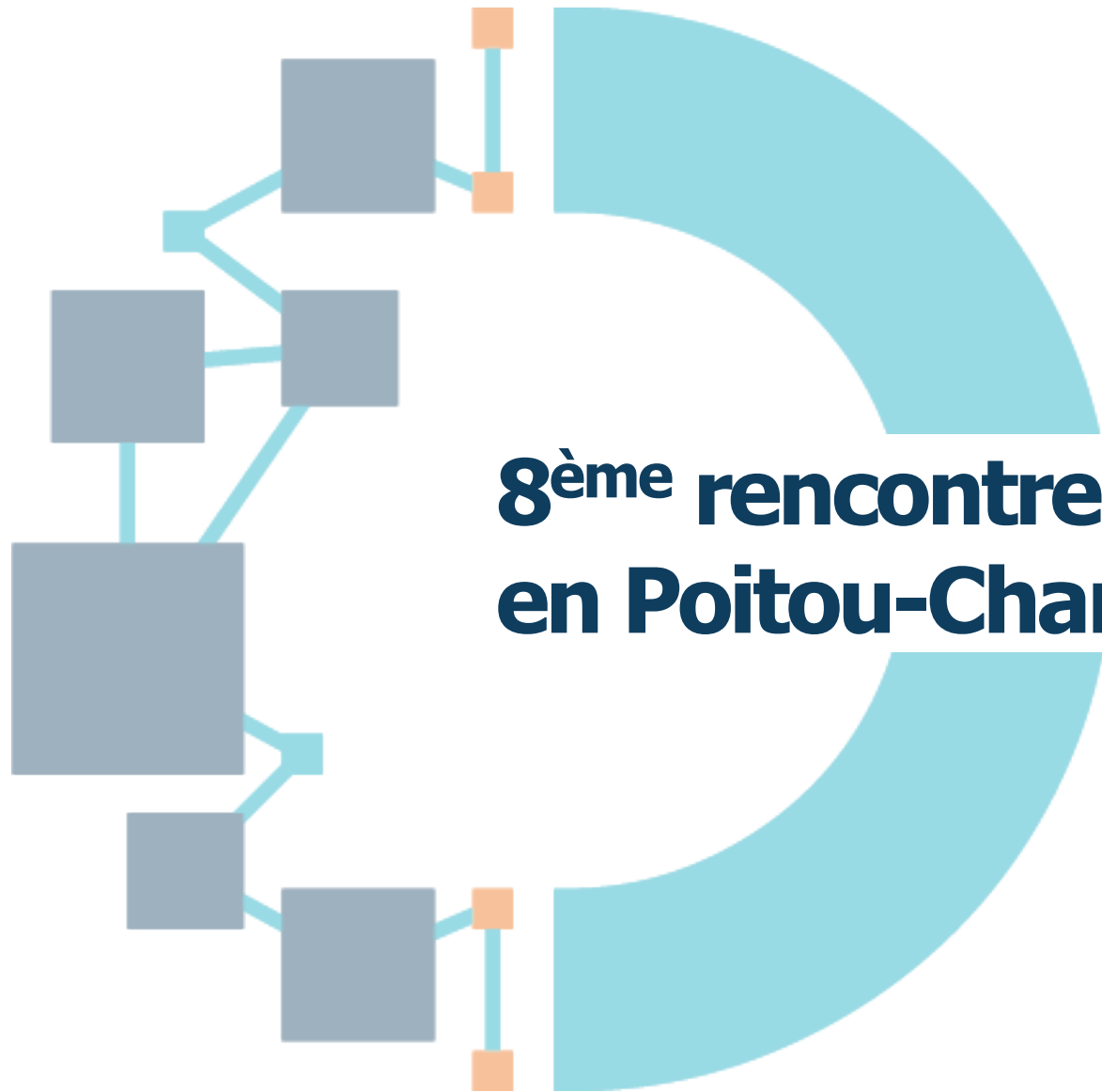




8^{ème} rencontre d'oncogériatrie en Poitou-Charentes

Jeudi 21 mars 2019

Niort – Domaine du Griffier

Dr MARTIN Etienne
Oncologue CH SAINTES



Lien d'intérêt

RAS



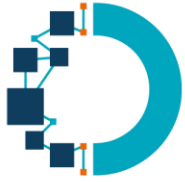
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Comment fonctionne le système immunitaire ?
- Qu'est-ce que l'immunothérapie ?
- Immunothérapie et Âge.



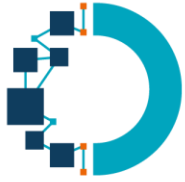
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- **Comment fonctionne le système immunitaire ?**
 - *A quoi sert le système immunitaire ?*
 - *Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?*
 - *D'où vient l'échappement tumoral ?*



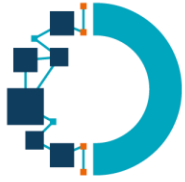
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Comment fonctionne le système immunitaire ?
 - **A quoi sert le système immunitaire ?**
 - *Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?*
 - *D'où vient l'échappement tumoral ?*



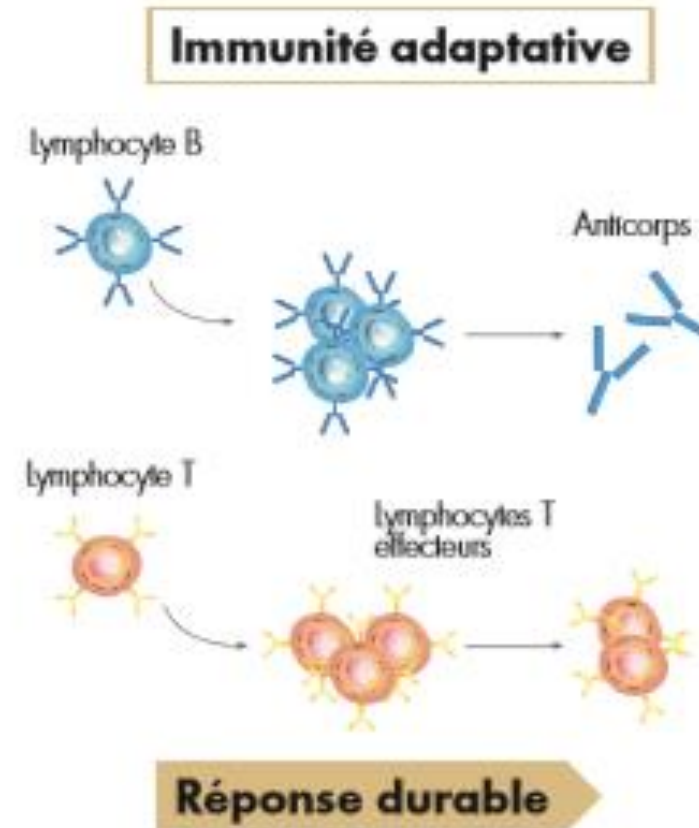
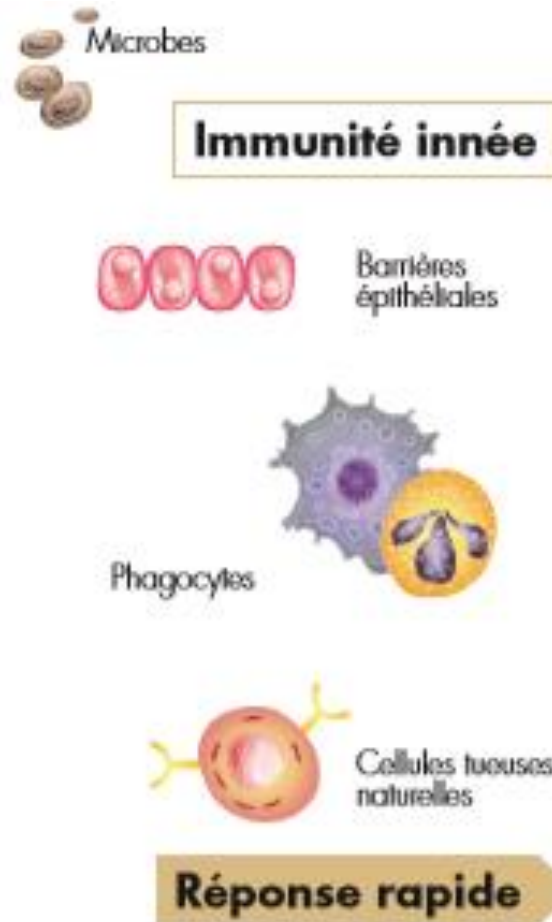
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

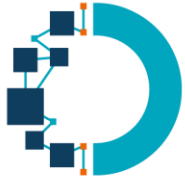
- Comment fonctionne le système immunitaire ?
 - *A quoi sert le système immunitaire ?*
 - **Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?**
 - *D'où vient l'échappement tumoral ?*



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

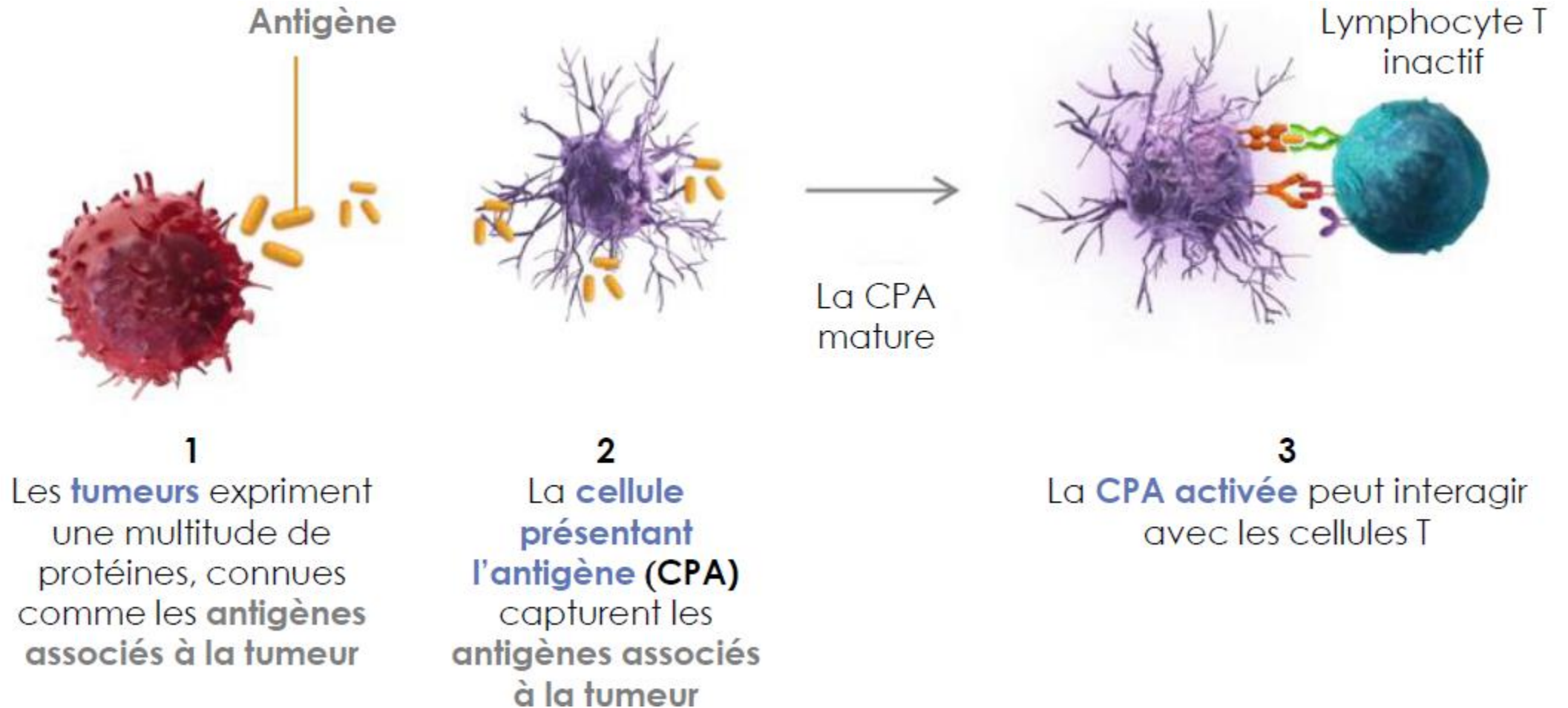
Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?

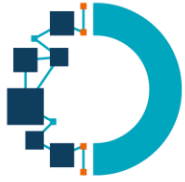




IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

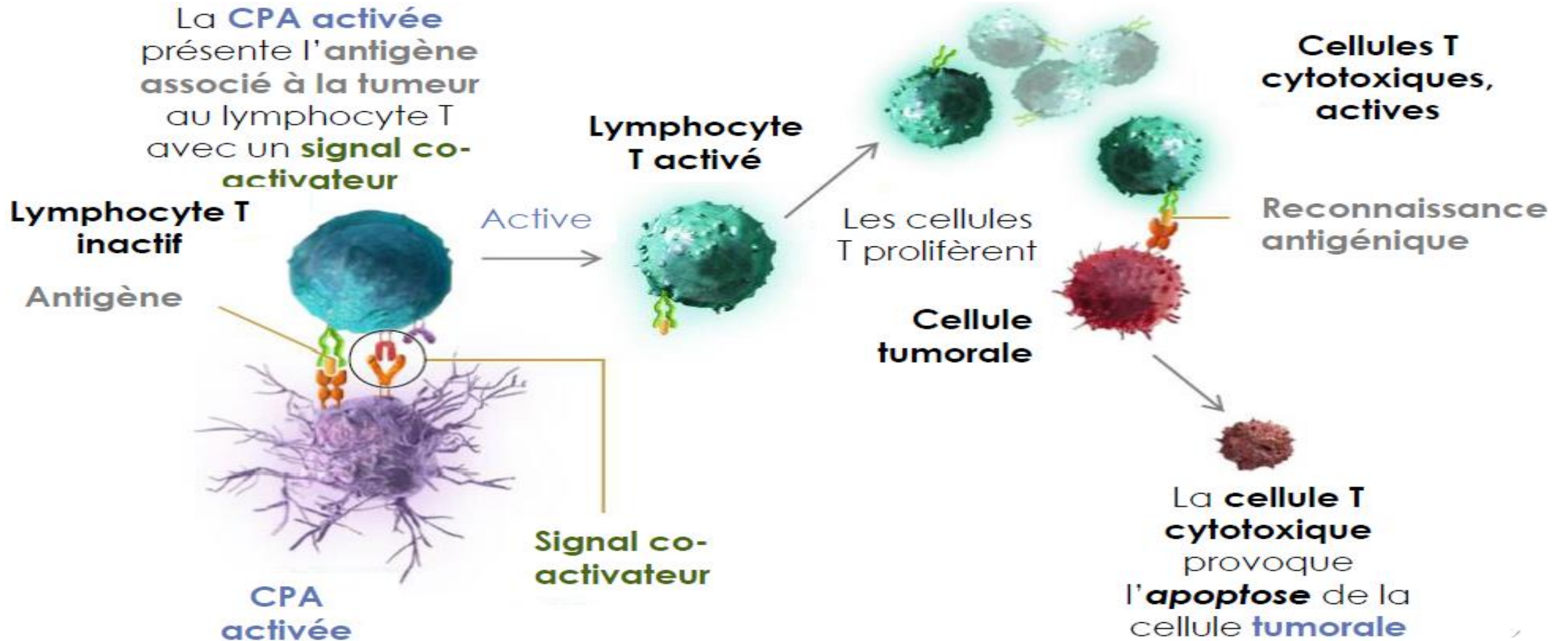
Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?





IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?





IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?

- Eviter l'auto-immunité : Régulation durée intensité de l'action des cellules immunitaires
 - Interrupteurs/points de contrôle : CTLA-4, PD-1, LAG-3
 - Respect du soi - Évite l'emballement immunitaire
- => faille dans nos défenses



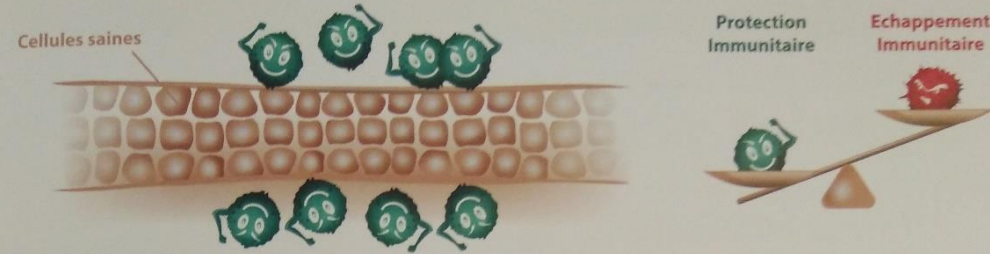
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Comment fonctionne le système immunitaire ?
 - *A quoi sert le système immunitaire ?*
 - *Qu'est ce que la réaction immunitaire et quels en sont les mécanismes ?*
 - **D'où vient l'échappement tumoral ?**



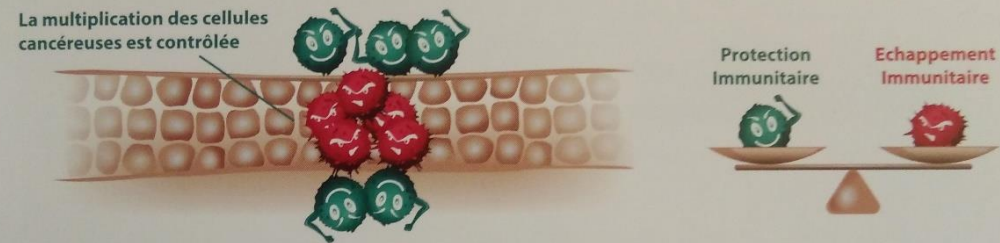
ÉLIMINATION

Le système immunitaire élimine les cellules cancéreuses



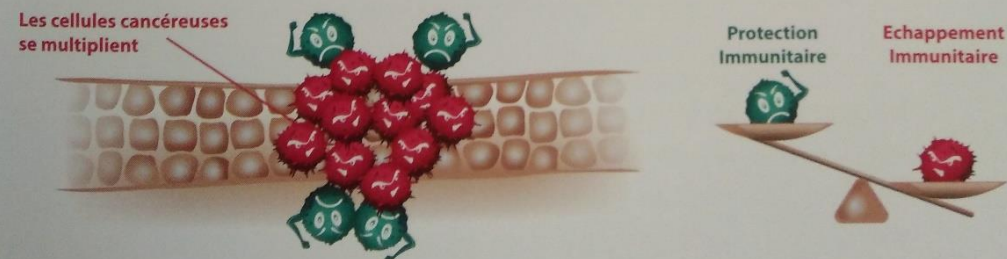
ÉQUILIBRE

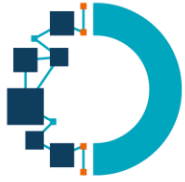
Le système immunitaire contrôle les cellules cancéreuses



ECHAPPEMENT

Le système immunitaire est débordé, le cancer se développe





IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

D'où vient l'échappement tumoral ?

Recruitment of immunosuppressive cells



Tregs



MDSCs

Ineffective presentation of tumour antigens to the immune system

Downregulation of MHC Expression

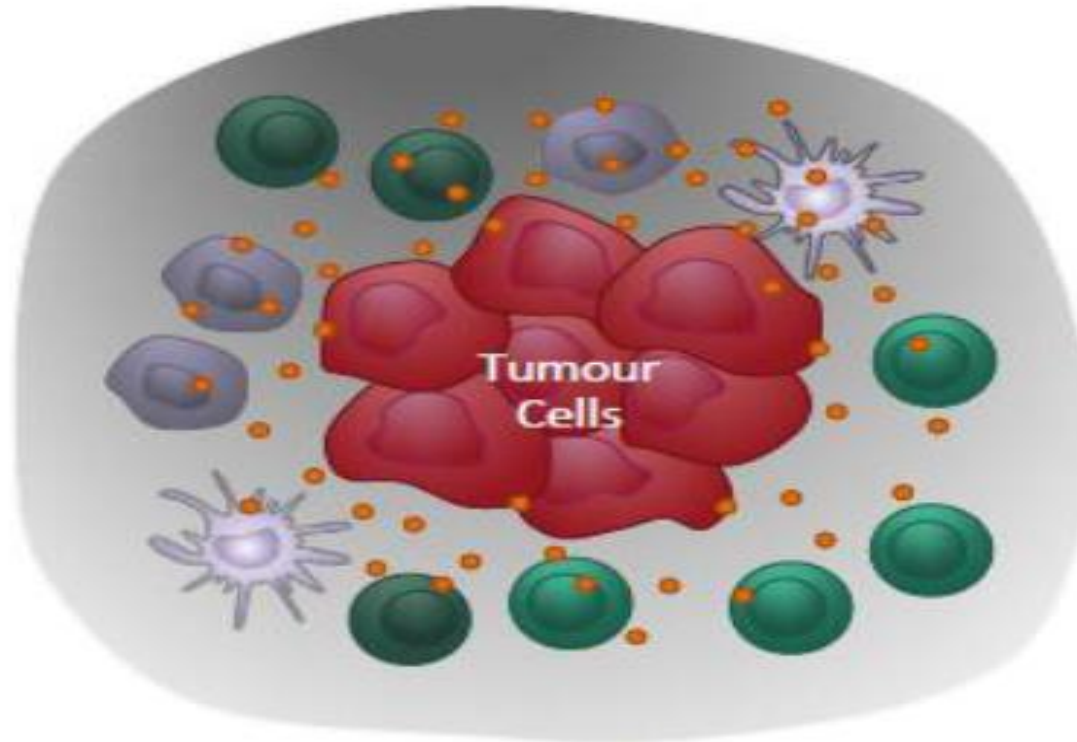
Suppression of APC



Tumour Cell



APC



Tumour Cells

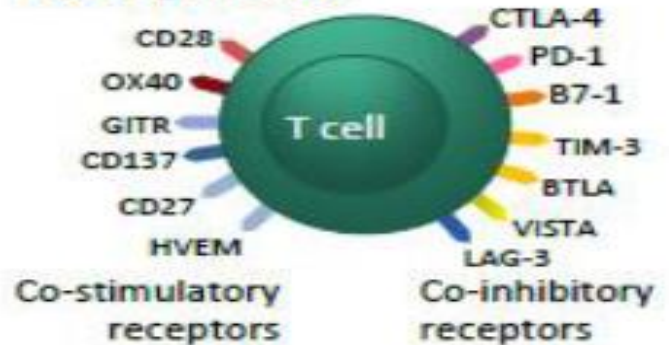
Tumour Microenvironment

Release of immunosuppressive factors

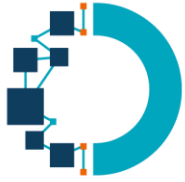
Factors/enzymes directly or indirectly suppress immune response



T-cell checkpoint dysregulation

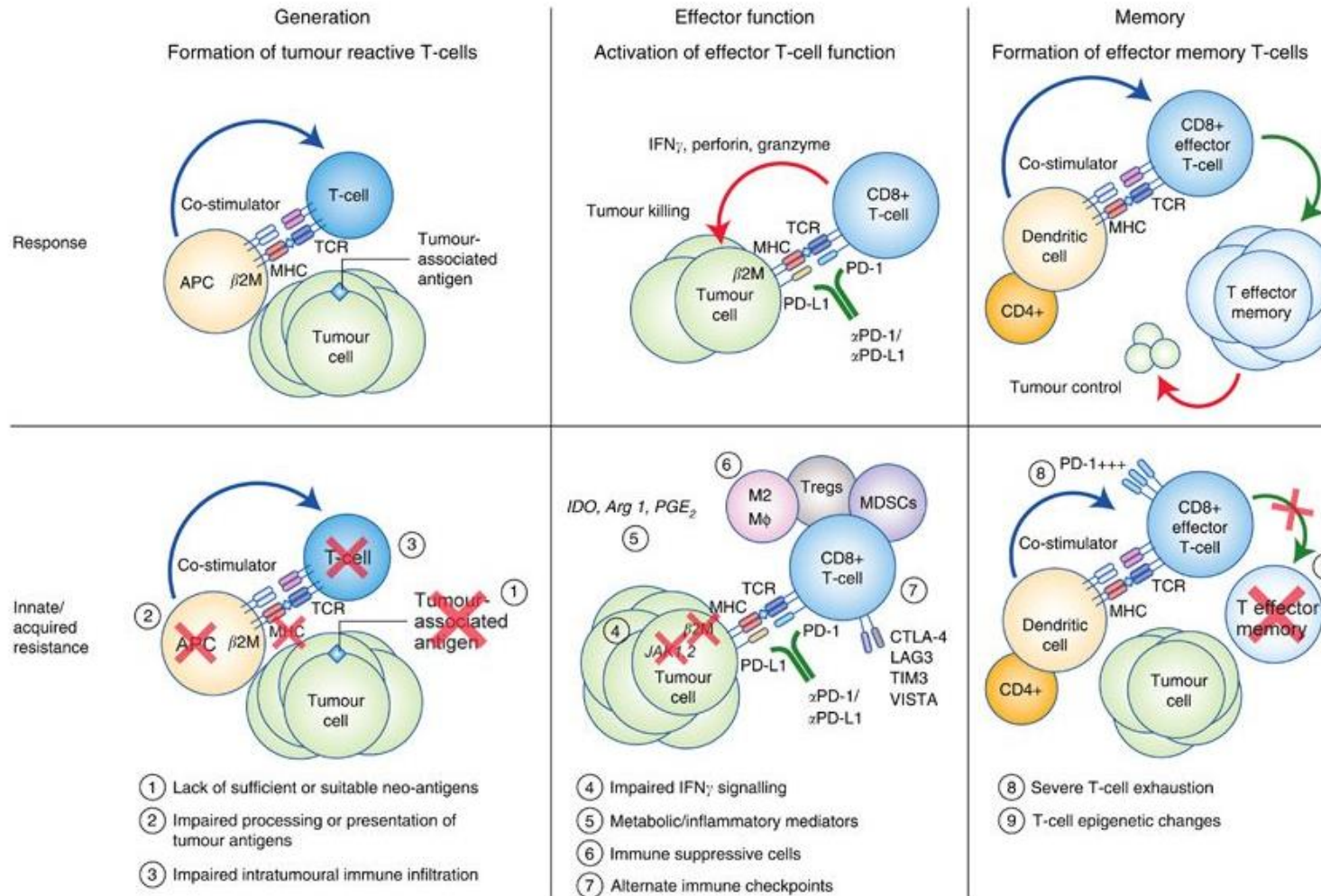


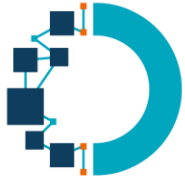
The mechanisms tumours use to escape the immune system provide a range of potential therapeutic targets for cancer



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

D'où vient l'échappement tumoral ?





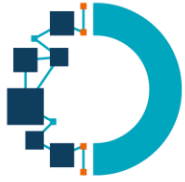
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- **Qu'est-ce que l'immunothérapie ?**
 - *Quésaco et historique*
 - *Quelles sont les types d'immunothérapies ?*
 - *Effets secondaires et qualité de vie*
 - *Efficace pour tous ?*



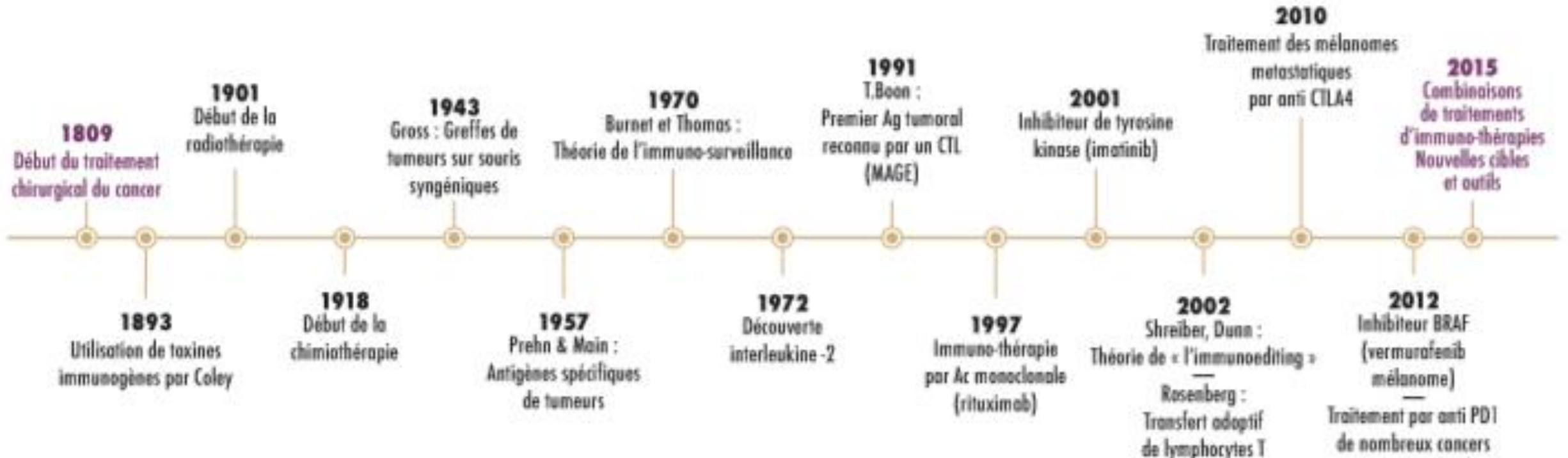
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

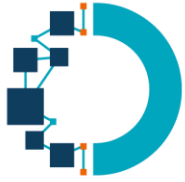
- Qu'est-ce que l'immunothérapie ?
 - **Quésaco et historique**
 - *Quelles sont les types d'immunothérapies ?*
 - *Effets secondaires et qualité de vie*
 - *Efficace pour tous ?*



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Quésaco et historique

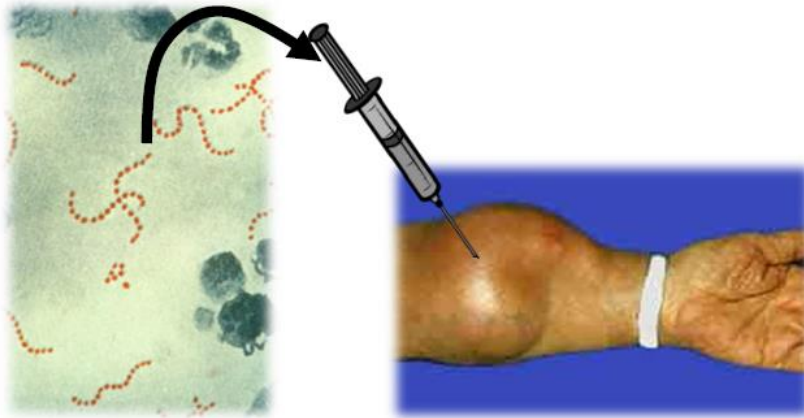




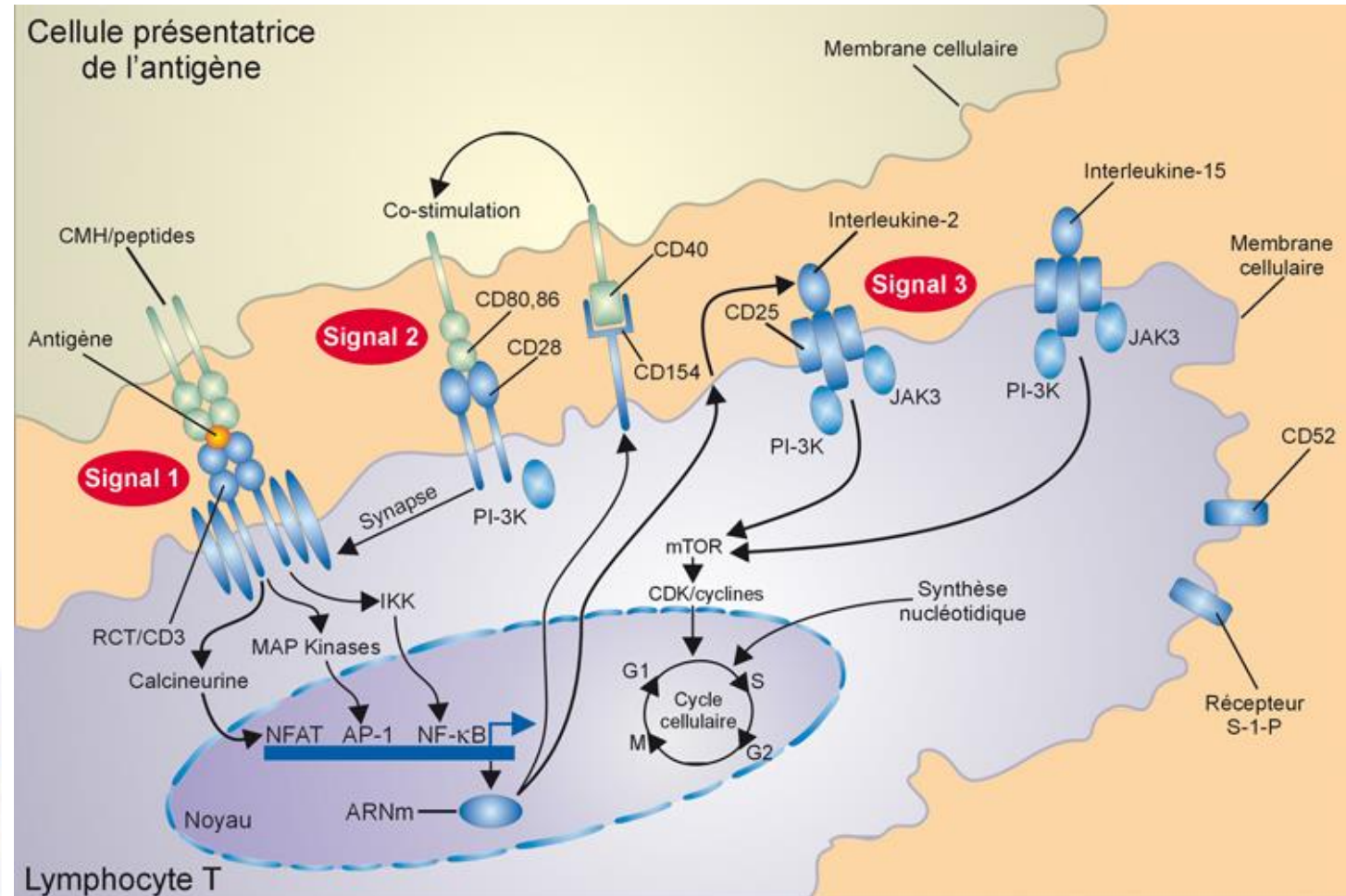
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

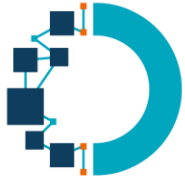
Quésaco et historique

AMERICAN JOURNAL
OF THE MEDICAL SCIENCES.
MAY, 1893.
THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS BY REPEATED
INOCULATIONS OF ERYSIPELAS: WITH A REPORT OF
TEN ORIGINAL CASES.
BY WILLIAM B. COLEY, M.D.,
ASSISTANT SURGEON TO THE HOSPITAL FOR RUPTURED AND CRIPPLED; INSTRUCTOR IN SURGERY
IN THE POST-GRADUATE MEDICAL SCHOOL, NEW YORK.



Streptococcus pyogenes

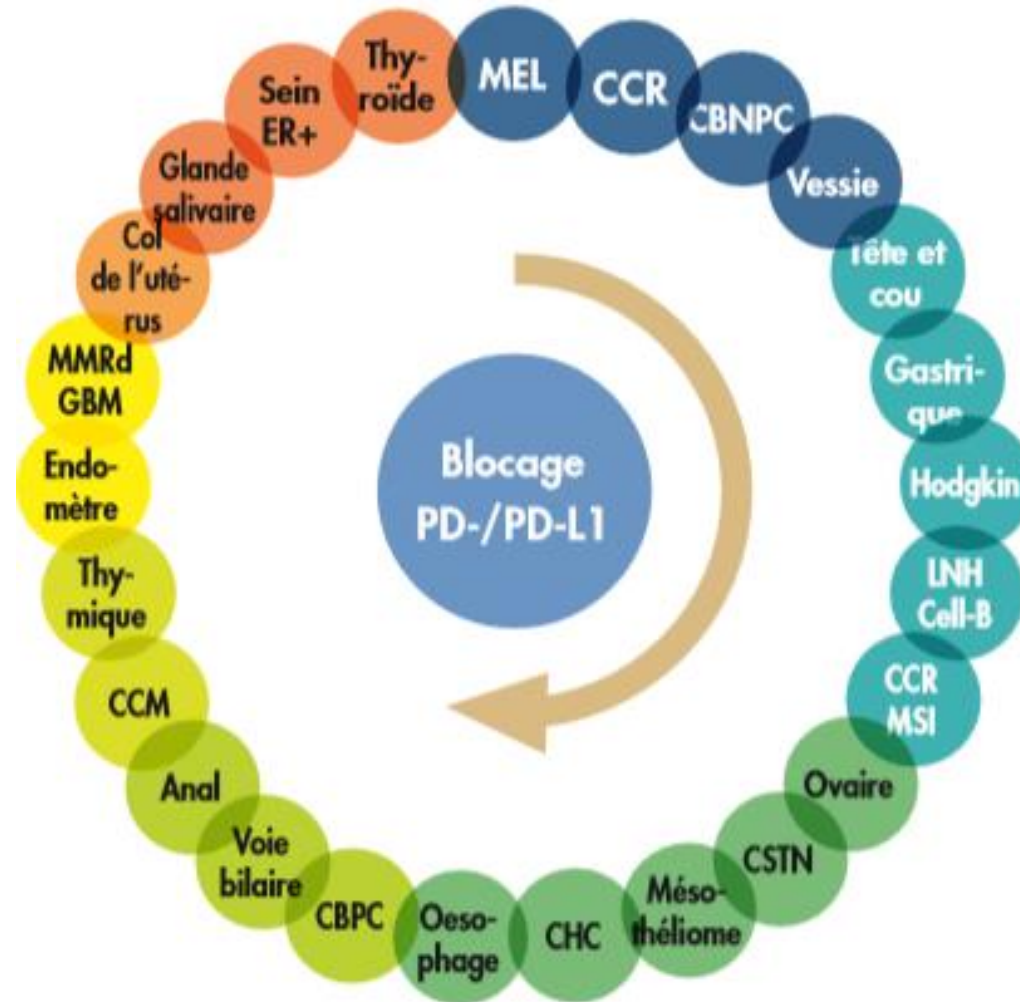


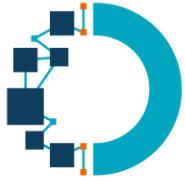


IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Quésaco et historique

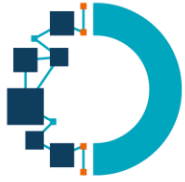
- AMM :
 - Mélanome
 - Poumon
 - Hématologie
 - ORL
 - Rein
 - *Vessie*
 - *Digestif MSI*





IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

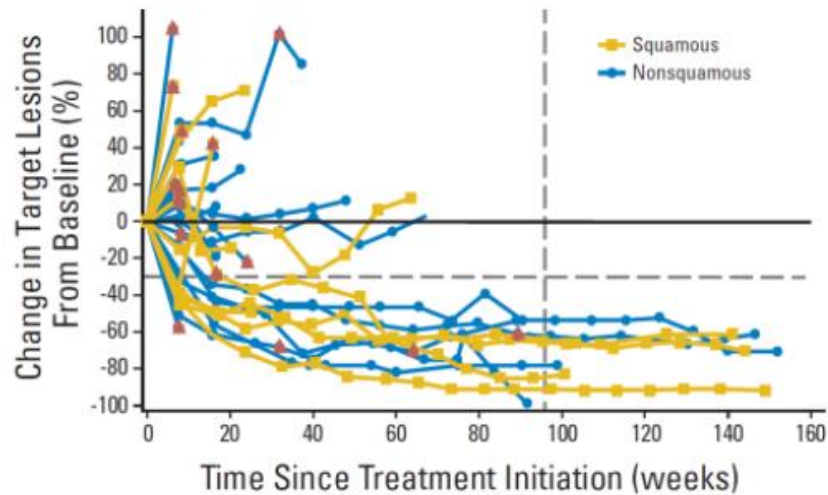
- Qu'est-ce que l'immunothérapie ?
 - *Quésaco et historique*
 - **Quelles sont les types d'immunothérapies ?**
 - *Effets secondaires et qualité de vie*
 - *Efficace pour tous ?*



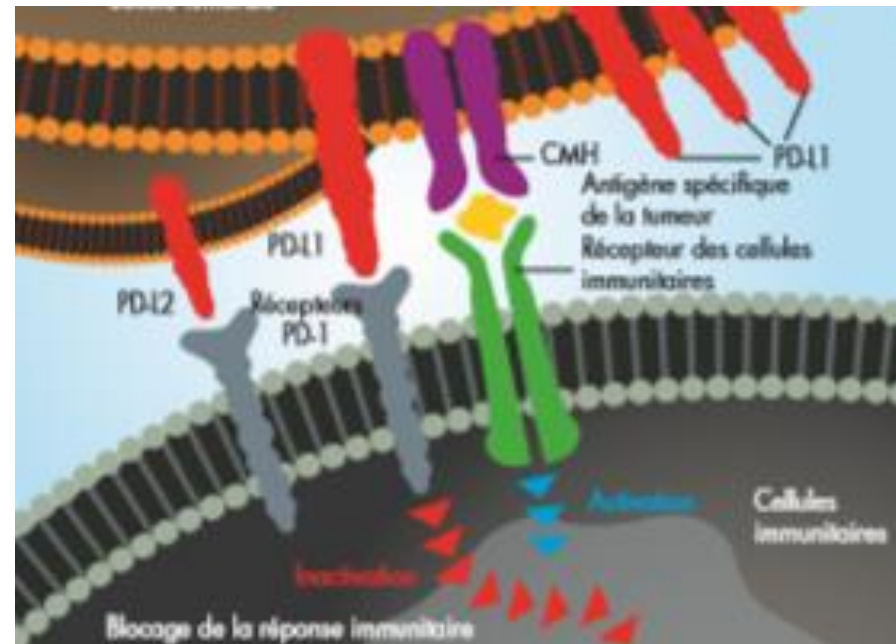
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

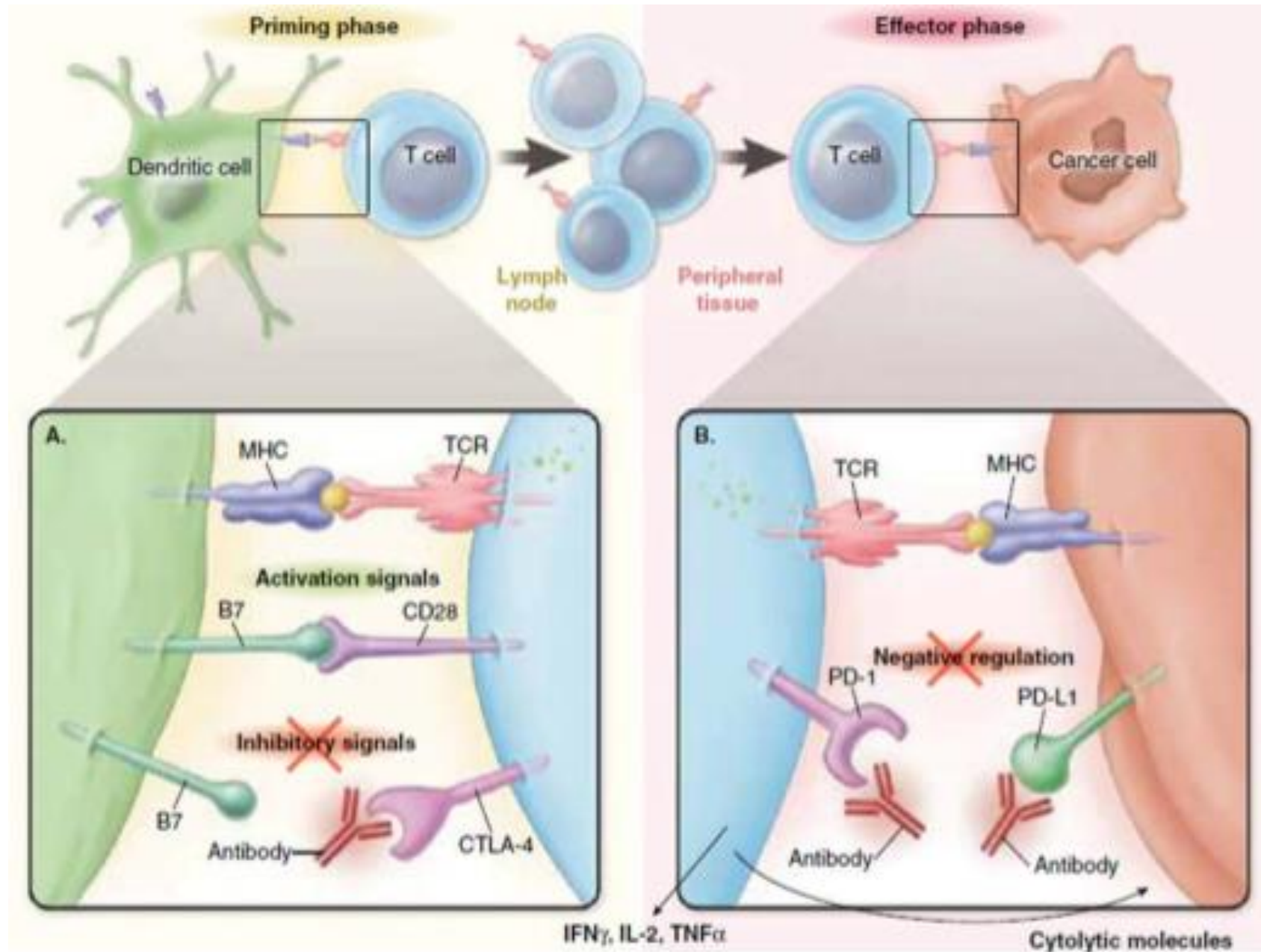
Quelles sont les types d'immunothérapies ?

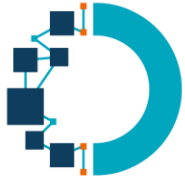
- Vaccination anti-tumorale
- Thérapie cellulaire (CAR T Cells)
- Checkpoints Inhibitors



JCO, April 20, 2015.

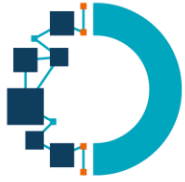






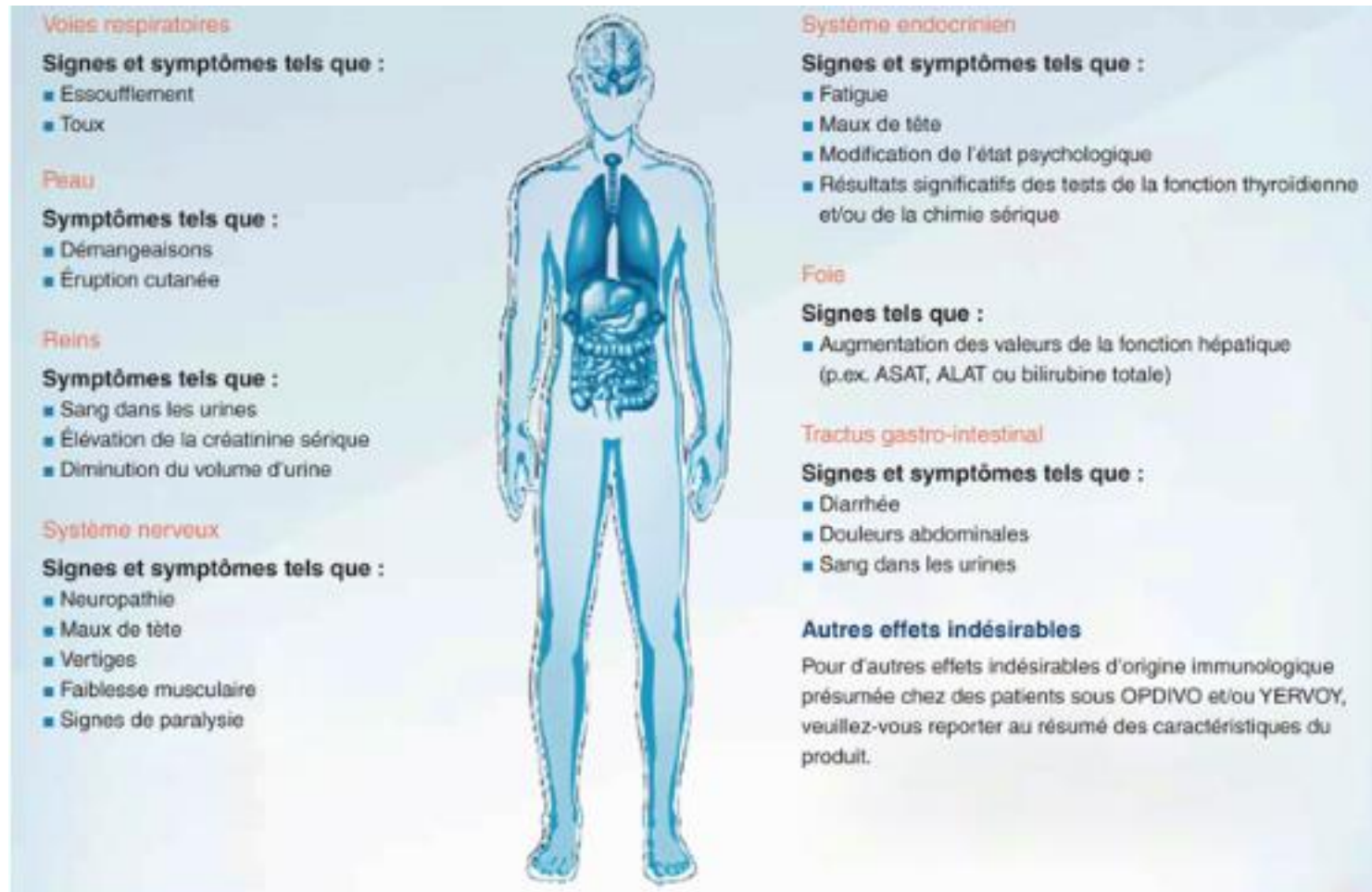
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Qu'est-ce que l'immunothérapie ?
 - *Quésaco et historique*
 - *Quelles sont les types d'immunothérapies ?*
 - **Effets secondaires et qualité de vie**
 - *Efficace pour tous ?*



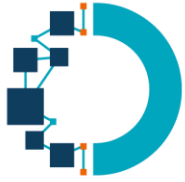
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie



L'immunothérapie n'est absolument pas spécifique d'une pathologie ou d'un organe

Source : Guide pratique d'utilisation OPDIVO (Nivolumab), Bristol-Meyers-Squib, 2017.



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie => Toxicités les plus fréquentes

Asthénie

20%



Cutanées

15%



Digestives

10-15%



Dysthyroïdies

5-10%



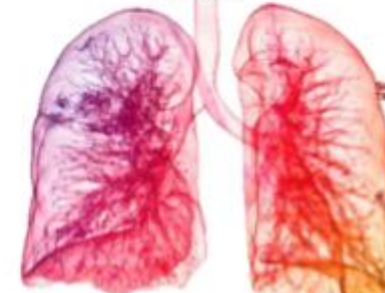
Hépatiques

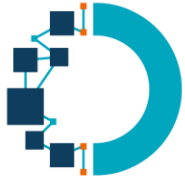
5%



Pulmonaires

<5%





IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie => Toxicités les plus sévères

1 - 5 %



Digestives

Colites inflammatoires
perforées



Pulmonaires

Pneumopathie inflammatoire
Epanchement pleuro/péricardique



Hépatiques

Hépatites cytolytiques

Toxicités rares

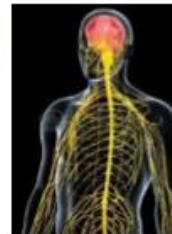
mais potentiellement mortelles

< 1 %



Cardio

Myocardite
fulminante



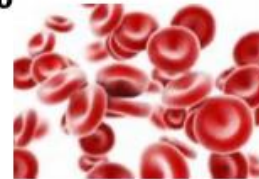
Neurologiques

Guillain Barré
Encéphalite



Endocriniennes

Insuffisance surrénalienne
Acidocétose diabétique



Hématologiques

Anémie,
Thrombopénie
Neutropénie



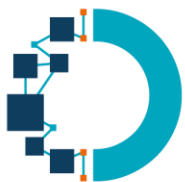
Rénales

Néphrite



Cutanées

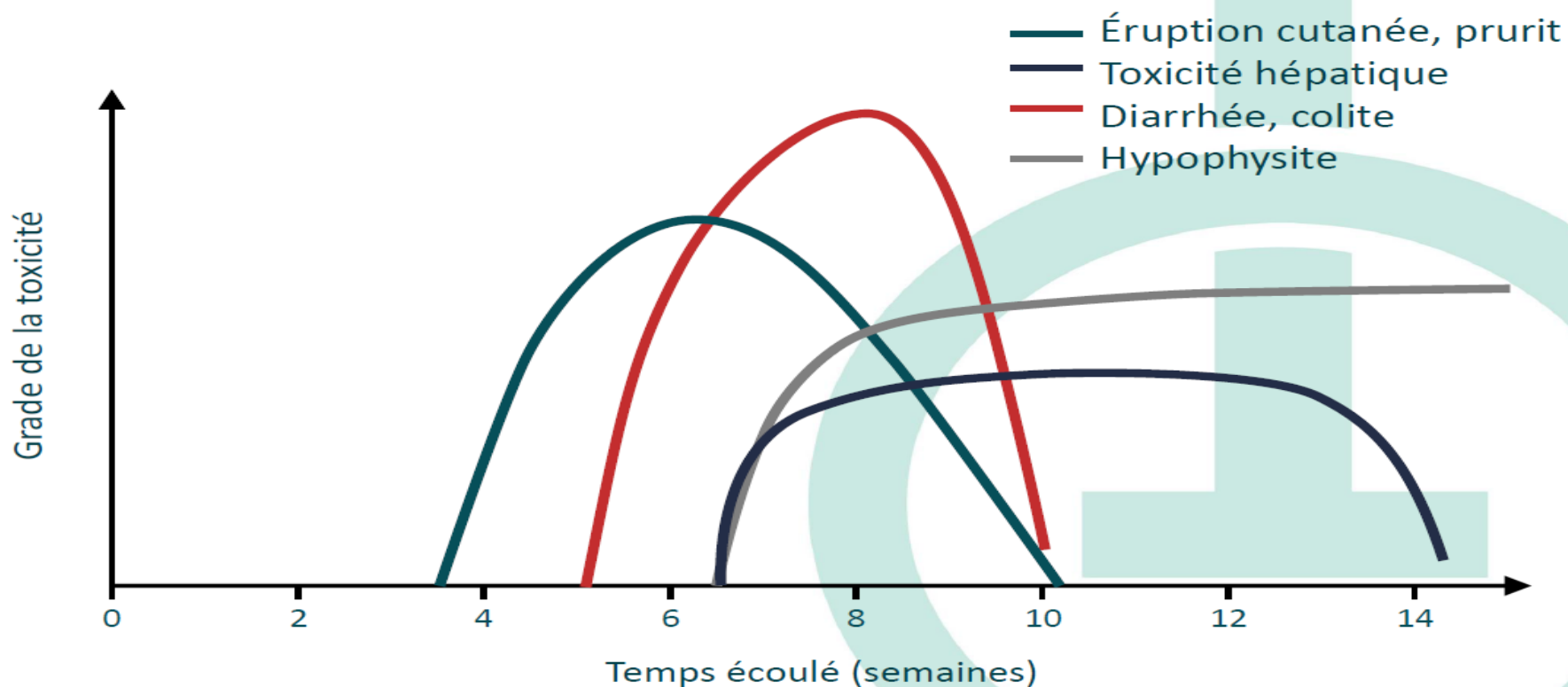
DRESS, Steven Johnson



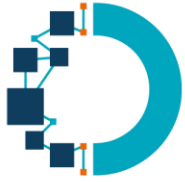
IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie

Cinétique des EI : l'exemple de l'ipilimumab



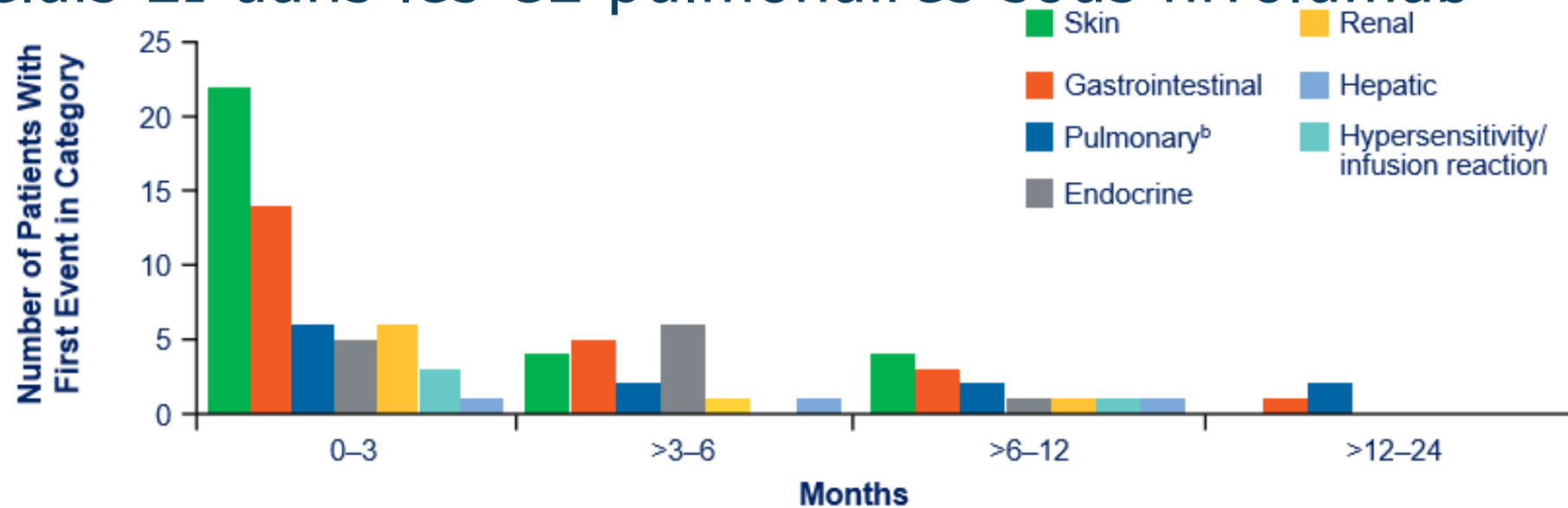
Weber JS, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2691-7.



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie

Délais EI dans les CE pulmonaires sous nivolumab

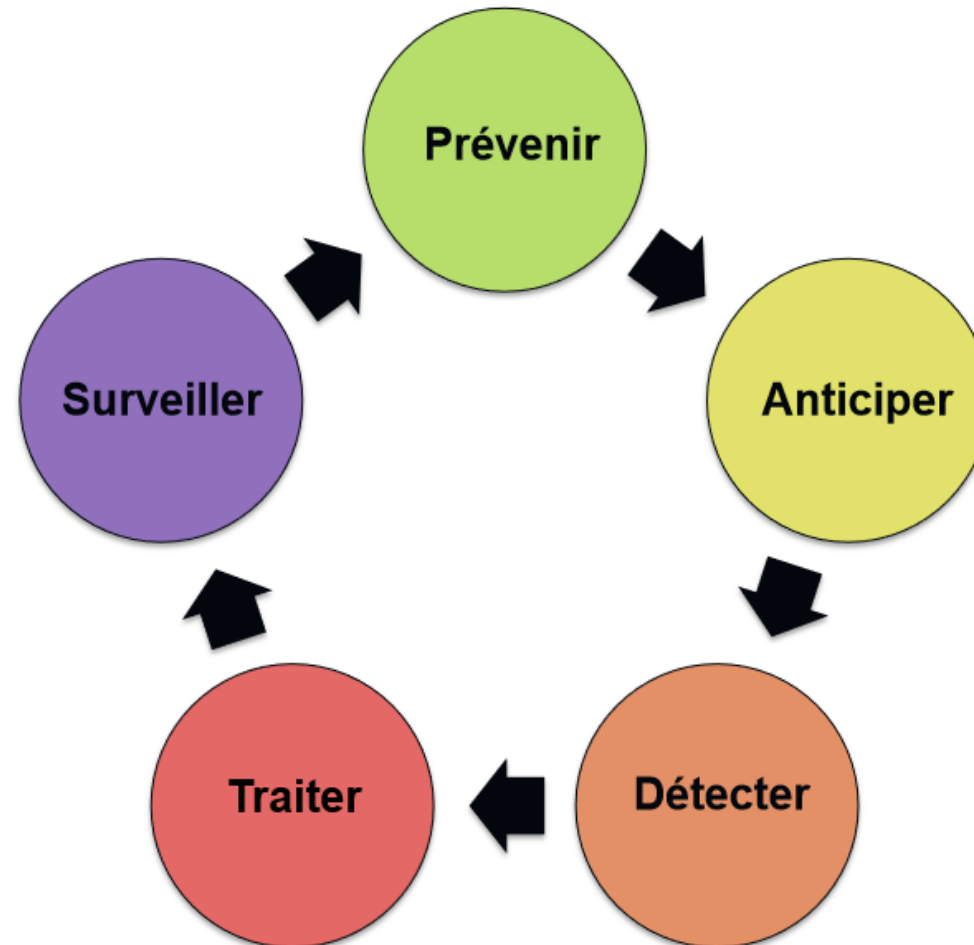


Pts still on study, n	248	206	153	84
Pts still on treatment, n	248	134	85	38
Total pts with a first event, ^a n	49	14	10	2

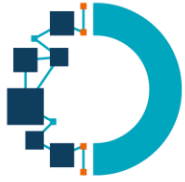


IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie



Champiat et al. (2015). Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology*



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie

■ Prise en charge :

- Avis oncologue + référent d'organe

- CORTICOIDES

- Peau : Hydratation – Dermo-cortico – Corticoïdes 0,5-1,5mg/kg prednisolone
- Thyroïde : Lévothyroxine – BB-
- Diabète : insuline
- Gastro-intestinale : cortico IV 1-2mg/kg (grade 2)
- Pulmonaire : cortico IV 2-4 mg/kg (grade 1)

Réflexe



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Effets secondaires et qualité de vie



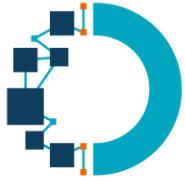
Prise en charge :

- Traitement symptomatique
 - Gastro-intestinale : coite inflammatoire risque de perforation
 - Dyspnée : myocardite, anémie hémolytique=>pas de transfusion
 - Asthénie : pas que le cancer => hormones



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Qu'est-ce que l'immunothérapie ?
 - *Quésaco et historique*
 - *Quelles sont les types d'immunothérapies ?*
 - *Effets secondaires et qualité de vie*
 - **Efficace pour tous ?**



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Efficace pour tous ?

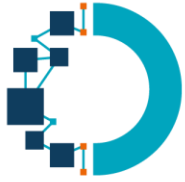
- Réponse 10 à 40 % selon les études
 - Association d'immunothérapie
 - Association chimiothérapie
 - Association radiothérapie
 - Biomarqueurs (prédire la réponse)
 - PD-L1 en IHC en routine
 - LIT

- Statut OMS – Sexe – Ethnie - Âge



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

- Immunothérapie et âge
 - *Immunosenescence ?*
 - *EGA*
 - *AMM et Âge*



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Immunothérapie et âge : *Immunosenescence* ?

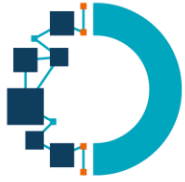
- Déclin gradué du système immunitaire avec l'âge
 - ↑ incidence : maladie infectieuse/cancer selon un phénotype du risque immunitaire immune risk phenotype (IRP). (1)
 - Maladie auto-immune et chronique inflammatoire et dégénérative (2-3)
 - Diminution dans les modèles animaux (4)

(1) A. Wikby, et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: Findings from the Swedish Nona immune longitudinal study of very late life functioning. *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 127, no. 8, pp. 695–704, 2006

(2) A. Martorana, et al. Immunosenescence, inflammation and Alzheimer's disease. *Longevity & Healthspan*, vol. 1, no. 1, article 8, 2012.

(3) X. Camous et al. NK Cells in Healthy Aging and Age-Associated Diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, Article ID 195956, 8 pages, 2012.

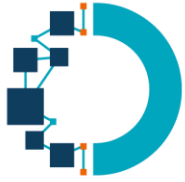
(4) K. Tomihara, et al. Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients *Crit. Rev. Oncog.* 2013, 18(6)573-583.



IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Immunothérapie et âge : **EGA**

- Âge civil ≠ Âge physiologique
- État de santé global : problèmes de santé ou handicaps compliquant la prise en charge oncologique
- Évaluation gériatrique approfondie :
 - détermine les capacités de la personne à tolérer les traitements anti-cancéreux
 - indiquée en cas de fragilité dépistée
 - quand les traitements envisagés sont à risque d'effets secondaires importants
 - Immunothérapie = effets secondaires

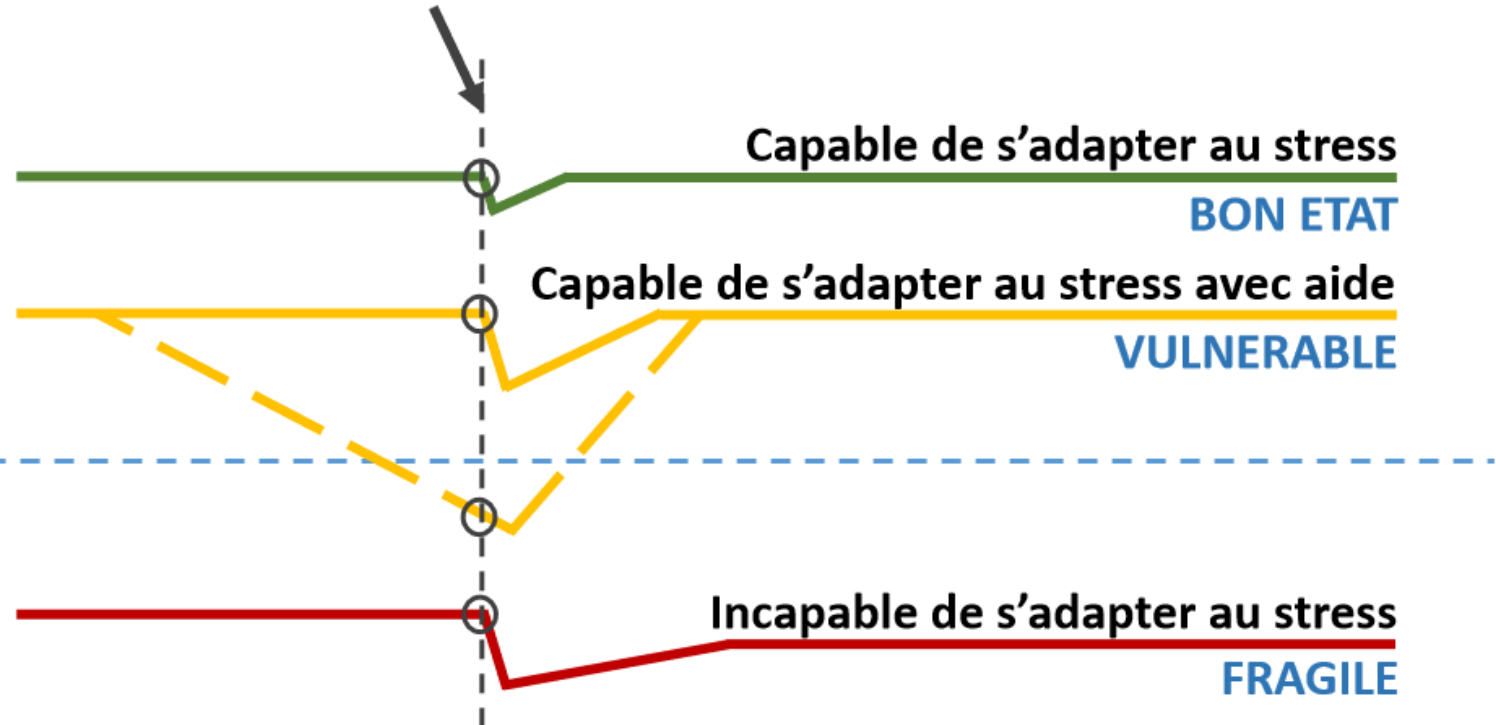


IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

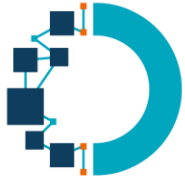
Immunothérapie et âge : **EGA**

Diagnostic

Indépendant
Dépendant



- Prévenir
 - Déclin fonctionnel
 - Événements inacceptables
 - Hospitalisation pour toxicités
 - Outils prédictifs basés sur toxicité de la chimiothérapie

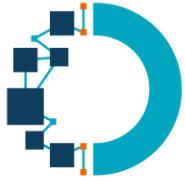


IMMUNOTHÉRAPIE - GÉNÉRALITÉS

Immunothérapie et âge : **AMM et Âge**

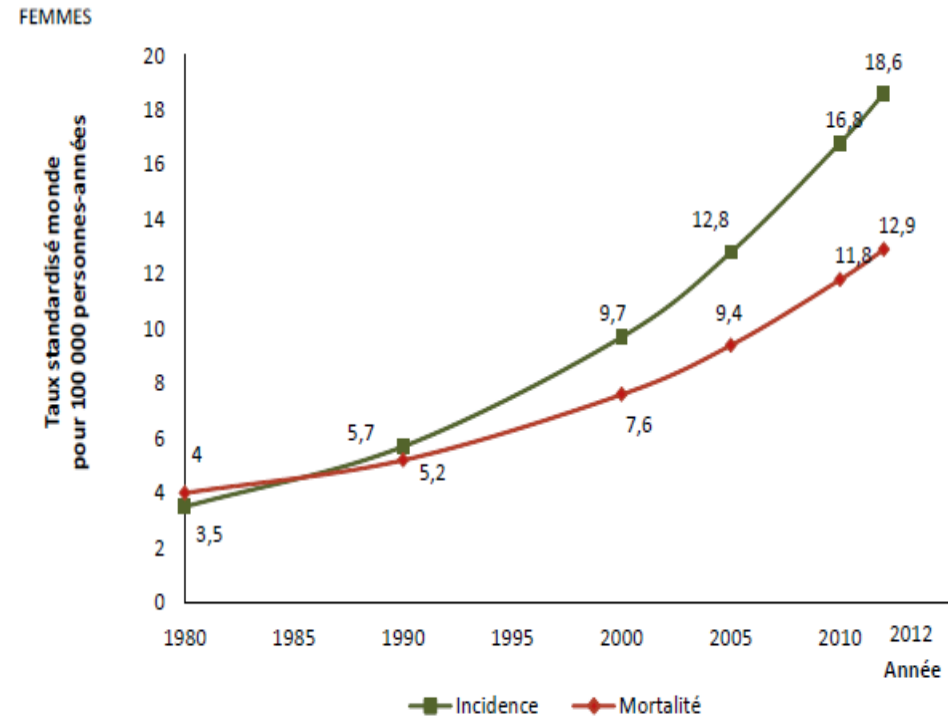
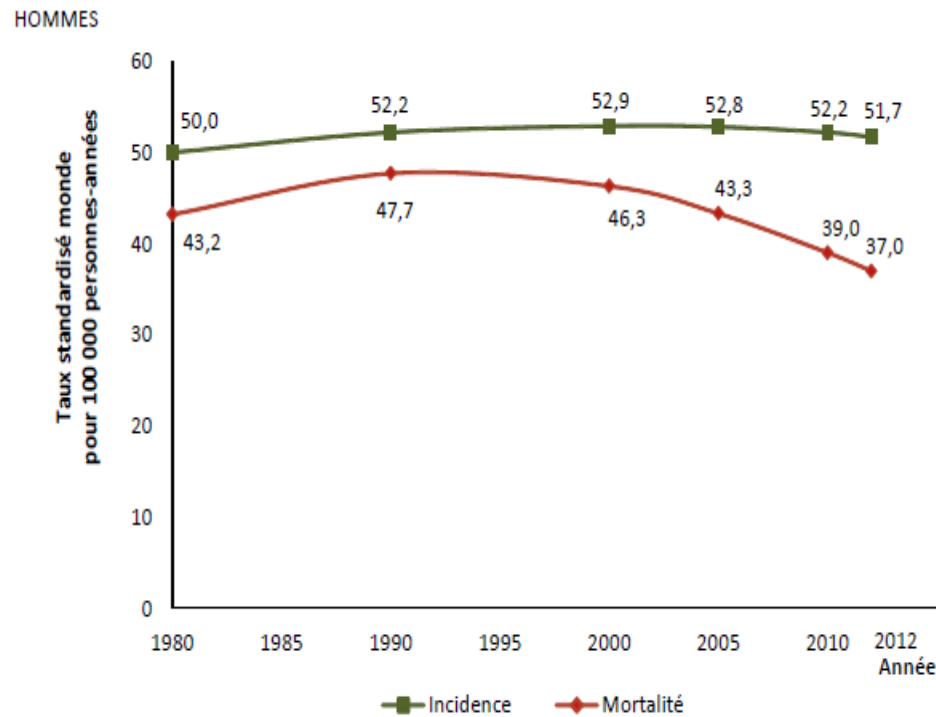
- Peu d'inclusion de patients au-delà de 70 ans dans les études
- AMM ne retient pas de limite d'âge
- Mais qu'elle efficacité => cf poumon
- Profil "Hyper Progressive Disease" : significativement plus important dans la population ≥ 65 ans. (*Champiat et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. AACR 2016*)
- Revue de littérature de 2019 sur immunothérapies et personnes âgées : Tolérance similaire mais manque de données
- **EPITOP-01** : Etude de phase IV visant à évaluer la sécurité et la qualité de vie lors de traitements par immunothérapie chez le sujet âgé

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

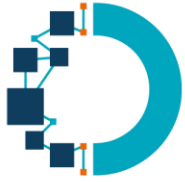


IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

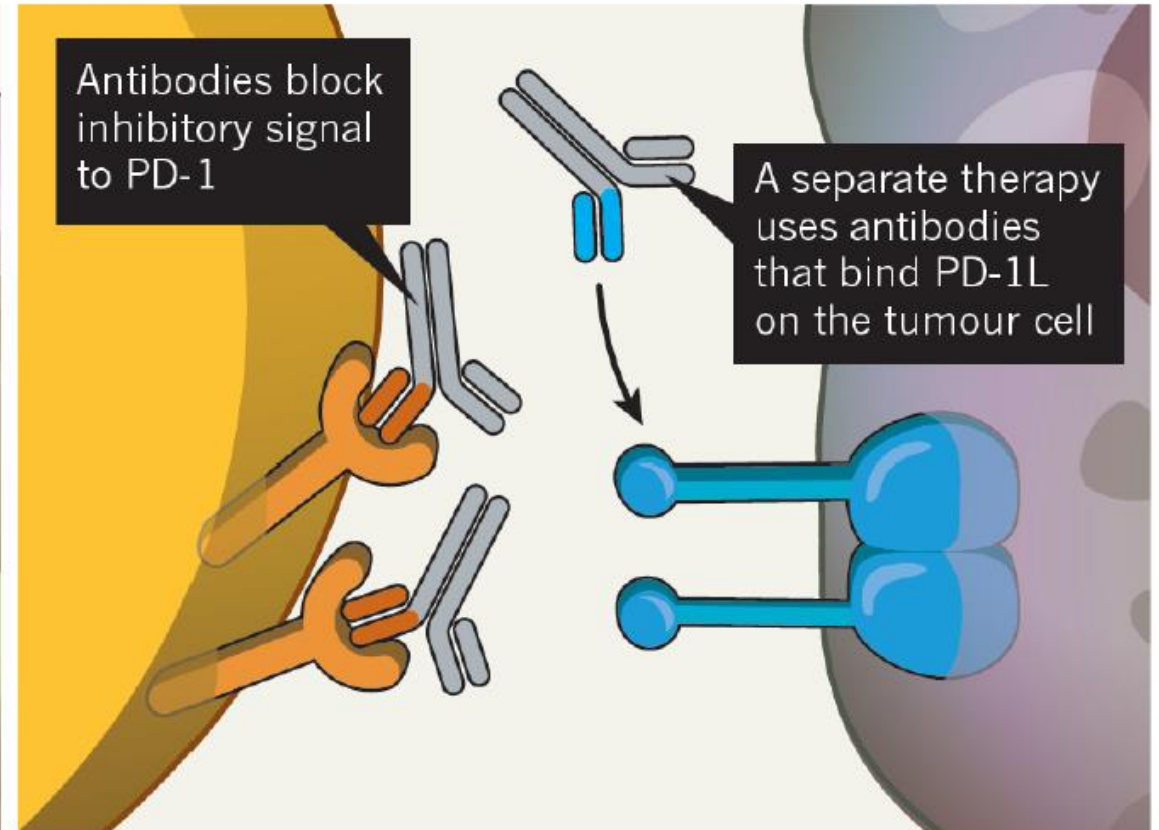
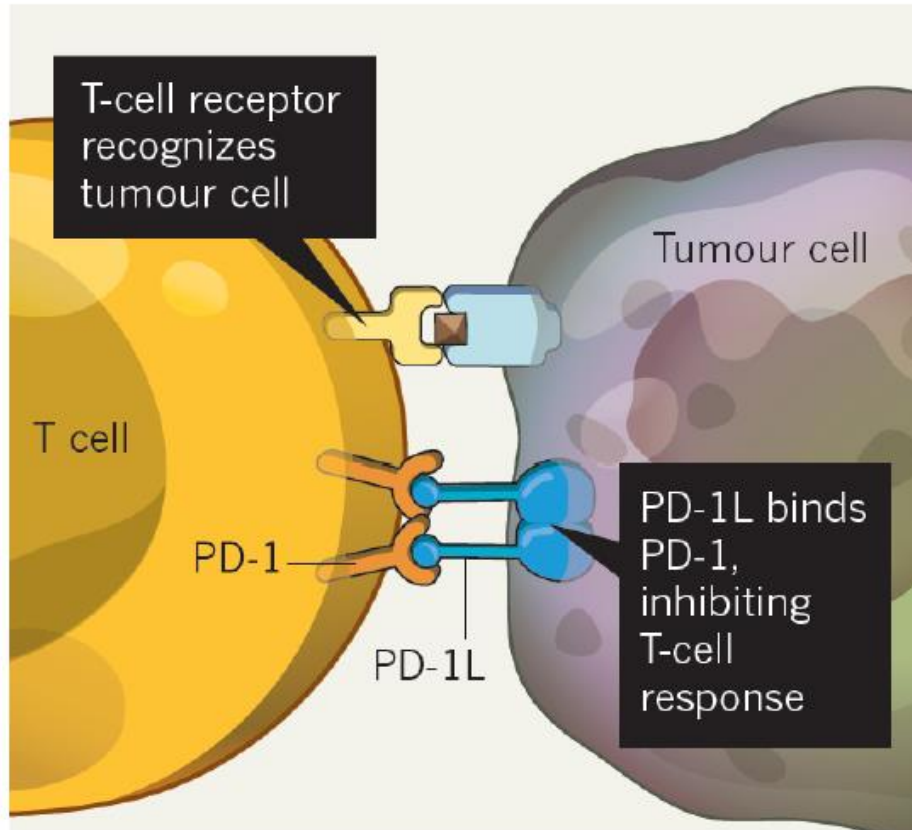
- 45 000 cas / 66 ans âge médian



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2016

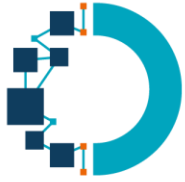


IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon



NIVOLUMAB
PEMBROLIZUMAB

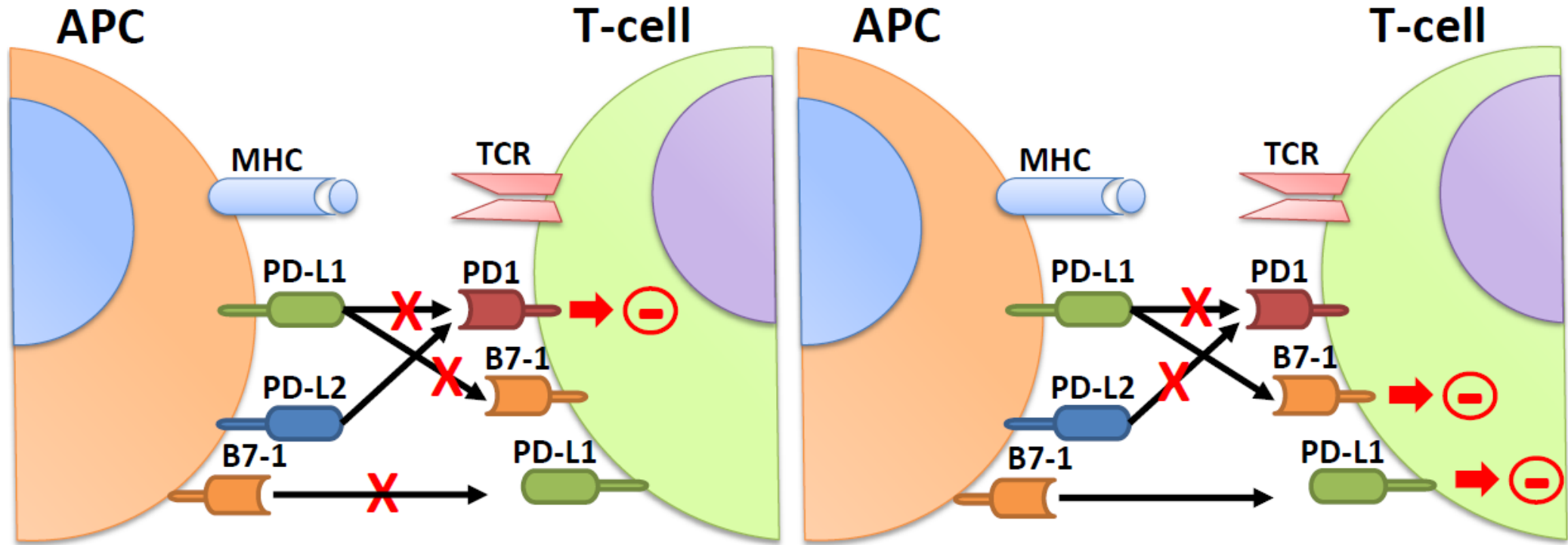
ATEZOLIZUMAB
DURVALUMAB



IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

PD-L1 Blockade

PD-1 Blockade

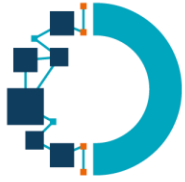


NIVOLUMAB

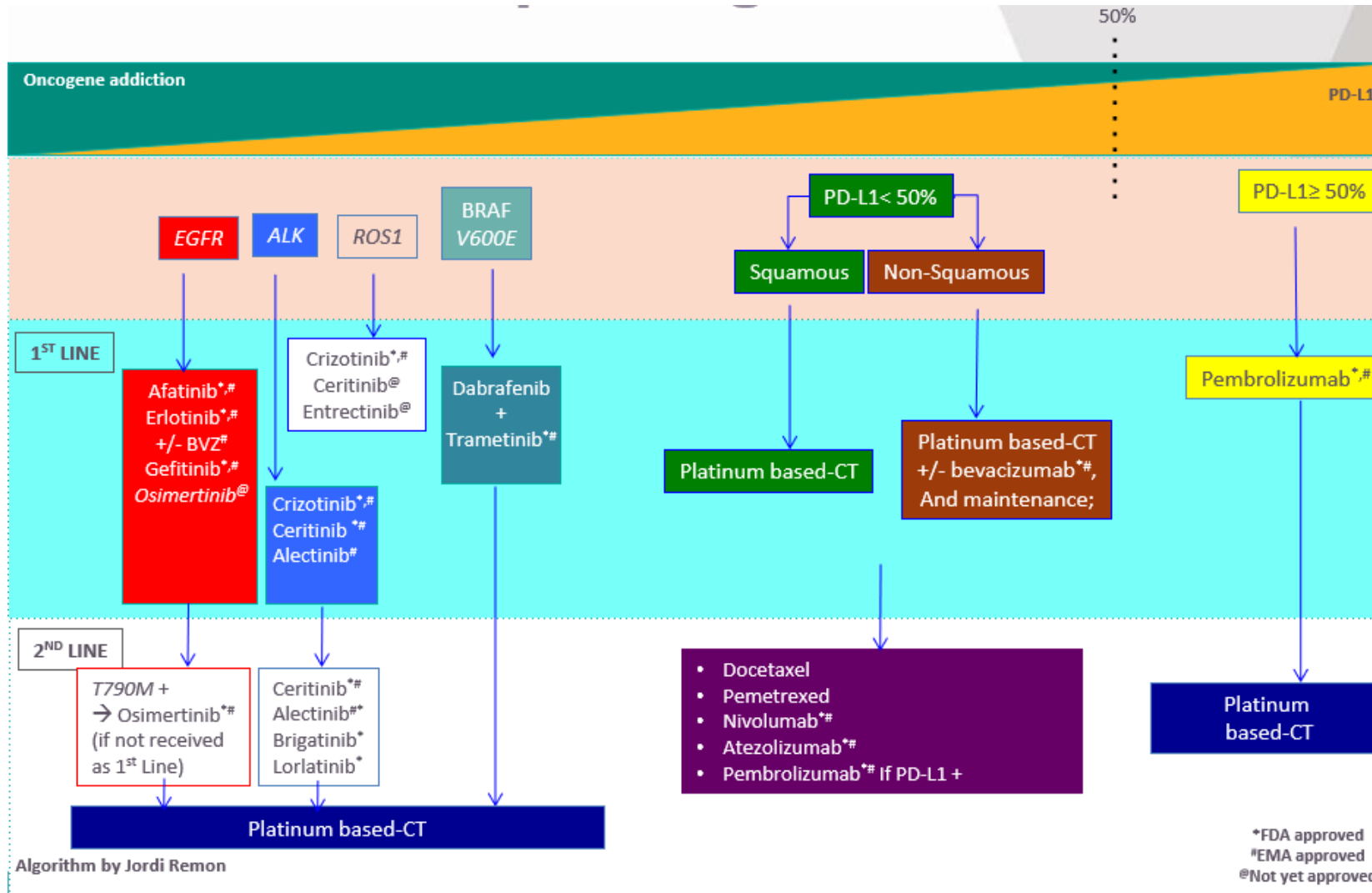
PEMBROLIZUMAB

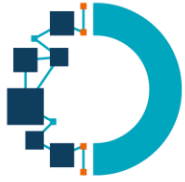
ATEZOLIZUMAB

DURVALUMAB



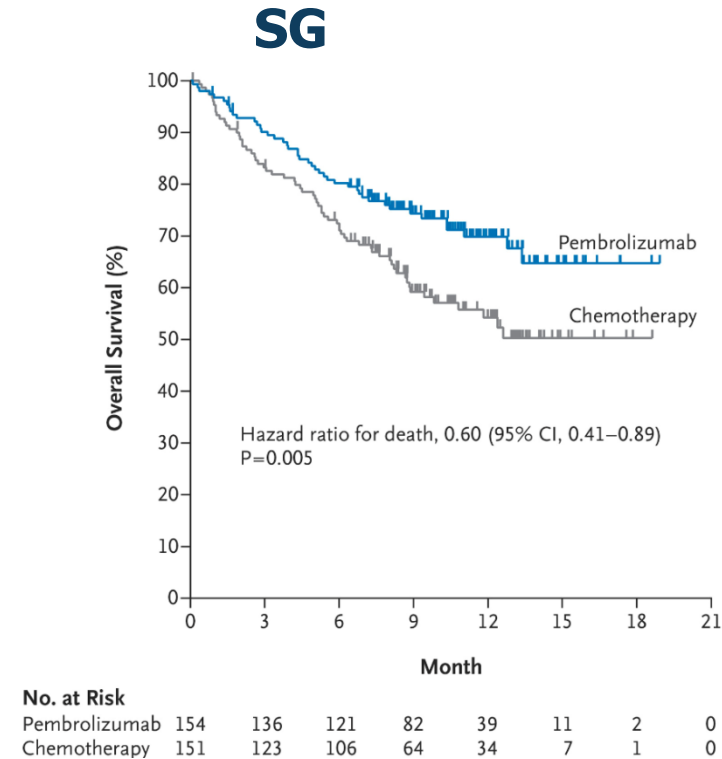
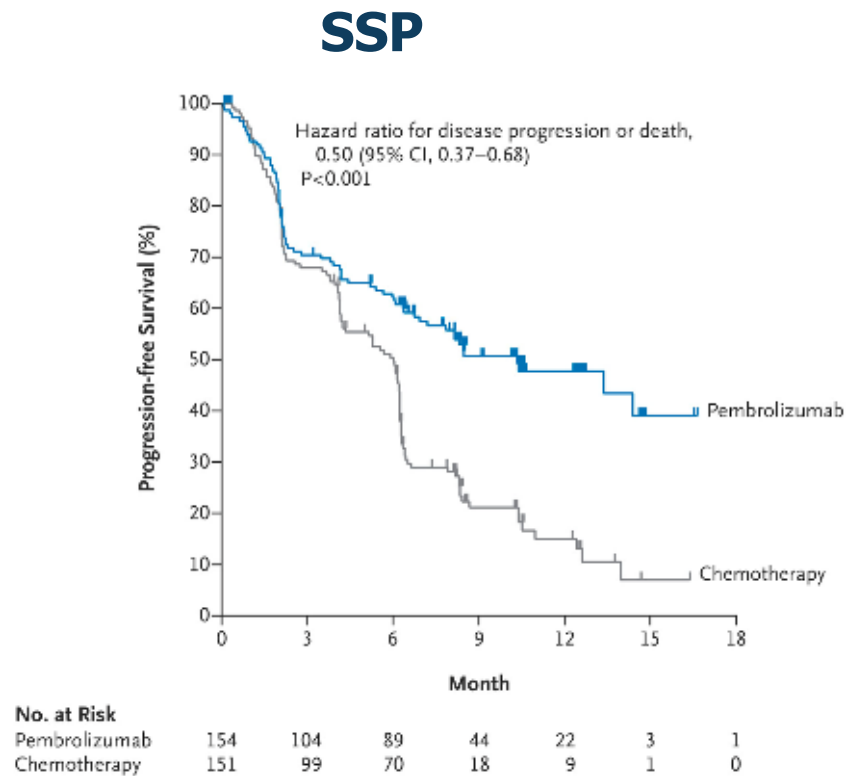
IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon



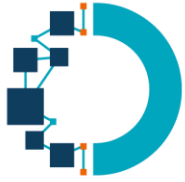


IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

KEYNOTE 024 : PEMBROLIZUMAB vs CHIMIO

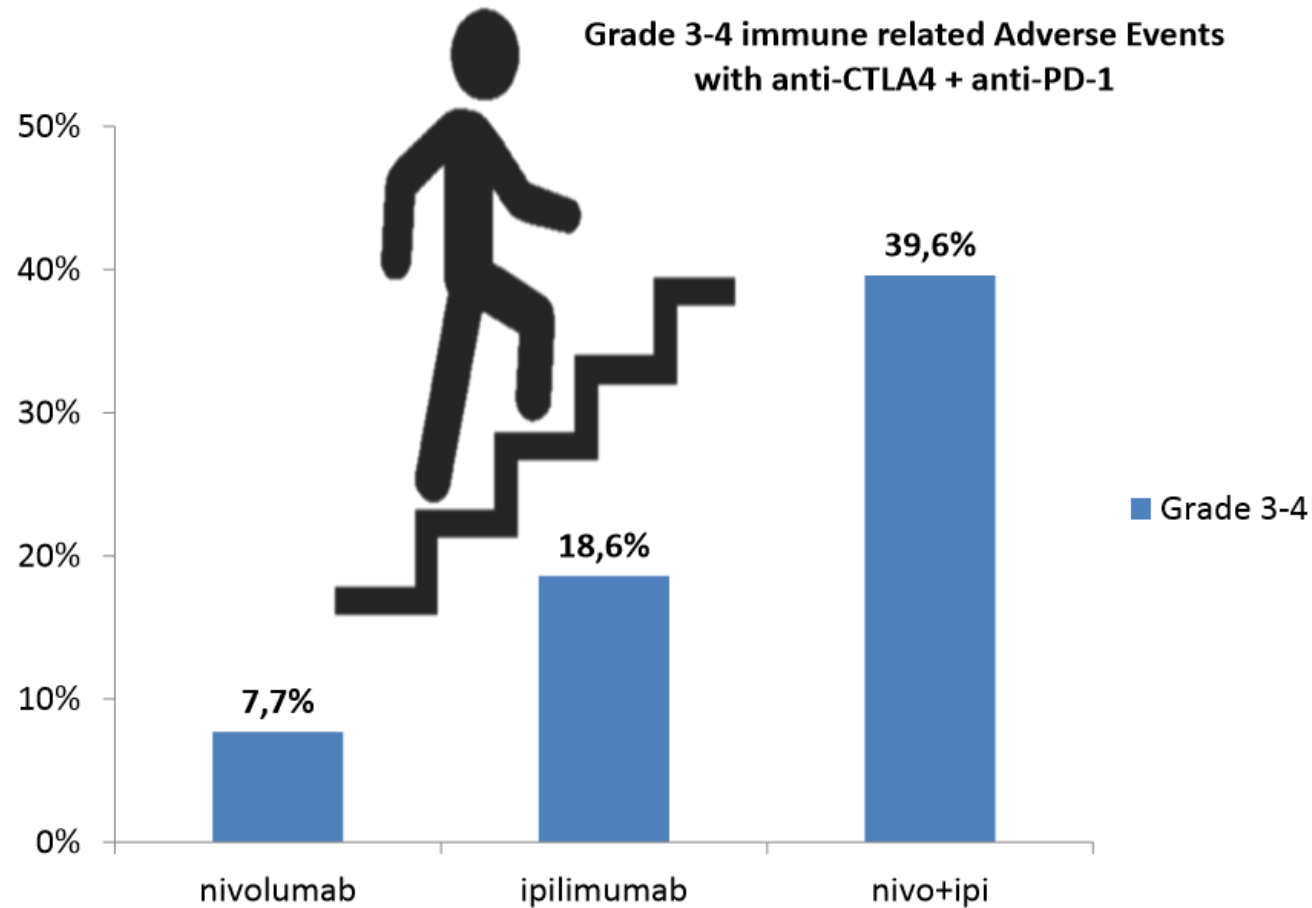


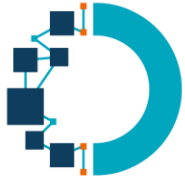
Effets secondaires grade 3 et + : 26% immuno et 53% chimio



IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

- Attention aux combinaisons



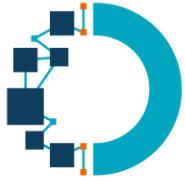


IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

Survie globale étude pivotale

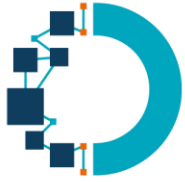
Immunothérapie	Population générale	]65-75ans]	[75ans-[
PEMBROLIZUMAB 1 ^o ligne	0.60 (0.41-0.89)	0.45 (0.29-0.70) >65ans	
NIVOLUMAB 2 ^o ligne CheckMate 017	0.59 (0.44-0.79)	0.56 (0.34-0.91)	1.85 (0.76-4.51)
NIVOLUMAB 2 ^o ligne CheckMate 057	0.73 (0.59-0.89)	0.63 (0.45-0.89)	0,90 (0.43- 1.87)
ATEZOLIZUMAB 2 ^o ligne	0,73 (0,62-0,87)	0.66 (0.52-0.83) >65ans	

Population faible



IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

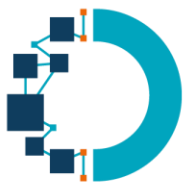
- Etude rétrospective mono centrique - 30 patients CBNPC NIVOLUMAB en ligne ≥ 2
- >70ans (médian 75,2) - G8 11,5
- OMS 0/1/2 : 13/57/27 % - Dénutrition 40%
- Polymédication 87%
- Médiane : 7 [1-37] injections soit 3 mois de traitements



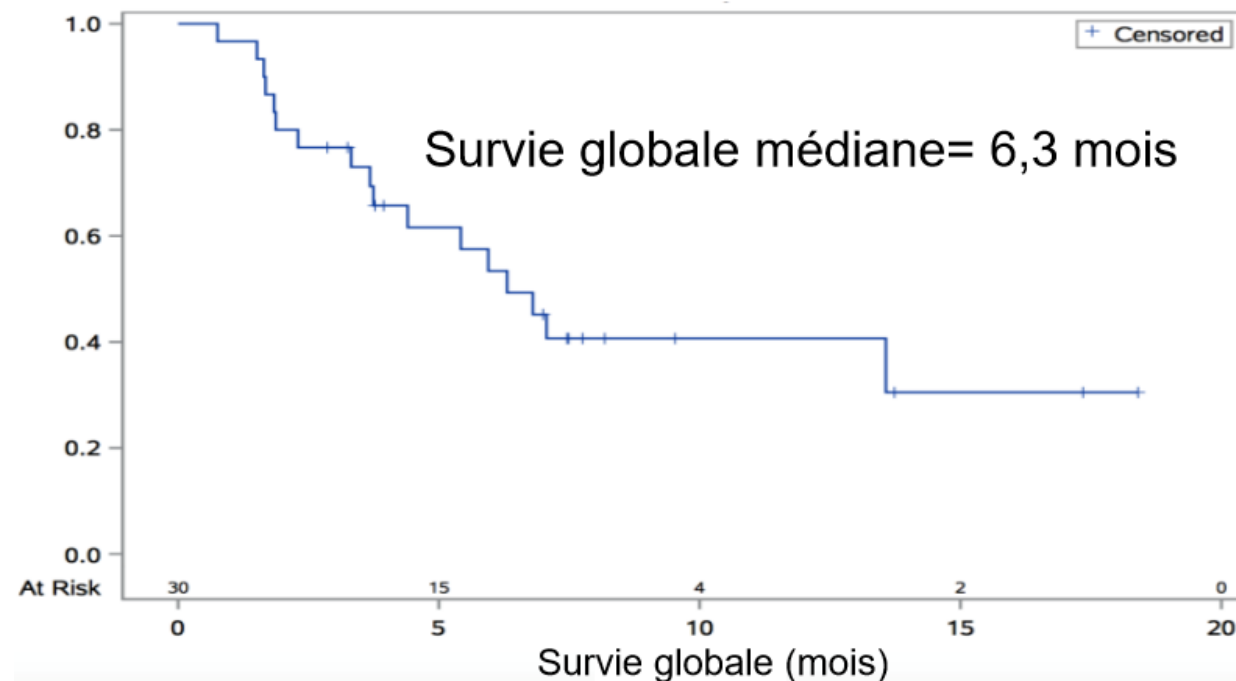
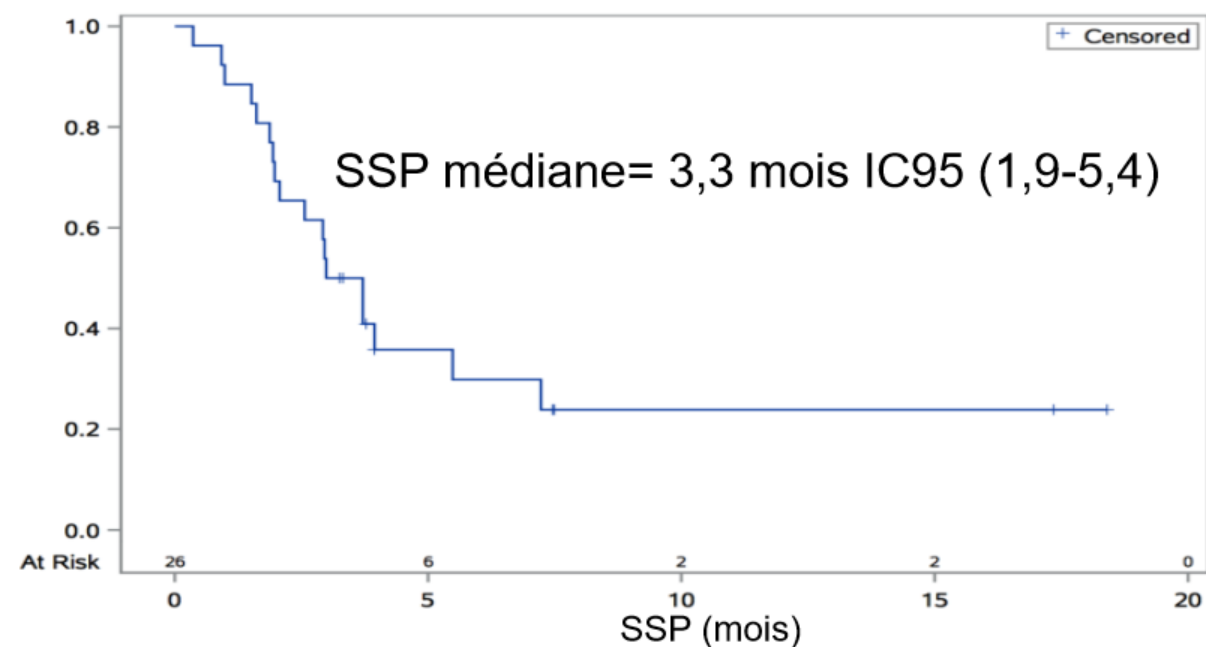
IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

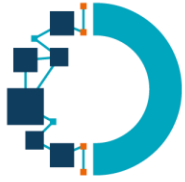
Toxicités	%
Grade 1-2	50
Grade 3	20
Suspension TTT pour toxicité	16
Asthénie	23
Dysthyroïdie	20
Pneumopathie	13
Hospitalisation	30

- Bénéfice clinique : 20%



IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

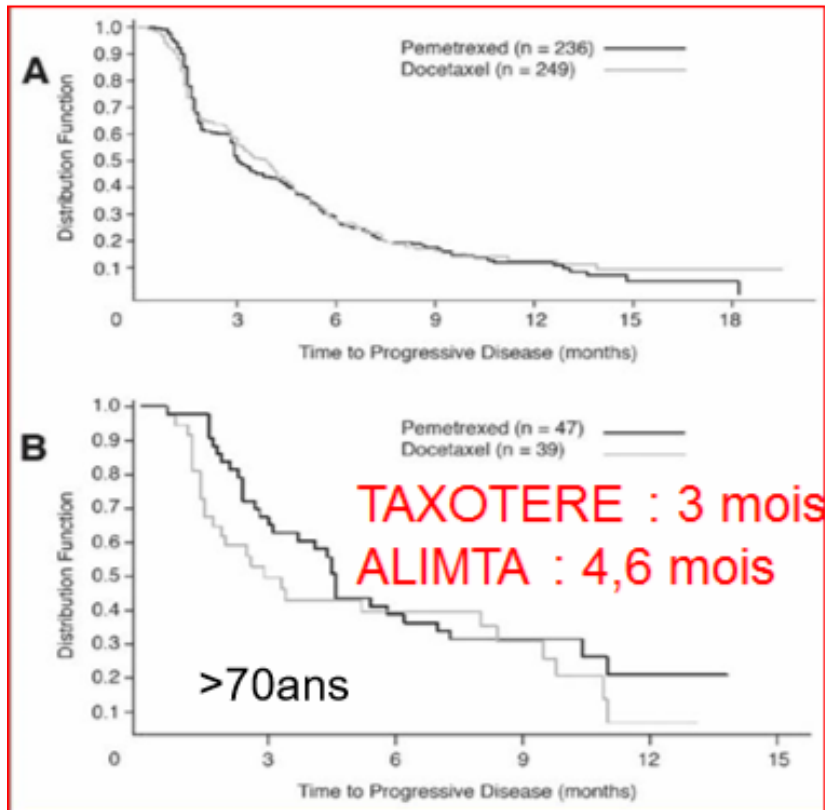




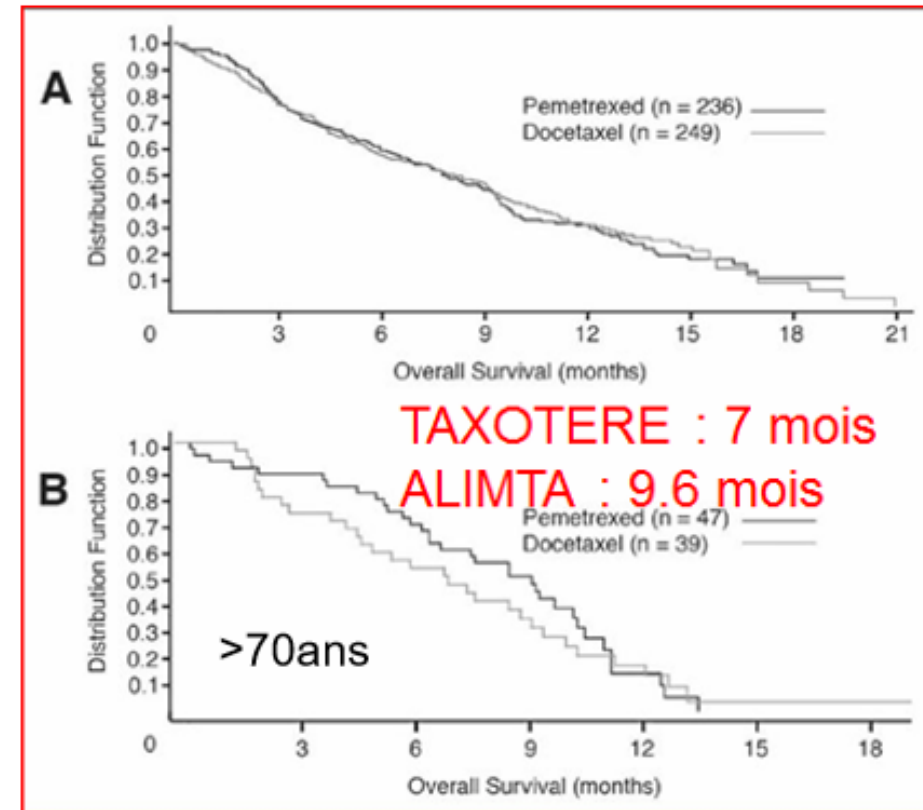
IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

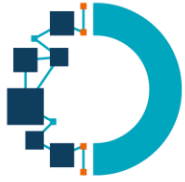
- 2ème ligne par chimiothérapie CBNPC >70 ans

PFS



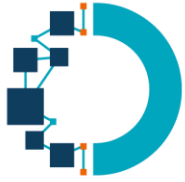
OS





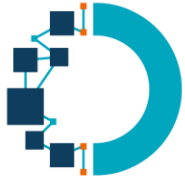
IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

- 1ère ligne protocole sujet âgé (à base de platine)
 - 730 patients (54-46%) < vs $\geq$ 65 ans
 - Pas de différence significative en termes d'efficacité
 - Plus de toxicité
 - Pas plus d'arrêt pour toxicité



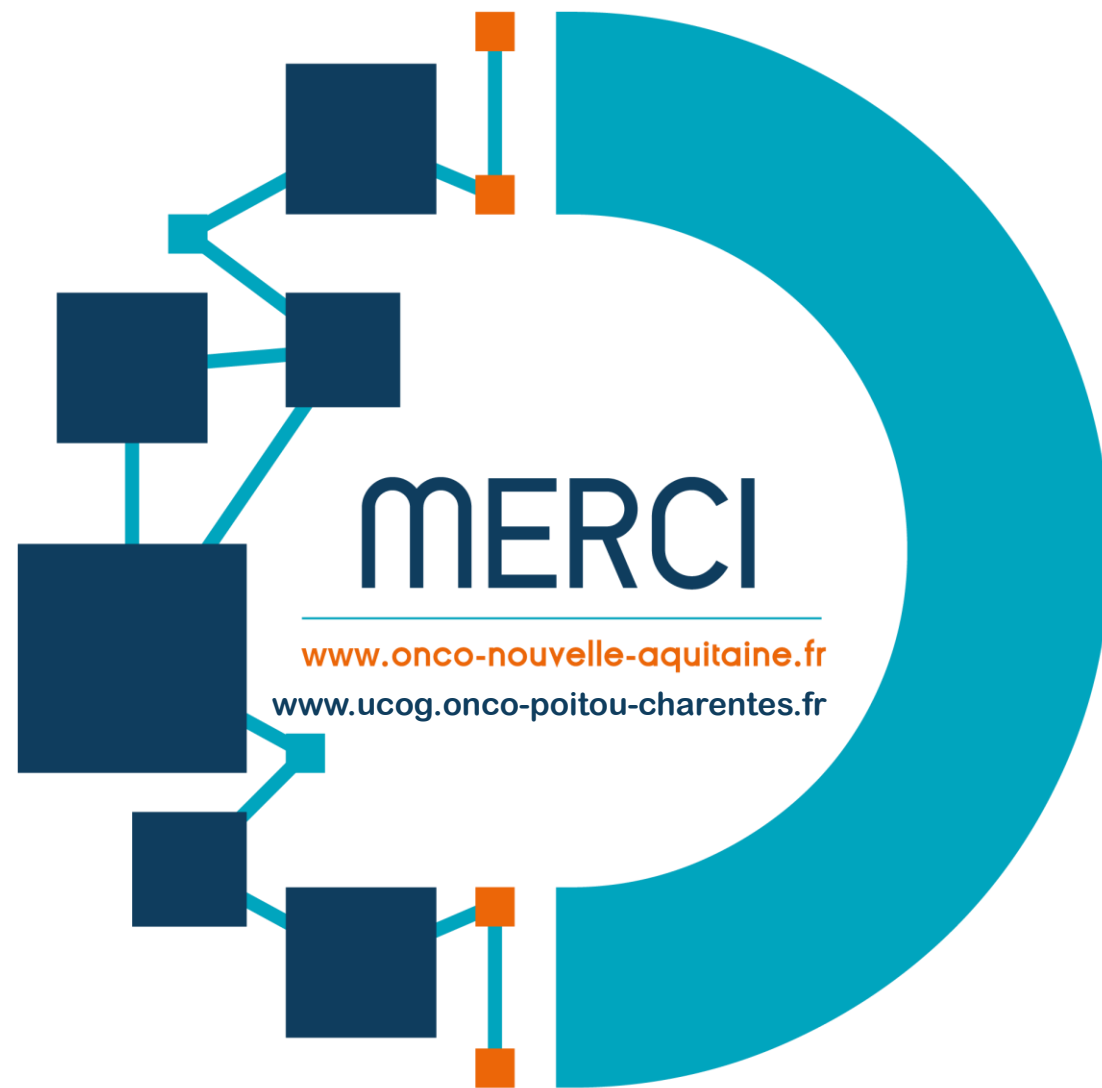
IMMUNOTHÉRAPIE – Exemple du poumon

- Patients de moins ou plus de 70ans
- Sous immunothérapie
 - Quelques différences en termes de toxicité
 - PRO non différents
 - Qualité de vie similaire



IMMUNOTHÉRAPIE – Conclusion

- EFFICACE => + de 75ans?
- TOLERANCE similaire à la population jeune => EI
- S'adapter au profil de toxicité => EGA
- Savoir qu'on ne sait pas grand-chose => Études



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

www.ucog.onco-poitou-charentes.fr