

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 18.03.2020	Version 1.2
	Date version actuelle: 27.03.2020	
Rédacteur : M. El Biali	Approuvé par KR. Ing Lorenzini/C. Bourquin/N. Mach, groupe Guidelines COVID	
Check point inhibiteurs et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir :

- Les check point inhibiteurs induisent un renforcement du système immunitaire.
- Les patients traités par check point inhibiteurs ne sont pas considérés comme immunosupprimés (pour rappel, les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables aux infections).
- On ne dispose actuellement d'absolument aucune donnée concernant l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 (maladie COVID-19) chez des patients traités par check point inhibiteurs.
- Recommandations :
 - o En l'absence de symptômes ou de contage positif, le traitement par check point inhibiteur devrait être poursuivi.
 - o En cas d'indication oncologique claire, le traitement doit être introduit.
 - o En cas de survenue de symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2, il est recommandé de discuter la poursuite ou l'arrêt du traitement par check point inhibiteur au cas par cas avec le médecin prescripteur. Par ailleurs, les investigations nécessaires afin d'exclure une toxicité pulmonaire de l'immunothérapie devraient être entreprises rapidement.

Mécanisme d'action des check point inhibiteurs

Les check-points inhibiteurs sont des anticorps immuno-modulateurs utilisés afin d'augmenter la réponse du système immunitaire chez les patients souffrant de maladie tumorale avancée. Leurs cibles primaires sont soit le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1), son ligand de mort cellulaire programmé 1 (PD-L1) ou l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) (18), tous impliqués dans la régulation de l'activation des lymphocytes T (1).

En effet, les lymphocytes expriment à leur surface des récepteurs inhibiteurs (RI) ou points de contrôle immunitaire, tels que les récepteurs CTLA-4 et PD-1, qui, s'ils se lient à leur ligand spécifique exprimé sur la cellule cible, limitent l'activation des lymphocytes T. Pour éviter leur destruction par les lymphocytes T, certaines cellules tumorales peuvent elles aussi exprimer à leur surface des ligands de point de contrôle immunitaire, tels que PD-L1, conduisant à une régulation négative du lymphocyte. Les tumeurs ont ainsi la capacité de passer outre la surveillance/vigilance du système immunitaire (1). L'utilisation d'anticorps monoclonaux de type « immune check point inhibitor » (ICI), qui bloquent soit le RI soit le ligand, empêche l'induction du système inhibiteur et restaure ainsi la fonctionnalité de la cellule T et du système immunitaire afin d'obtenir une réponse anti-tumorale. Les patients qui répondent au traitement ont une survie prolongée, souvent de façon durable (2).

Les ICI actuellement sur le marché, et tous commercialisés en Suisse, sont (3): l'ipilimumab (anti CTLA-4), indiqué pour le traitement du mélanome avancé, le carcinome à cellules rénales et le cancer colorectal métastatique, ainsi que le nivolumab (anti PD-1), le pembrolizumab (anti PD-1), l'atezolizumab (anti PD-L1), l'avelumab (anti PD-L1), et le durvalumab (anti PD-L1), qui ont été

approuvés pour de nombreuses pathologies tumorales avancées (dont le mélanome, le carcinome à cellules rénales, le cancer pulmonaire non à petites cellules, le cancer du cou et de la tête, le carcinome urothélial, le lymphome de Hodgkin, et le carcinome à cellule de Merkel). Les anticorps anti PD-1 peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison avec l'ipilimumab.

Toxicité

Selon une méta-analyse (4), 16.5% des patients atteints d'un cancer développent des effets indésirables graves (grade 3 ou 4) sous ICI. En comparaison, 41% des patients traités par chimiothérapie développent des effets indésirables graves. Moins de 1% des patients traités par ICI décèdent des suites d'un effet indésirable (principalement pneumonites et colites) lié à ce traitement (4). Les check point inhibiteurs activent le système immunitaire de façon non-spécifique et non-liée à un antigène particulier. Leurs cibles, en particulier le PD-L1, sont exprimées au niveau des différentes cellules immunitaires mais également de manière constitutive sur les cellules non lymphoïdes, y compris l'endothélium cardiaque, les poumons, le placenta, les reins, les glandes salivaires, les cellules gliales, les cellules musculaires, les cellules épithéliales et les cellules hépatiques non parenchymateuses (5). Les ICI conduisent notamment à la réactivation de cellules T et B auto-réactives silencieuses, qui provoquent un profil d'effets indésirables liés au système immunitaire (irAEs) (1). Les irAEs sont le fruit d'une réponse inflammatoire pouvant toucher une multitude de systèmes, notamment gastro-intestinal, dermatologique, hépatique, endocrinien et pulmonaire, et dont l'apparition a été attribuée à une suractivation immunologique générale. Les irAE sont traités généralement par une mise en suspens temporaire ou définitive de l'ICI, selon le degré de sévérité de l'atteinte, associée ou non à une immunosuppression (corticostéroïdes en première ligne puis éventuellement anti TNF- α , ciclosporine ou mycophénolate mofétil) (6, 7).

La toxicité pulmonaire des ICI se manifeste dans les 9 jours à 19 mois après le début du traitement sous forme de pneumopathie qui touche 1 à 4% des patients traités par monothérapie d'ICI, dont 0.8-1% de syndromes de détresse respiratoire aiguë (ARDS) (8), et 4 à 7% en cas de thérapie combinée (2, 9, 10), avec un risque plus élevé lors de cancer pulmonaire non à petites cellules qu'en cas d'autres atteintes tumorales (11). La présentation clinique de la toxicité pulmonaire est proche de celle d'une pneumonie à SARS-CoV-2 et ce diagnostic différentiel doit aussi être évoqué chez tous les patients suspects de COVID-19 sous ICI. La toxicité pulmonaire de l'immunothérapie peut se présenter avec divers profils cliniques, souvent peu spécifiques, radiologiques et pathologiques. L'apparition de pneumonie interstitielle non spécifique, de pneumonie organisée, de réaction de type sarcoïdose, de pneumonie d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle aiguë, de pneumonie fibrineuse aiguë ou de lésions alvéolaires diffuses a notamment été décrite. Des cas semblables à des bronchites ou bronchiolites ont également été rapportés (6).

Certaines données rétrospectives suggèrent que le développement d'une pneumopathie interstitielle liée aux ICI serait à contrario un facteur de meilleur pronostic chez les patients souffrant de cancer pulmonaire non à petites-cellules (12).

Cibles des check point inhibiteurs et système immunitaire

Plusieurs études animales suggèrent que la voie du PD-1/PD-L1, et notamment une surexpression du PD-1, jouerait un rôle important dans la pathogenèse du sepsis et des ARDS (5, 13). Chez des patients septiques, une surexpression de PD-1 sur les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes a été démontrée en comparaison de volontaires sains. La surexpression de PD-1 était par ailleurs corrélée positivement aux taux d'interféron γ (IFN- γ), d'IL-4 et d'IL-2, à la présence d'une tempête cytokinique ainsi qu'à la sévérité du tableau clinique. Ces résultats, ainsi que ceux de plusieurs études chez les rongeurs, ont fait évoquer la possibilité d'utiliser des anti PD-1 dans la prise en charge du sepsis (5).

L'utilisation d'un anticorps anti PD-L1 chez des patients septiques, dans une étude de phase Ib sur l'immunothérapie comme traitement du sepsis (20 patients), n'a pas conduit à des changements en termes de mortalité ou du niveau de cytokines mesurées (pas de développement de tempête cytokinique) (14).

Infection à SARS-CoV-2 et système immunitaire

Si la réponse immunitaire, surtout innée, est vitale pour le contrôle et la résolution des infections à coronavirus, elle peut également conduire, lorsqu'elle n'est plus contrôlée, à une immunopathogénèse (15). L'élévation des taux plasmatiques de nombreuses cytokines et chimiokines a été observée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Il s'agissait notamment des interleukines IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13 et IL-17, des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et des macrophages (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor, respectivement M-CSF, macrophage-colony stimulating factor) ainsi que le facteur de croissance des hépatocytes (HGF, hepatocyte growth factor), des chimiokines CXCL10 et CCL2, de la protéine inflammatoire des macrophages de type 1 α (MIP-1 α , macrophage inflammatory protein) ainsi que de l'IFN- γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF) (16-18). De plus, les taux plasmatiques de ces cytokines pro inflammatoires étaient plus élevés chez les patients admis aux soins intensifs que chez les patients hospitalisés sans soins intensifs (16). Les taux plasmatiques d'IL-6, IL-10 et CRP étaient plus élevés chez les patients avec une issue fatale. Dans une étude sur 452 patients infectés par le SARS-CoV-2, les cas sévères montraient des différences importantes au niveau de la formule sanguine par comparaison aux cas moins sévères, comme un nombre de neutrophiles plus élevé, et un nombre de lymphocytes T, en particulier les CD4, diminué. Les cas sévères présentaient également des taux plus élevés de nombreuses cytokines et marqueurs proinflammatoires (CRP, ferritine, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha). Ceci suggère un rôle possible pour une réaction inflammatoire aiguë et un choc cytokinique à l'origine de l'état critique des patients atteints de COVID-19. Les autopsies des victimes du SARS-CoV-2 ont par ailleurs confirmé que la réponse inflammatoire dans les voies respiratoires inférieures entraînait des lésions pulmonaires avec formation d'œdème et d'importants exsudats protéiques (15, 19).

Discussion

Le renforcement du système immunitaire induit par les check point inhibiteurs pourrait théoriquement faire craindre un décours plus sévère de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients traités par ce type de thérapie et un risque plus important de lésions pulmonaires des voies respiratoires inférieures par renforcement du choc cytokinique déclenché par le virus. Toutes les études chez l'animal et l'humain précitées sur la surexpression du PD-1 en cas de sepsis et d'ARDS ne semblent pas appuyer cette hypothèse. Par ailleurs, la possibilité d'une plus grande difficulté à diagnostiquer les irAEs telles que myocardites ou pneumopathies liées aux ICI avec possible retard dans la prise en charge durant la pandémie de SARS-CoV-2, avec possible conséquence sur le pronostic vital, a été évoquée (20).

On ne dispose actuellement d'absolument aucune donnée dans la littérature publiée à ce jour concernant l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 chez des patients traités par check point inhibiteurs. Il n'existe ainsi aucune donnée clinique suggérant une sévérité ou un décours de la maladie différent (favorable ou défavorable) en cas de prise de ce type de traitement.

Références :

1. de La Rochefoucauld J, Noel N, Lambotte O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med*. 2020 Mar 6.
2. Fares CM, Van Allen EM, Drake CG, Allison JP, Hu-Lieskovan S. Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade: Why Does Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Not Work for All Patients? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:147-64.
3. <http://www.swissmedicinfo.ch/>.
4. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, Sridhar SS, Nam RK, Wallis CJD, et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):50-60.
5. Wakeley ME, Gray CC, Monaghan SF, Heffernan DS, Ayala A. Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):69-88.
6. Mitropoulou G, Daccord C, Sauty A, Pasche A, Egger B, Aedo Lopez V, et al. Immunotherapy-Induced Airway Disease: A New Pattern of Lung Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Respiration*. 2020;99(2):181-6.
7. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-68.
8. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care*. 2019 Feb 1;9(1):25.
9. Cadranel J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache JM, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 30;28(153).
10. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017 Aug;50(2).
11. Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9:1430.
12. Sugano T, Seike M, Saito Y, Kashiwada T, Terasaki Y, Takano N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2020 Feb 25.
13. Lomas-Neira J, Monaghan SF, Huang X, Fallon EA, Chung CS, Ayala A. Novel Role for PD-1:PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice. *Front Immunol*. 2018;9:3030.
14. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Angus DC, Moldawer LL, Crouser ED, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 Antibody (BMS-936559). *Crit Care Med*. 2019 May;47(5):632-42.
15. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
17. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020 Mar 1;36(0):E005.

18. Liu Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Y Q. 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections trigger an exaggerated cytokine response aggravating lung injury. 2020; Available from: <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00018>.
19. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020 Feb 28.
20. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 3.