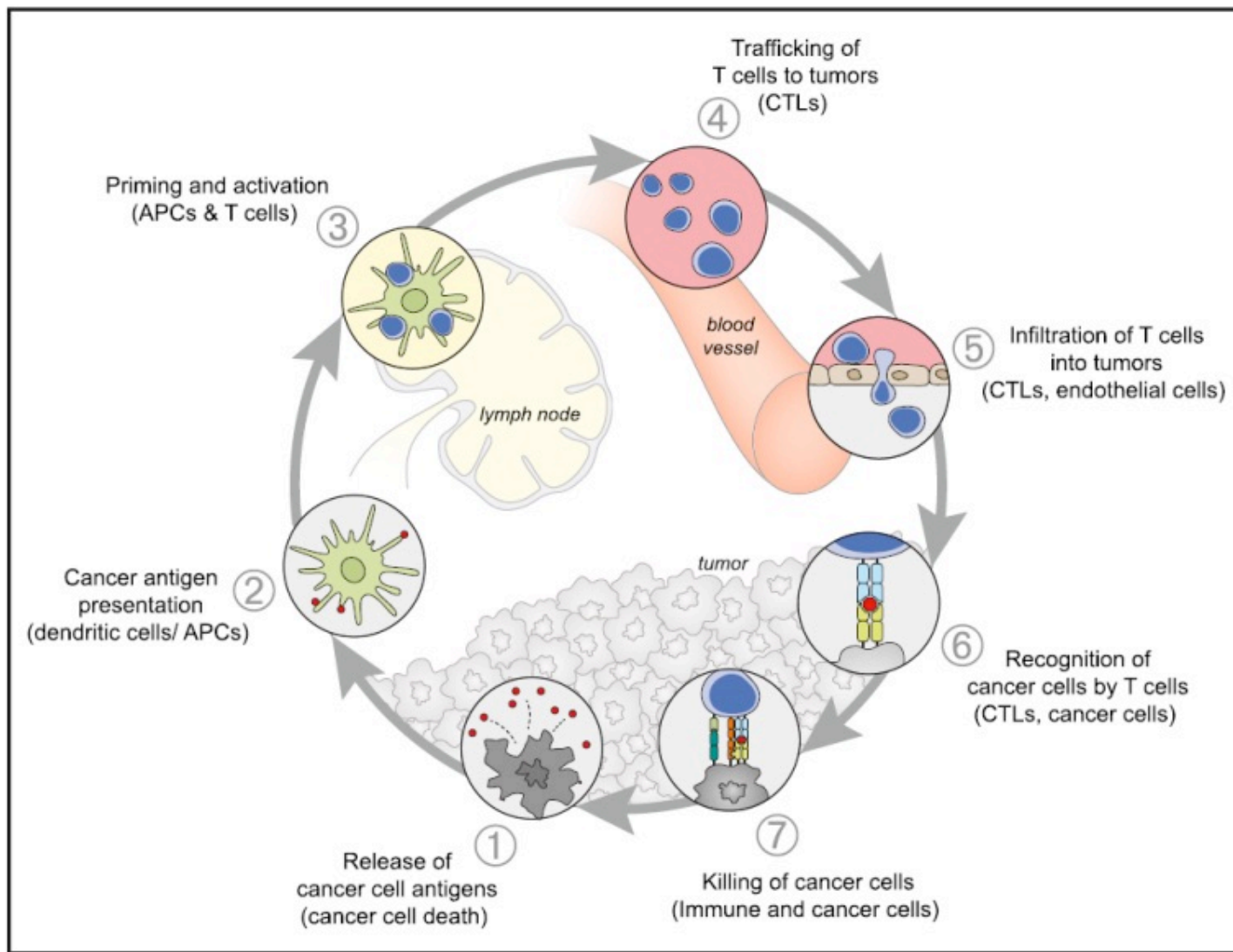
Nouvelles classes thérapeutiques en oncologie



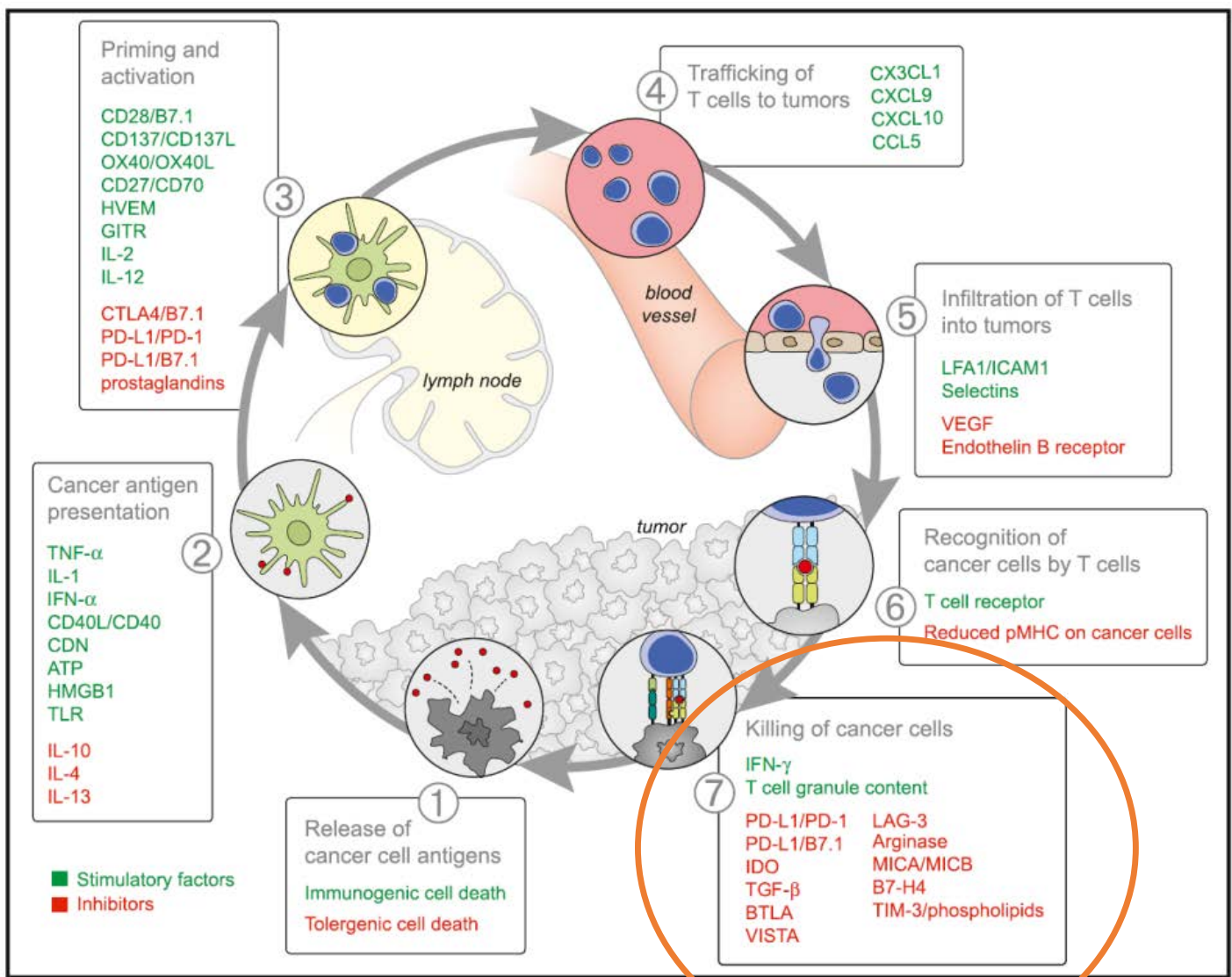
Inhibiteur de PD-1
PD-L1



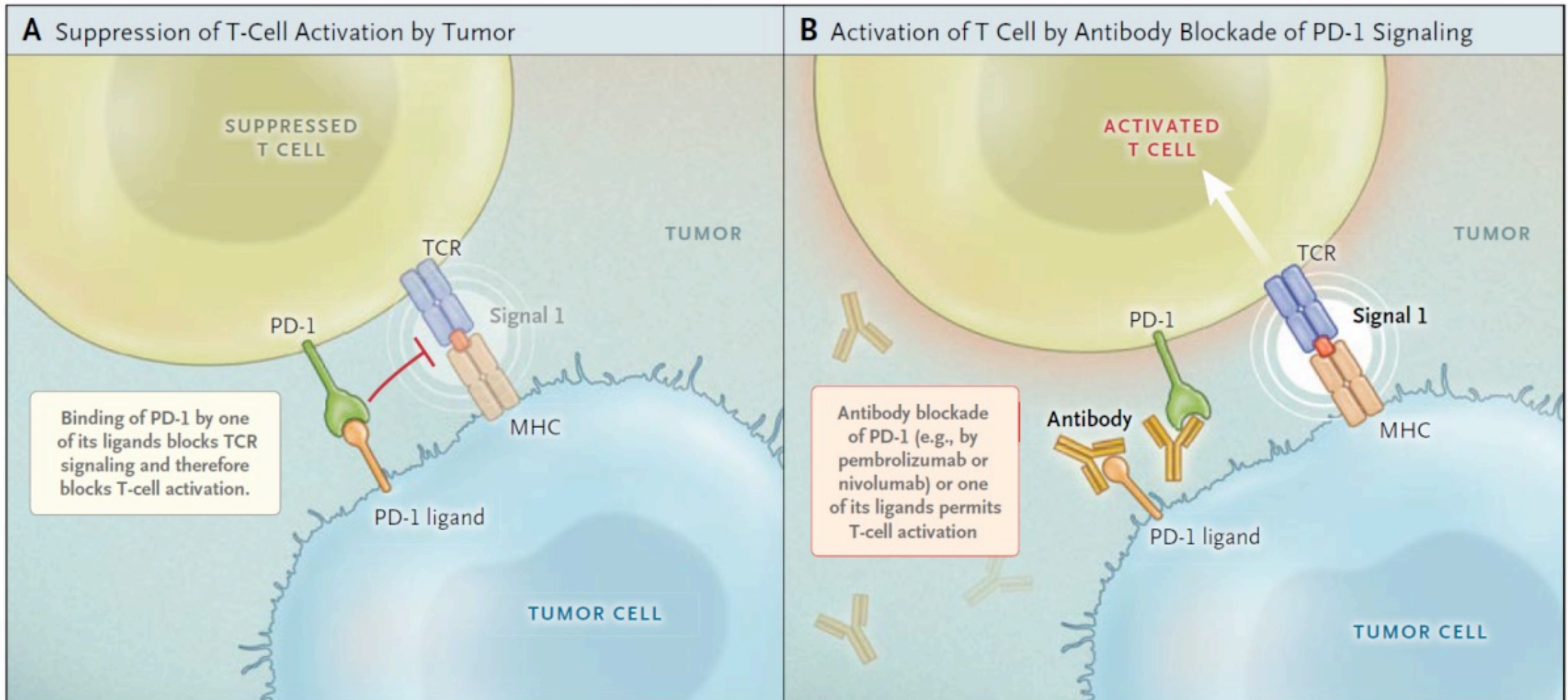
Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



Mécanismes des inhibiteurs PD-1 et PD-L1



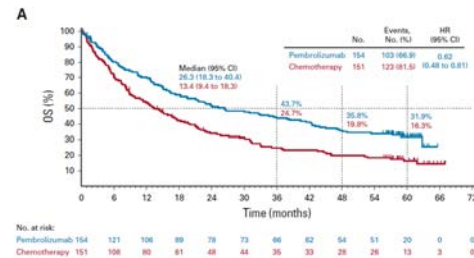
Nombreux anticorps IV

	L1	L2
Pembrolizumab	PD-L1>50%	PD-L1>1%
	+ chimio tout PD-L1	
Nivolumab		Tout PD-L1
Atezolizumab	+ chimio*	Tout PD-L1

Durvalumab, Cemiplimab, Sintilimab...

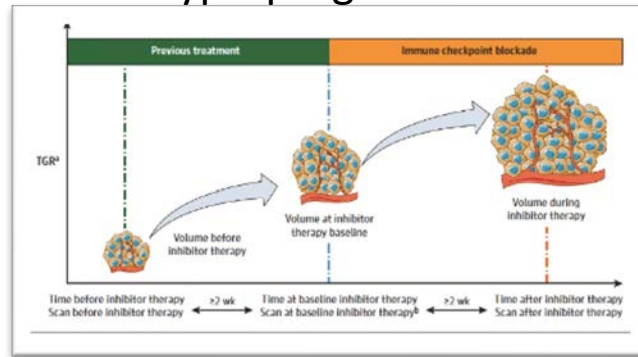
Profils de réponse particulier

Réponses prolongées



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Pembrolizumab 154	154	121	106	89	78	73	66	62	54	51	20	0	0
Chemotherapy 151	151	108	80	61	48	44	35	33	28	26	13	3	0

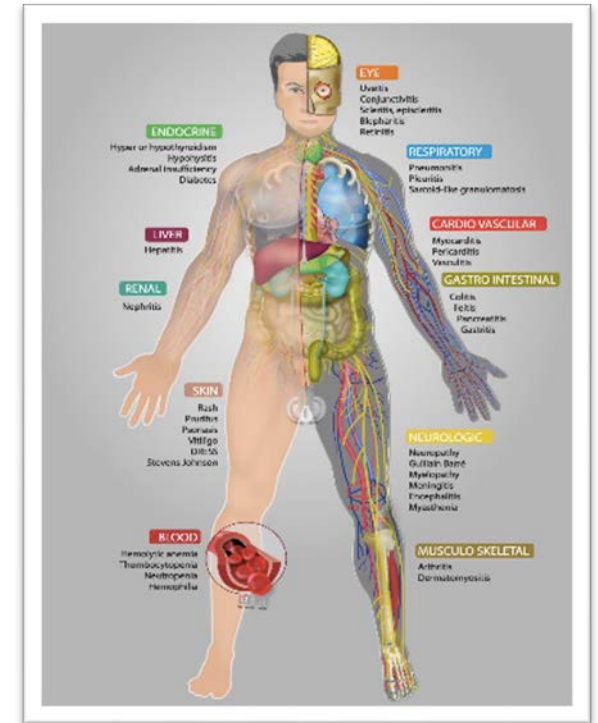
Pseudo progression Hyperprogressions



Ferrara JAMA Oncol

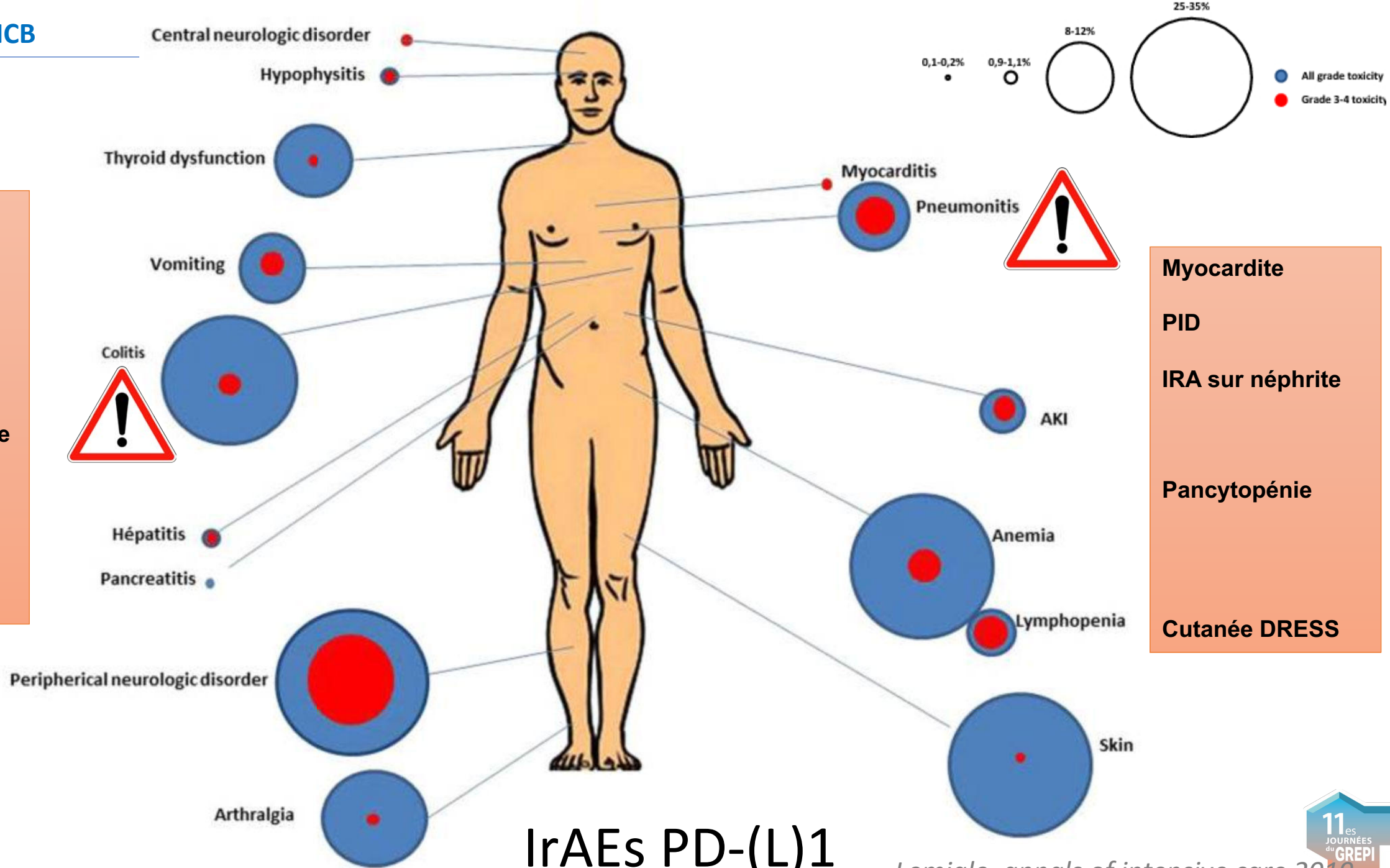
Profils de toxicité

Favorable numériquement
Profils particulier (MAI, inflammation)



Champiat Ann Oncol

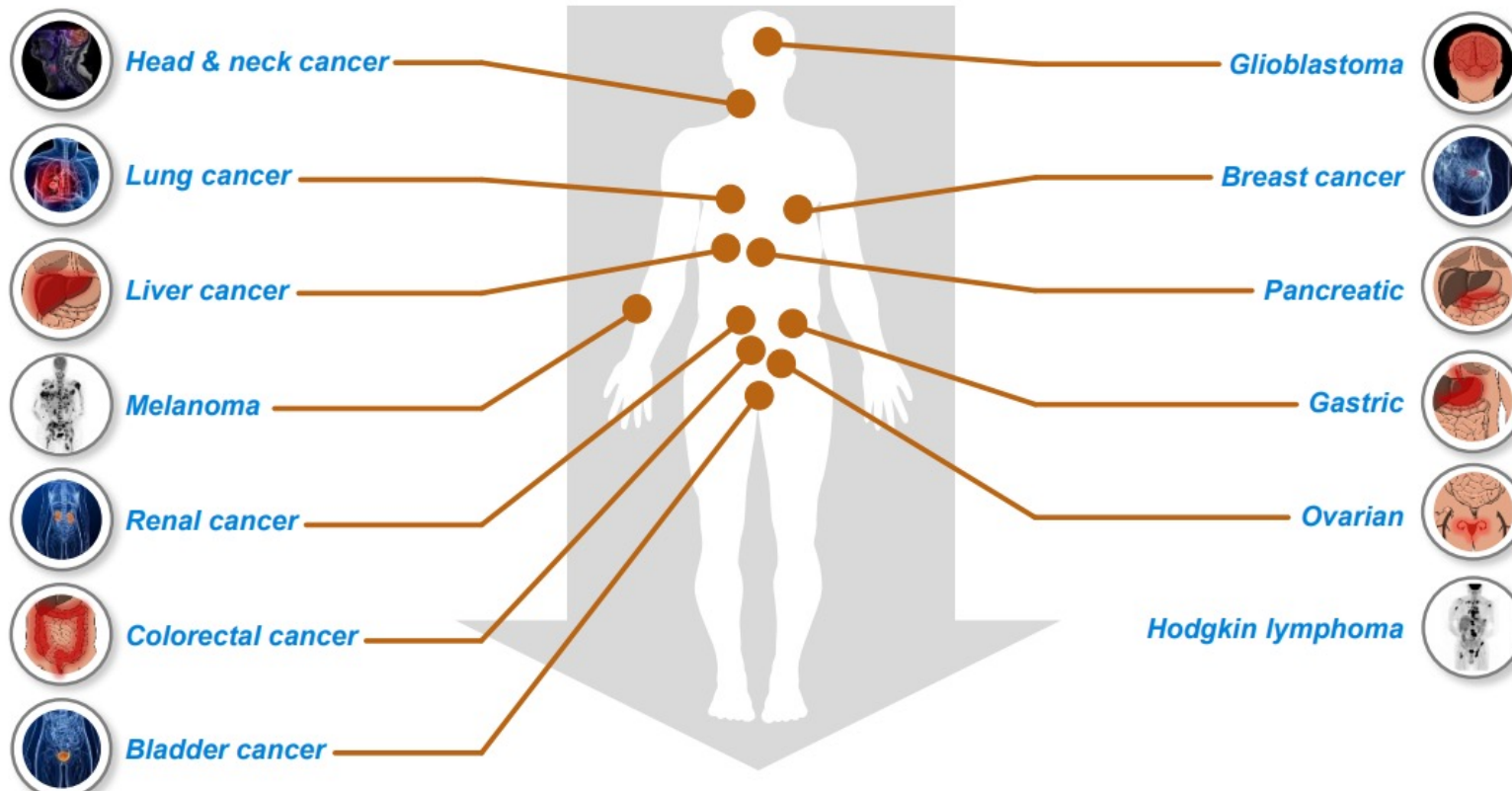
- Guilain barré
- Encéphalite
- Myélite
- Insuffisance surrénale
- Hépatite aiguë
- Diabète fulminant
- Colite



- Myocardite
- PID
- IRA sur néphrite
- Pancytopénie
- Cutanée DRESS

IrAEs PD-(L)1

Stratégies thérapeutiques actuelles



- Dans un grand nombre d'indication+++
- **En oncologie thoracique**
 - Seule pour des malades sélectionnés sur le PD-L1 ou en association avec une CT
 - Stade avancé mais aussi maintenant après Radiothérapie et en (néo)adjuvant
 - CPC et méso

Rôle de l'axe PD-1/PD-L1

- **Expression PD-1 permet de réguler la réponse immunitaire**



- PD-1 est un récepteur inhibiteur exprimé par tous les LT lors de leur activation (infection aiguës et chroniques+++)
 - *Ex : Souris KO pour CD274 / LCMV → Effet immunopathogène*

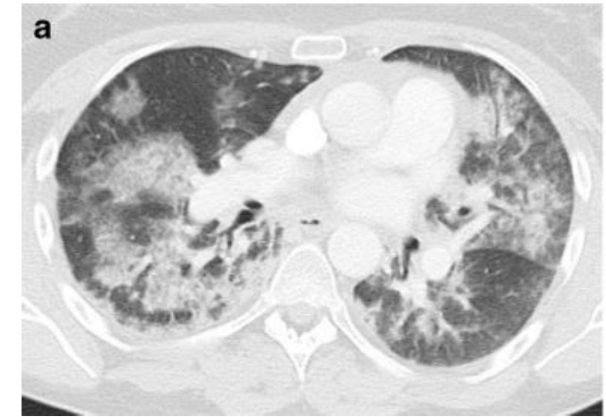


- PD-1 exprimé en cas de persistance antigénique (infection chronique ou cancer).
 - *Ex : Prolifération tumorale par activation PD1/PDL1 → limite l'immunité protectrice.*

Infection sous ICB ?

- **Difficultés diagnostiques**

- Infection / progression
- Infection / IrAEs +++



Infection sous ICB ?

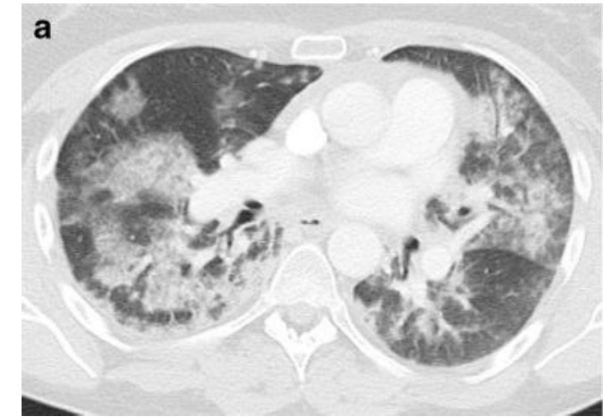
- **Difficultés diagnostiques**

- Infection / progression
- Infection / IrAEs +++

Covid



ICI



PCP

Infection sous ICB ?

- **Difficultés diagnostiques**

- Infection / progression
- Infection / IrAEs +++

- **Imputabilité des ICB ?**

- Autres traitements cytotoxiques++ (Combinaison ou antériorités)
- Corticothérapies sur le cancer ou IrAEs

- **Sous déclaré dans les essais**

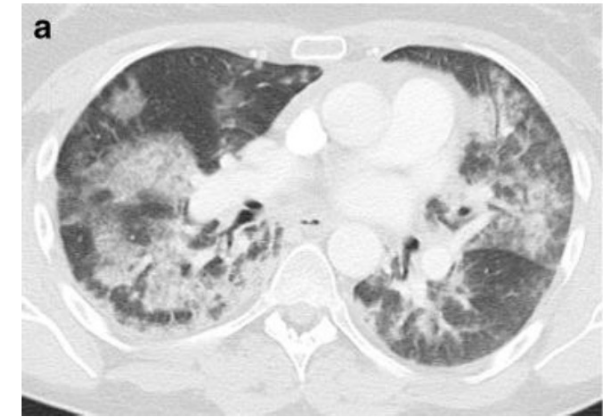
Covid



ICI



PCP



Infections : données rétrospectives

MSKCC rétrospective

- Mono thérapie PD-L1 / CTLA-4 ou association
- N=740 Mélanomes
- Infections sévères : ATB IV / hospitalisation
- 7.3% d'infections
 - mais **13.5% si IrAEs vs 2%**

Table 2. Specific Infection Types

Infection Type	No. of Cases
Bacterial	46
Pneumonia	13
Intra-abdominal infection	7
Craniofacial infection	3
Bacterial bloodstream infection	13
<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	10
Fungal	6
Invasive pulmonary aspergillosis	2
Pneumocystis pneumonia	3
<i>Candida</i> 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 : données rétrospectives

MSKCC rétrospective

- Mono thérapie PD-L1 / CTLA-4 ou association
- N=740 Mélanomes
- Infections sévères : ATB IV / hospitalisation
- 7.3% d'infections
 - mais **13.5% si IrAEs vs 2%**

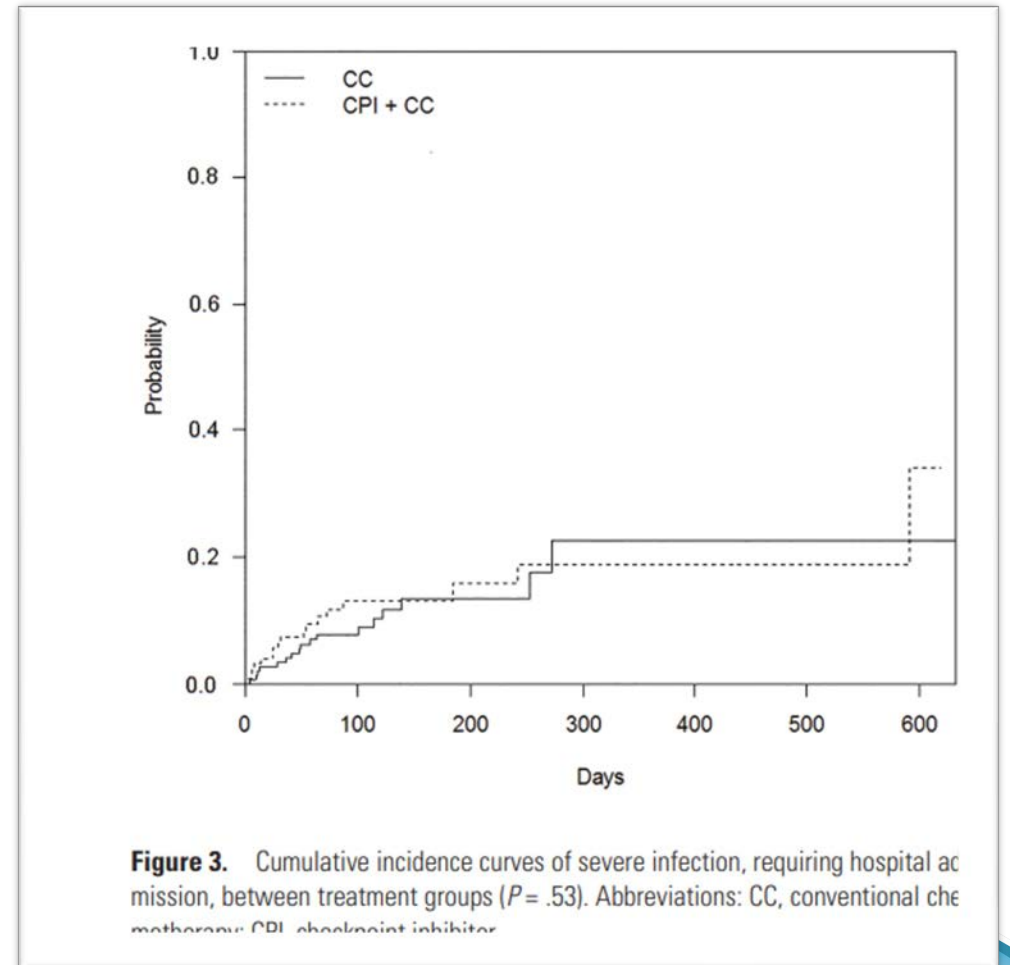
Table 2. Specific Infection Types

Infection Type	No. of Cases
Bacterial	46
Pneumonia	13
Intra-abdominal infection	7
Craniofacial infection	3
Bacterial bloodstream infection	13
<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	10
Fungal	6
Invasive pulmonary aspergillosis	2
Pneumocystis pneumonia	3
<i>Candida</i> 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 : données rétrospectives

Analyse rétrospective comparative

- N=147 control et 123 patients ICI
- *Taux d'infections sévères identiques. 15% (ICI) Vs 22% (ctrl)*
- FR : Diabète et BPCO
- Pas d'infection opportuniste.



Données des essais cliniques

Méta-analyse N= 21,451 patients 36 études

Table 2 Summary of the findings with the GRADE of evidence

Outcome	Absolute effects (rate of events in exp vs. ctr arms)	Relative risk	No. of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
Risk of G1–5 infections (all studies)	9.6 vs. 8.3 (96 per 1000 vs. 83 per 1000)	1.02 (95% CI 0.84–1.24) ^a	21,451 (36 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Two studies had regorafenib and sunitinib as comparators
Risk of G1–5 infections (CT + ICIs vs. CT)	15.8 vs. 10.7 (165 per 1000 vs. 107 per 100)	1.36 (95% CI 1.22–1.52) ^b	7271 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 13% ($P = 0.31$)
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. CT)	3.9 vs. 6.3 (42 per 1000 vs. 64 per 1000)	0.58 (95% CI 0.4–0.85) ^a	11,703 (18 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Three studies reported 0 events in experimental arms
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. BSC/ placebo)	16.2 vs. 9.4 (163 per 1000 vs. 95 per 1000)	1.53 (95% CI 1.231–90) ^b	2467 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 0% ($P = 0.99$)
Risk of severe infections (all studies)	3.2 vs. 2.7 (32 per 1000 vs. 27 per 1000)	0.99 (95% CI 0.74–1.32) ^a	20,359 (35 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 54% ($P < 0.01$) Five studies did not report events in experimental and control arms

Ensemble

Données des essais cliniques

Méta-analyse N= 21,451 patients 36 études

Table 2 Summary of the findings with the GRADE of evidence

Outcome	Absolute effects (rate of events in exp vs. ctr arms)	Relative risk	No. of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
Risk of G1–5 infections (all studies)	9.6 vs. 8.3 (96 per 1000 vs. 83 per 1000)	1.02 (95% CI 0.84–1.24) ^a	21,451 (36 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Two studies had regorafenib and sunitinib as comparators
CT-ICI VS CT Risk of G1–5 infections (CT + ICIs vs. CT)	15.8 vs. 10.7 (165 per 1000 vs. 107 per 1000)	1.36 (95% CI 1.22–1.52) ^b	7271 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 13% ($P = 0.31$)
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. CT)	3.9 vs. 6.3 (42 per 1000 vs. 64 per 1000)	0.58 (95% CI 0.4–0.85) ^a	11,703 (18 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Three studies reported 0 events in experimental arms
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. BSC/ placebo)	16.2 vs. 9.4 (163 per 1000 vs. 95 per 1000)	1.53 (95% CI 1.231–90) ^b	2467 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 0% ($P = 0.99$)
Risk of severe infections (all studies)	3.2 vs. 2.7 (32 per 1000 vs. 27 per 1000)	0.99 (95% CI 0.74–1.32) ^a	20,359 (35 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 54% ($P < 0.01$) Five studies did not report events in experimental and control arms

Données des essais cliniques

Méta-analyse N= 21,451 patients 36 études

Table 2 Summary of the findings with the GRADE of evidence

Outcome	Absolute effects (rate of events in exp vs. ctr arms)	Relative risk	No. of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
Risk of G1–5 infections (all studies)	9.6 vs. 8.3 (96 per 1000 vs. 83 per 1000)	1.02 (95% CI 0.84–1.24) ^a	21,451 (36 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Two studies had regorafenib and sunitinib as comparators
Risk of G1–5 infections (CT + ICIs vs. CT)	15.8 vs. 10.7 (165 per 1000 vs. 107 per 1000)	1.36 (95% CI 1.22–1.52) ^b	7271 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 13% ($P = 0.31$)
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. CT)	3.9 vs. 6.3 (42 per 1000 vs. 64 per 1000)	0.58 (95% CI 0.4–0.85) ^a	11,703 (18 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Three studies reported 0 events in experimental arms
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. BSC/ placebo)	16.2 vs. 9.4 (163 per 1000 vs. 95 per 1000)	1.53 (95% CI 1.231–90) ^b	2467 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 0% ($P = 0.99$)
Risk of severe infections (all studies)	3.2 vs. 2.7 (32 per 1000 vs. 27 per 1000)	0.99 (95% CI 0.74–1.32) ^a	20,359 (35 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 54% ($P < 0.01$) Five studies did not report events in experimental and control arms

ICI VS CT

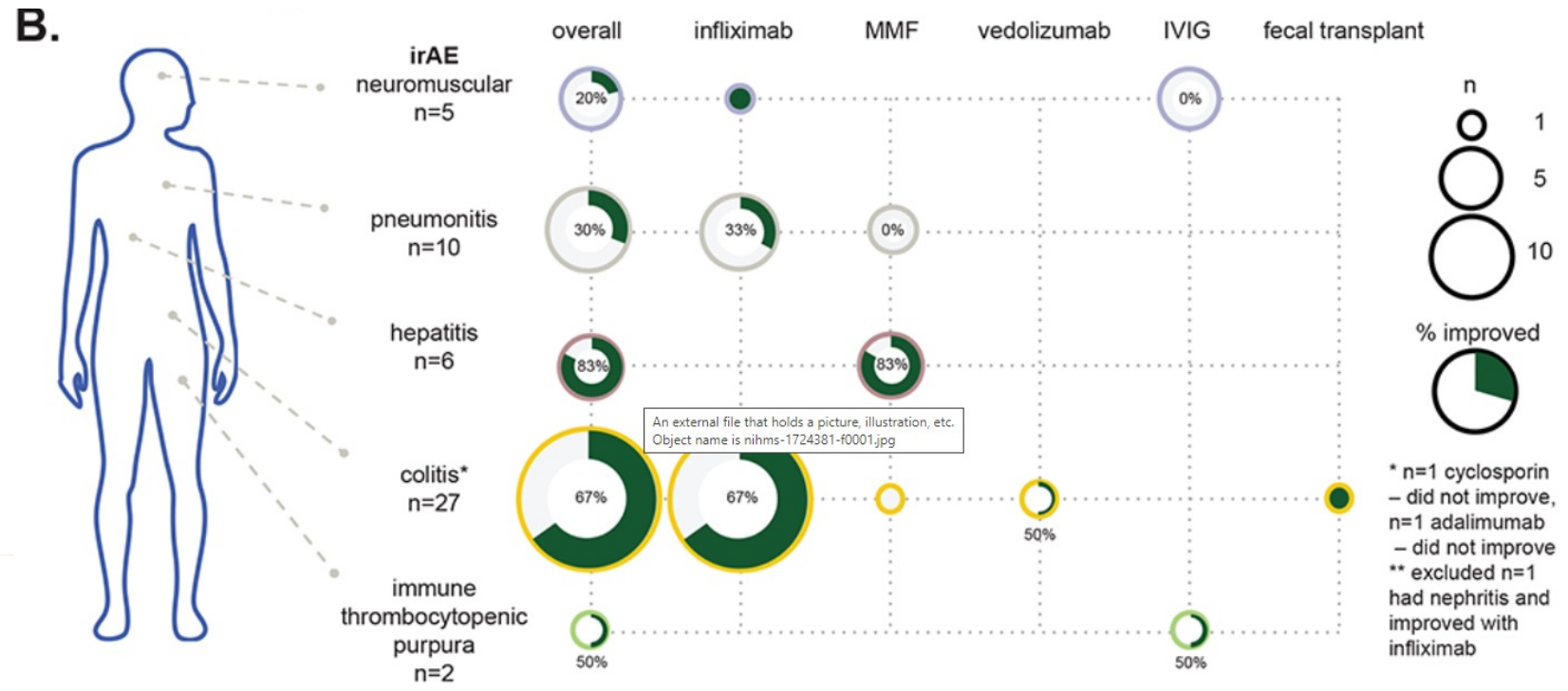
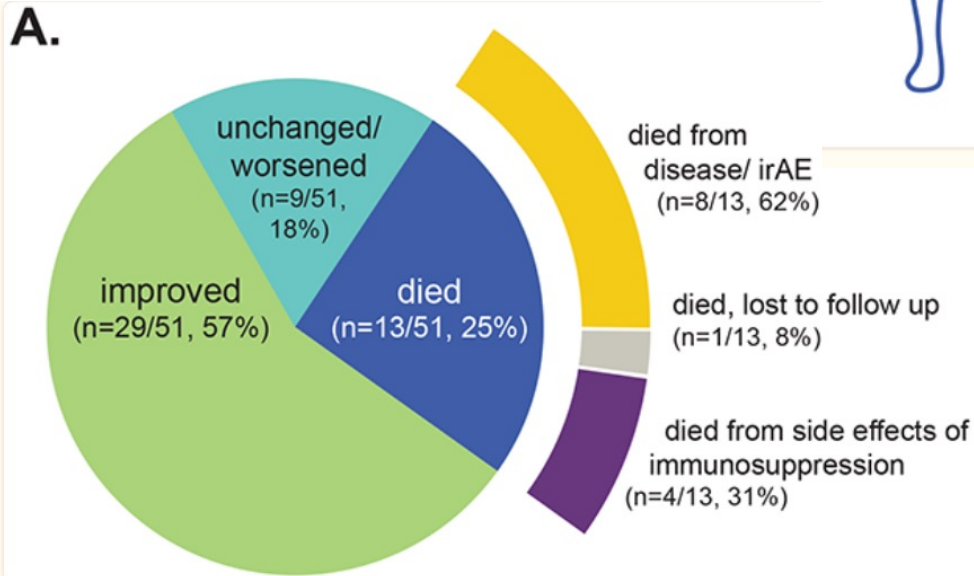
Données des essais cliniques

Méta-analyse N= 21,451 patients 36 études

Table 2 Summary of the findings with the GRADE of evidence

Outcome	Absolute effects (rate of events in exp vs. ctr arms)	Relative risk	No. of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
Risk of G1–5 infections (all studies)	9.6 vs. 8.3 (96 per 1000 vs. 83 per 1000)	1.02 (95% CI 0.84–1.24) ^a	21,451 (36 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Two studies had regorafenib and sunitinib as comparators
Risk of G1–5 infections (CT + ICIs vs. CT)	15.8 vs. 10.7 (165 per 1000 vs. 107 per 100)	1.36 (95% CI 1.22–1.52) ^b	7271 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 13% ($P = 0.31$)
Risk of G1–5 infections (ICIs vs. CT)	3.9 vs. 6.3 (42 per 1000 vs. 64 per 1000)	0.58 (95% CI 0.4–0.85) ^a	11,703 (18 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 73% ($P < 0.01$) Three studies reported 0 events in experimental arms
ICI VS BSC Risk of G1–5 infections (ICIs vs. BSC/ placebo)	16.2 vs. 9.4 (163 per 1000 vs. 95 per 1000)	1.53 (95% CI 1.231–90) ^b	2467 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Heterogeneity 0% ($P = 0.99$)
Risk of severe infections (all studies)	3.2 vs. 2.7 (32 per 1000 vs. 27 per 1000)	0.99 (95% CI 0.74–1.32) ^a	20,359 (35 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Heterogeneity 54% ($P < 0.01$) Five studies did not report events in experimental and control arms

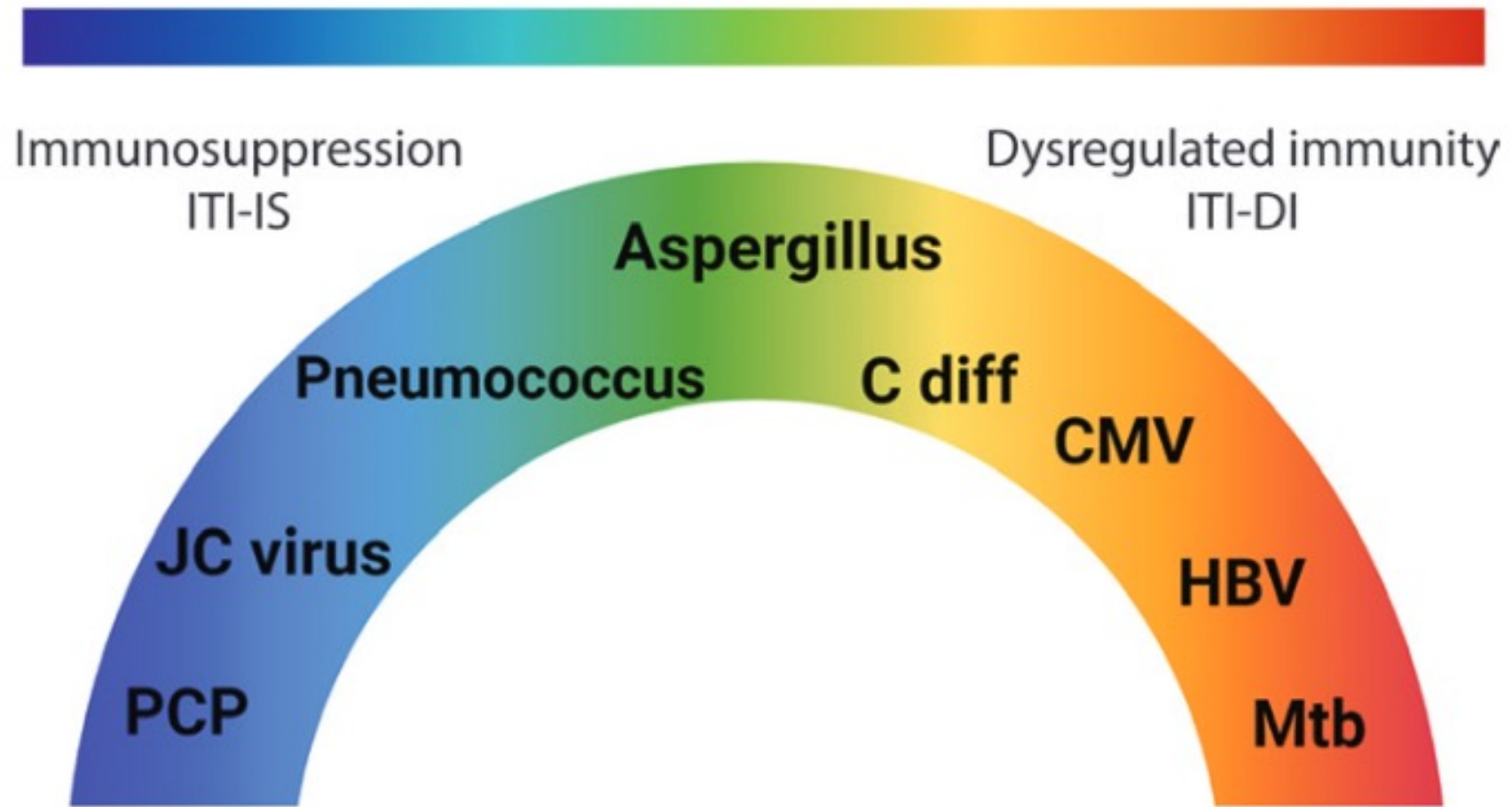
IrAEs réfractaires aux CS



The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases provided a consensus statement

“T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death (PD)-1/PD-1 ligand 1 (PD-L1)-targeted agents do not appear to intrinsically increase the risk of infection but can induce immune-related adverse effects requiring additional immunosuppression”.

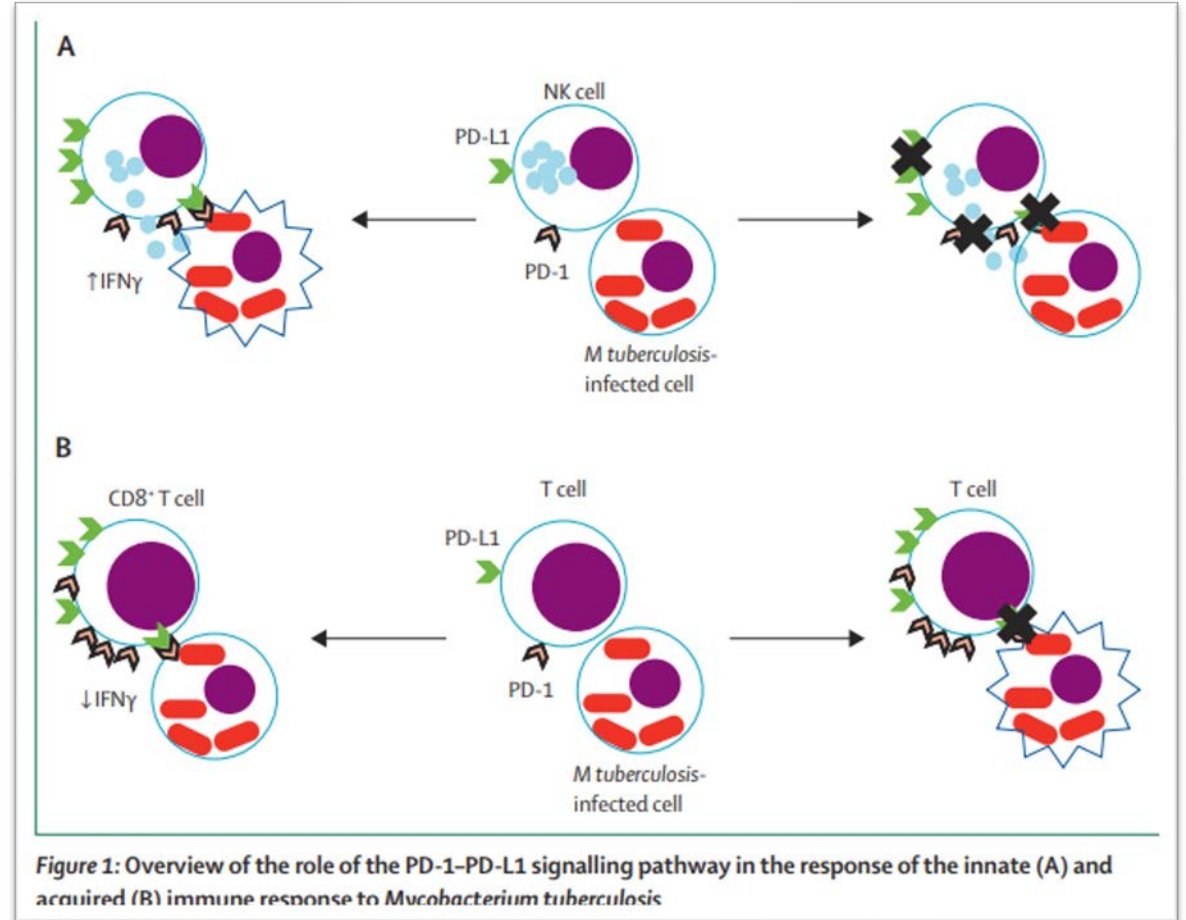
Dysrégulation ?



Tuberculose : préclinique

- Souris déficience en PD-1 → TBC grave
- Modèle tissulaire humain → augmente TNFα et croissance BK
- Aggravation chez l'animal si ICI en début de maladie

→ prolifération du pathogène au détriment du contrôle de l'hôte en raison d'une réponse immunitaire dérégulée.



Tuberculose : données de registre

Données de pharmacovigilance IrAes (PD-1/PDL-1) de la FAERS (FDA) pour cancer

Table 1 Adverse events of TB and AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors from January 2015 to March 2020 in FAERS

Total AEs due to all drugs in FAERS	10 146 481
Total AEs due to PD-1/PDL-1 inhibitors	73 886
Total AEs due to PD-1 inhibitors	62 823
Total AEs of TB in FAERS	5560
Total AEs of TB due to PD-1/PDL-1 inhibitors	72
Total AEs of AMI in FAERS	336
Total AEs of AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors	13
ROR calculation	
ROR for TB due to PD-1/PDL-1 inhibitors versus full database	1.79 (95% CI, 1.42 to 2.26)
ROR for AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors versus full database	5.49 (95% CI, 3.15 to 9.55)

- Limites: Population de CBNPC, japonais, traité par inhibiteurs de PD-1, avec IrAes

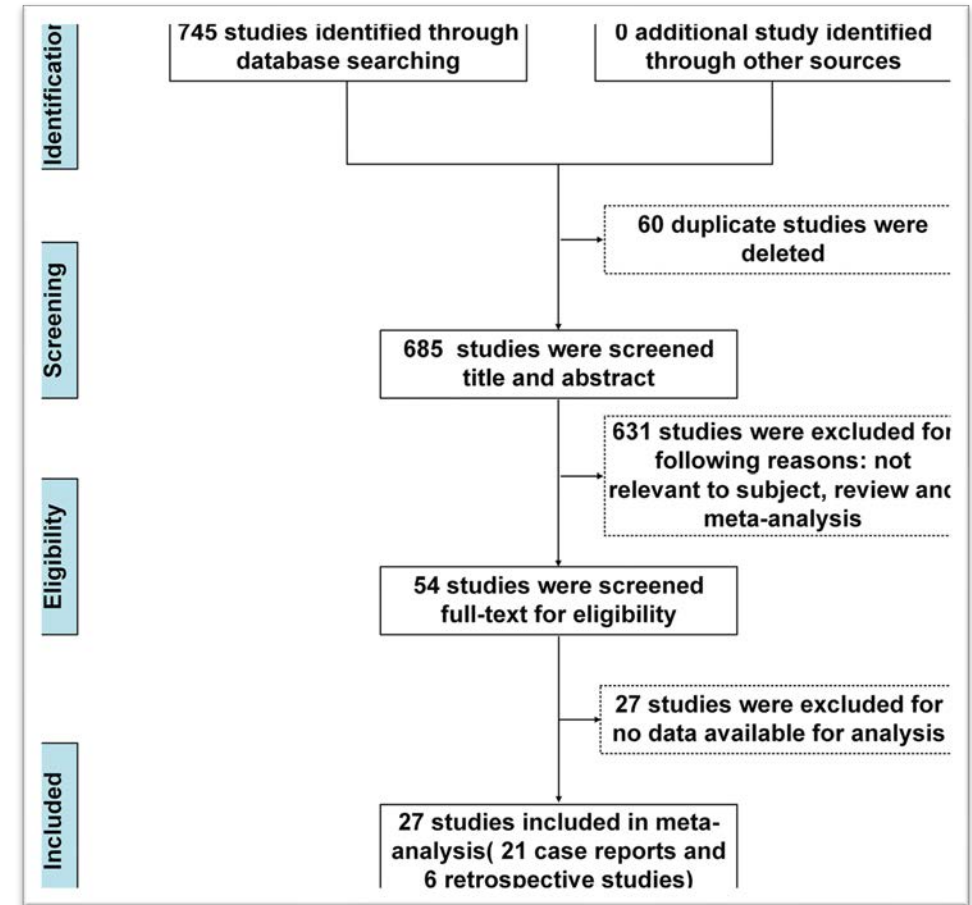
TBC : Données rétrospectives

- **Plusieurs séries rétrospectives sans cas de TBC**

- N=1844, zone d'endémie faible, pas de cas

- **Revue de la littérature 2023**

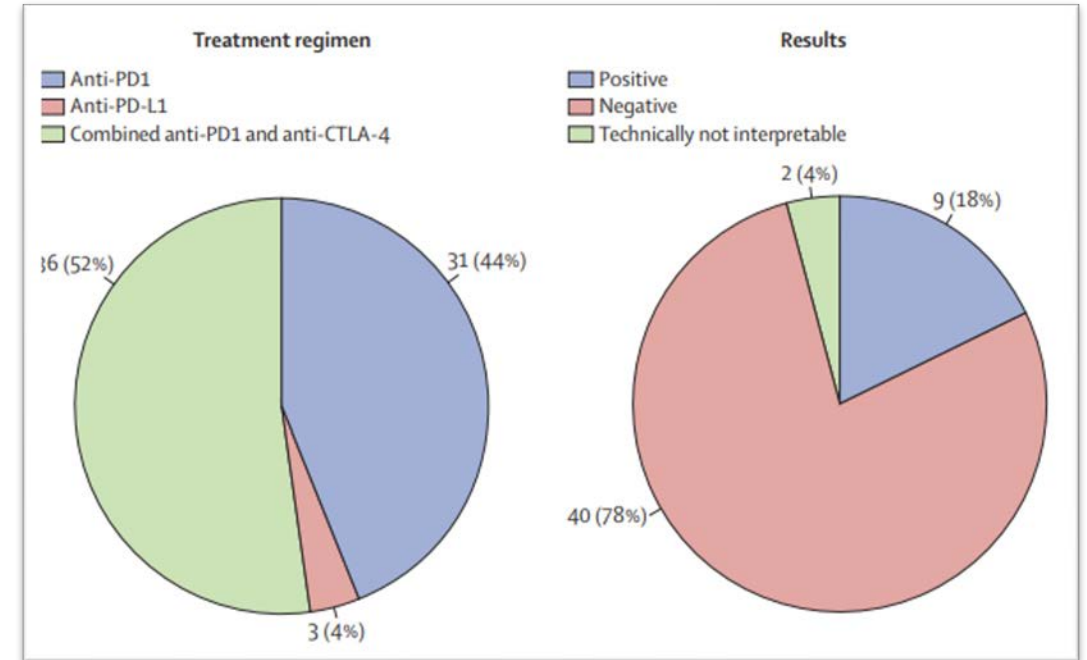
- N=35 cas publiés de TBC sous ICI.
- Possible sous diagnostic+++
- Evaluation à 2,000 cas/100,000



Tuberculose : ITL

TB Test Performed	Number (%)	
Tuberculin Skin Test	3	
Positive	2 (66.7)	Average size 18 mm (17, 19)
Negative	1 (33.3)	
IGRA	29	
Positive	8 (27.6)	
Indeterminate	20 (69)	IGRA testing relative to ICI (11 prior to, 1 during, 8 after initiation ICI therapy)
Negative	1 (3.4)	

Tumeurs solides et LH
Taux élevé d'indéterminé IGRA (42%)



Mélanome Allemagne: N=51, 9 (18%) IGRA+
Pas de TBC maladie durant le suivit,

Pas de recommandation sur le dépistage systématique des ITL avant anti PD-1 ou anti PDL-1

Pas d'étude dans les zones de forte prévalence. Intérêt pour surveillance et en cas de ttt des tox ?

Tuberculose : traitement

- TBC Latente : pas actuellement de traitement recommandé en prophylaxie pré immunothérapie chez patient avec IITL confirmée par IGRA
- TBC Maladie : Schéma classique, débuté dès que possible. Discussion d'arrêt de l'immunothérapie antitumorale au cas par cas avec réintroduction possible.
 - Corticothérapie ? Par analogie au syndrome de reconstitution immunitaire

MNT : données de registre et littérature

Données de pharmacovigilance IrAes (PD-1/PDL-1) de la FAERS (FDA) pour cancer

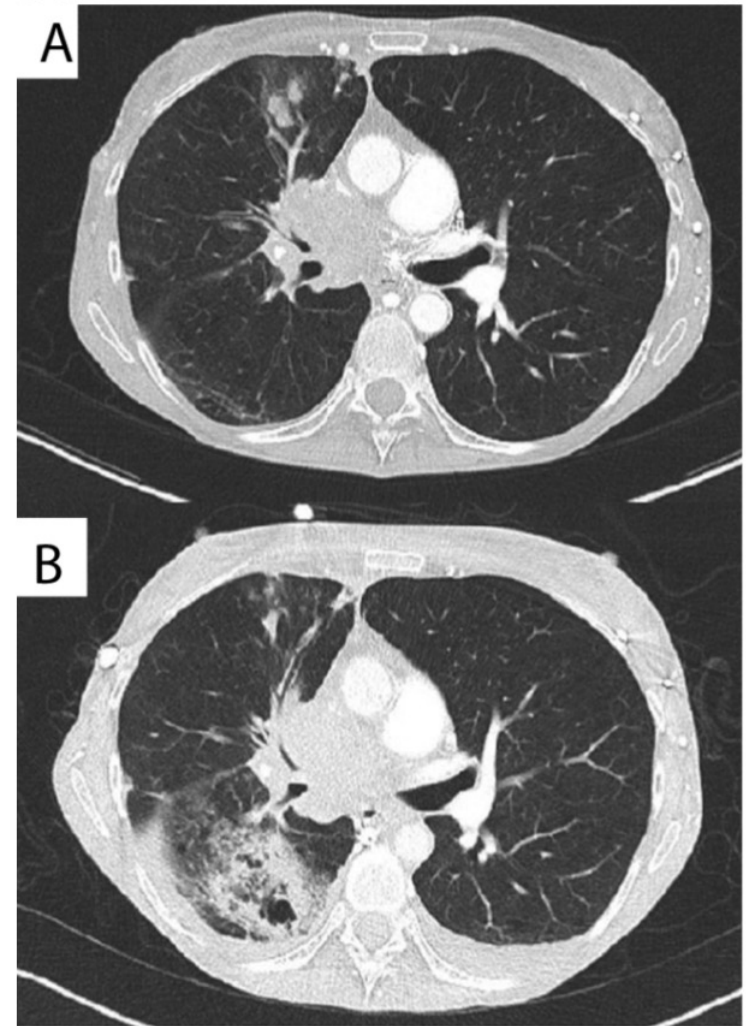
Table 1 Adverse events of TB and AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors from January 2015 to March 2020 in FAERS

Total AEs due to all drugs in FAERS	10 146 481
Total AEs due to PD-1/PDL-1 inhibitors	73 886
Total AEs due to PD-1 inhibitors	62 823
Total AEs of TB in FAERS	5560
Total AEs of TB due to PD-1/PDL-1 inhibitors	72
Total AEs of AMI in FAERS	336
Total AEs of AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors	13
ROR calculation	
ROR for TB due to PD-1/PDL-1 inhibitors versus full database	1.79 (95% CI, 1.42 to 2.26)
ROR for AMI due to PD-1/PDL-1 inhibitors versus full database	5.49 (95% CI, 3.15 to 9.55)

- 4 cas cliniques publiés sans immunosuppression surajoutées

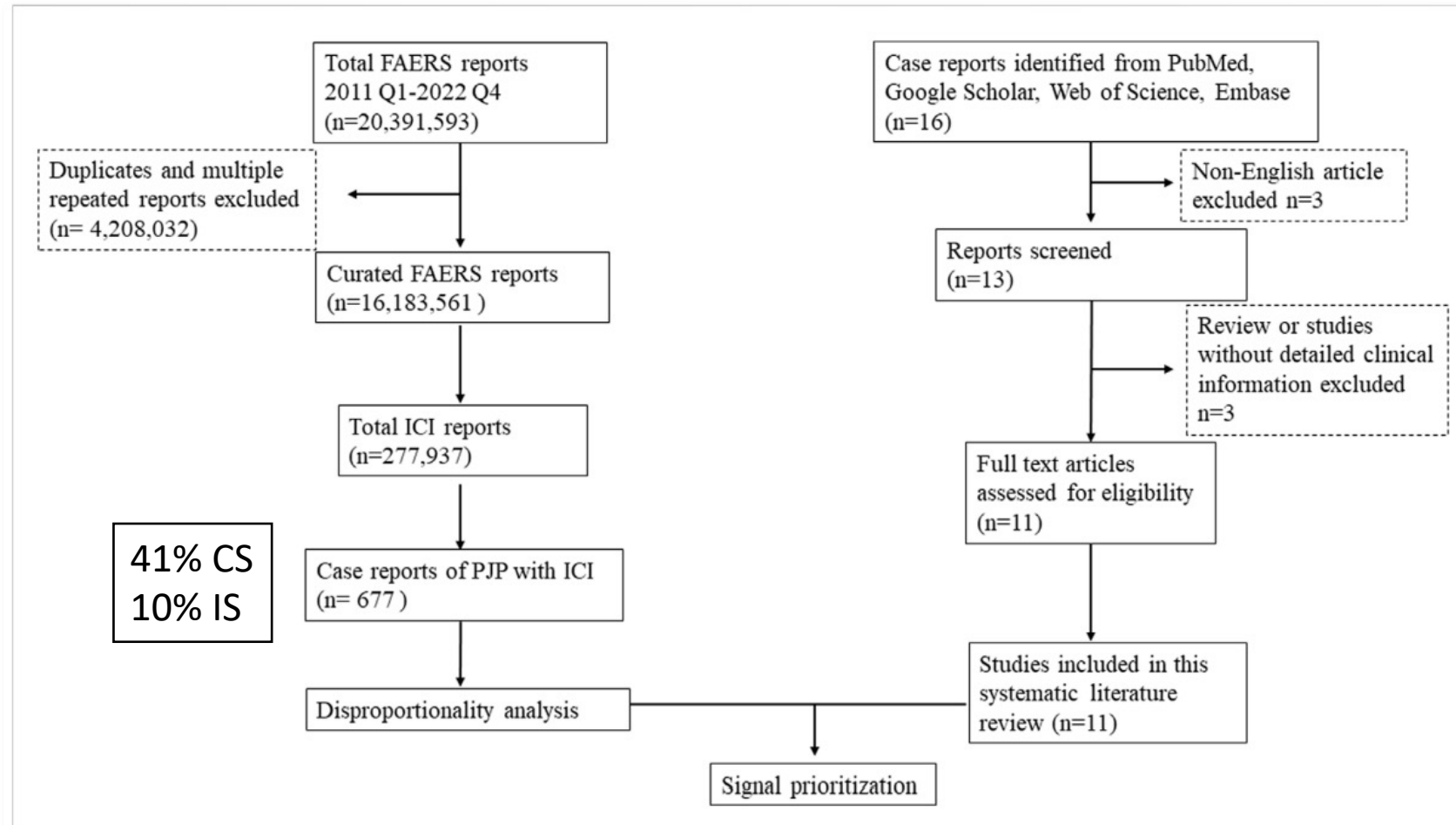
Aspergillus : Case reports

- **Invasive et chronique nécrosante**
 - Qq cas majoritairement avec CS
- **Cavitaire :**
 - Qq cas d'aggravation



Pneumocystose : données de registre et rétrospectives

Risque en cas de cancers solide assez faible <25/100000

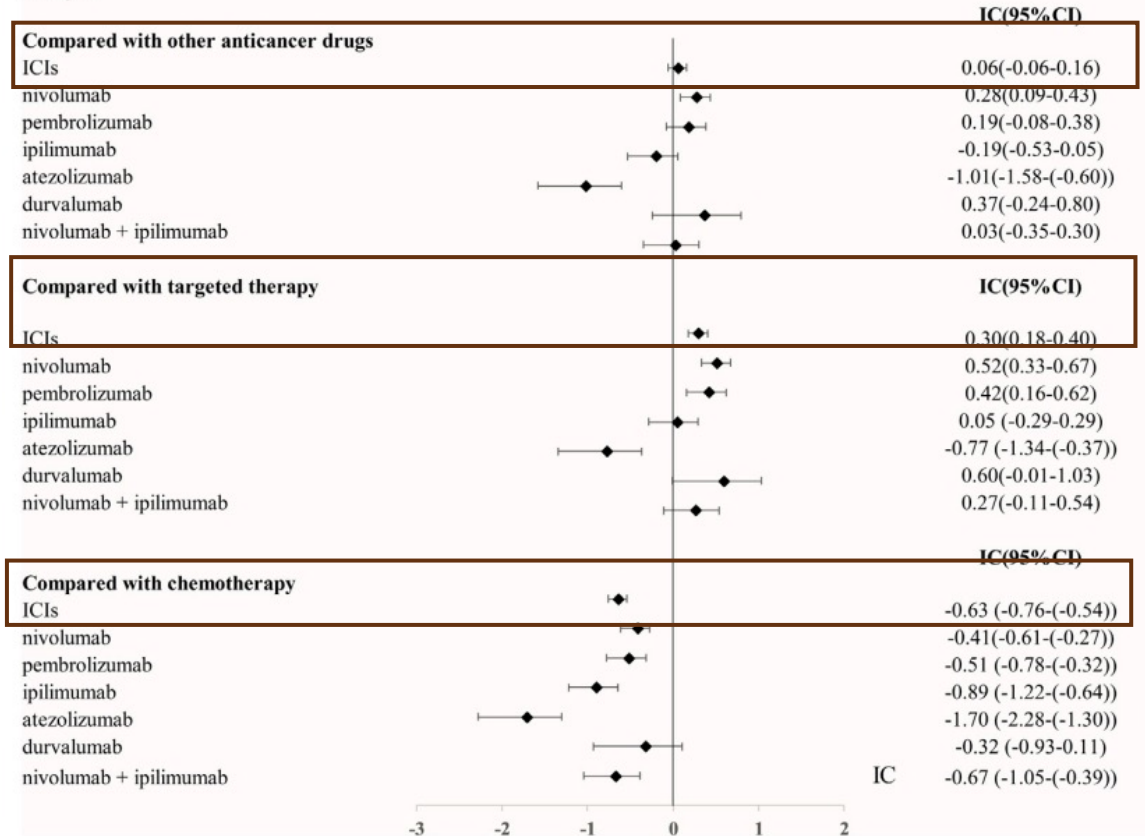


Pneumocystose : données de registre et rétrospectives

Drug name	N of all AEs	N of pneumocystis jirovecii pneumonia	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
Nivolumab	100,753	286	4.91 (4.37,5.53)	2.25 (2.05,2.39)
Pembrolizumab	58,125	154	4.53 (3.86,5.32)	2.14 (1.88,2.34)
Ipilimumab	47,526	97	3.47 (2.84,4.24)	1.76 (1.43,2.01)
Atezolizumab	29,603	34	1.94 (1.39,2.72)	0.93 (0.36,1.34)
Durvalumab	9930	30	5.12 (3.57,7.33)	2.25 (1.65,2.69)
Nivolumab + Ipilimumab	32,000	76	4.03 (3.02,5.06)	1.97 (1.59,2.25)

- Persiste après correction sur les CS et IS, transplantation
- FR : male et >65ans
- Littérature : 15 cas
- Risque PCP : Chemo > ICI > thérapeutique ciblée

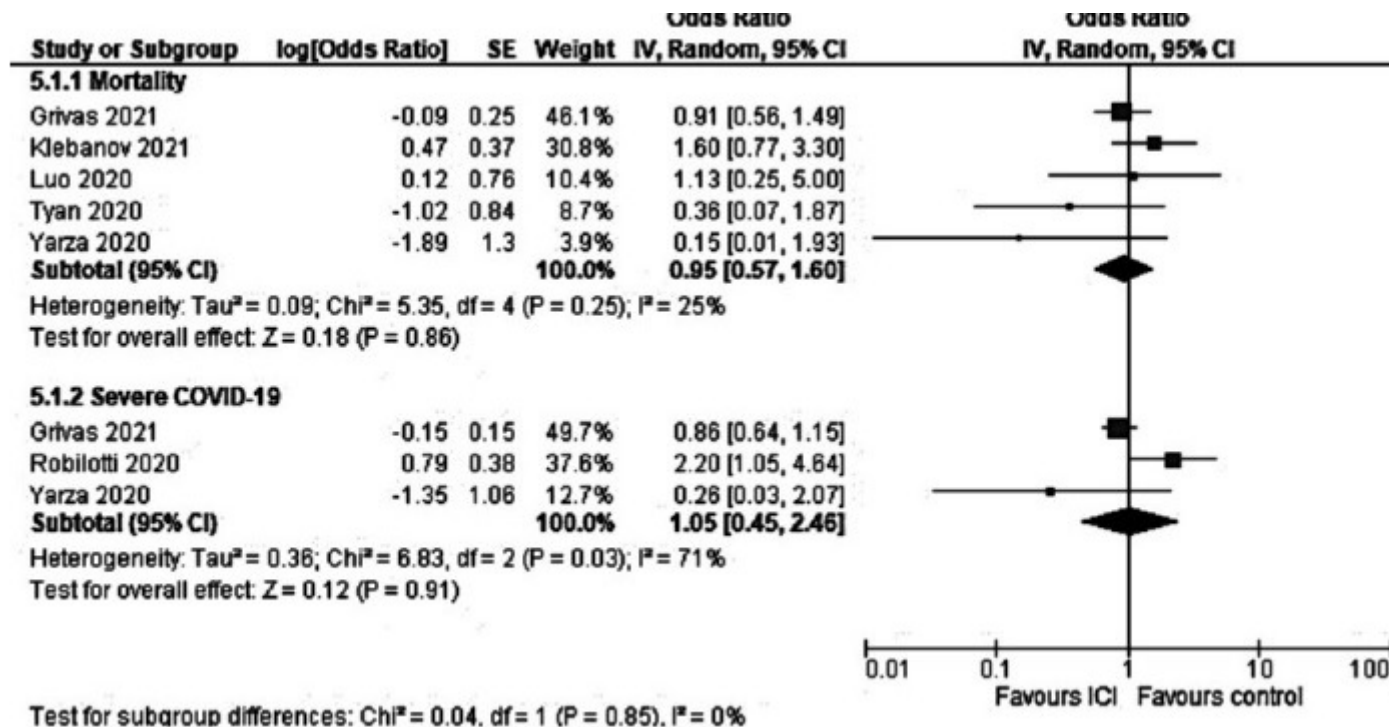
Analysis



SARS-CoV-2

- Les patients suivit pour cancer ont plus de risqué de COVID grave
- Les patients suivit pour cancers ont une moindre immunité post-vaccinale

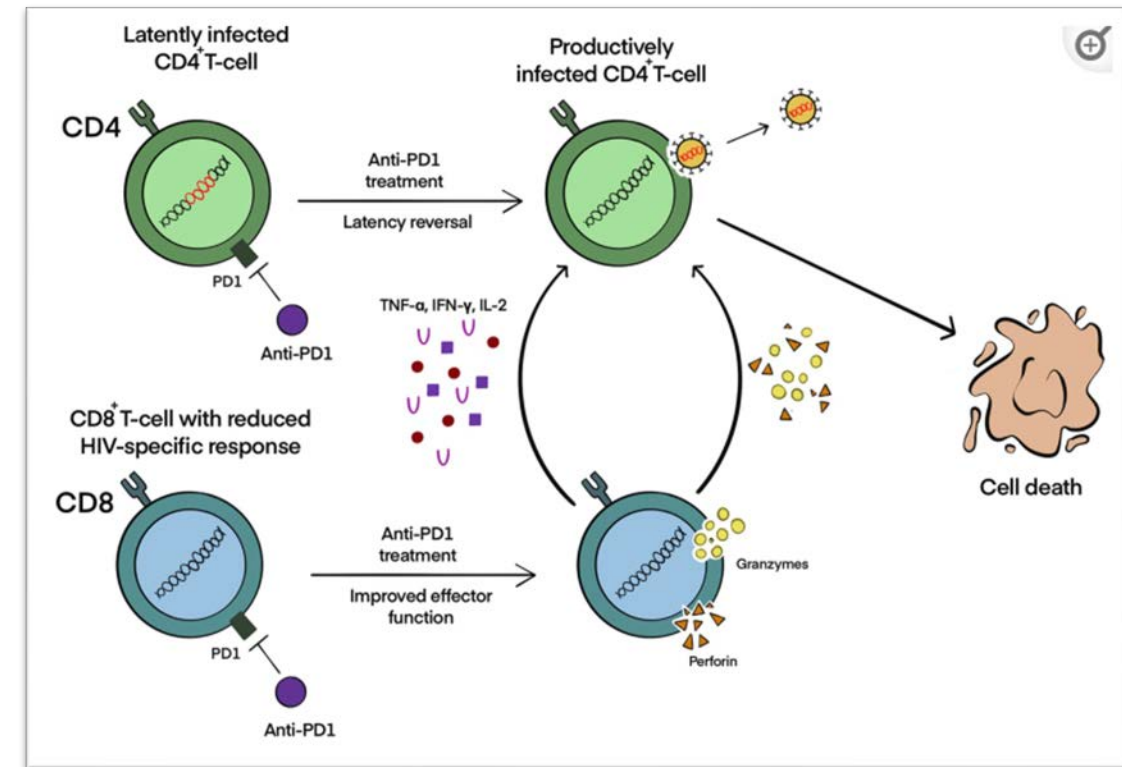
ICI et Gravités
n = 36,532
25 études



→ Même pronostique

VIH de la tolérance à l'efficacité

- **Review** : 31 articles, N=176
- **Tolérance des ICI** : 12% IrAEs sévère
- **Effect** :
 - charge plasmatique stable pour 91.9% participant, en + pour 5.8% et - pour 2.3%.
 - CD4+ stable pour 60.7%, + pour 24.6%, et – pour 14.7%.
- **Plusieurs profils biologique de répondeurs (n=8)**
 - profile I, + des LTCD8 HIVspé et diminution CV (1/8)
 - Profile II: des LTCD8 HIVspé sans changement de CV ni replication (2/8)
 - III: pas d'effet (5/8)
- **Tolérable avec un effet thérapeutique modeste**



Conclusion

- Attention aux diagnostics différentiels
- Rôles des traitements des IrAES+++
- Possible surrisque d'infection nosocomiale globalement rares mais à mieux documenter
- Vers une meilleure compréhension des mécanismes pour utilisation en infectieux ?