



Alexandra Snyder est une oncologue médicale spécialisée dans le traitement des cancers gynécologiques. Son activité de recherche est dédiée à la découverte de méthodes permettant au système immunitaire de reconnaître et d'éliminer les cancers.

Elle est impliquée dans des essais cliniques d'immunothérapie et cherche à améliorer l'efficacité de l'immunothérapie dans les cancers gynécologiques. Elle exerce au sein du service d'Oncologie Médicale Gynécologique et d'Immunothérapie du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY, USA).

(Traduit de l'anglais par AD. Version originale ci-dessous)

**L'administration d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est associée à un ensemble spécifique d'effets indésirables inflammatoires et auto-immuns, regroupés sous le terme irAEs (immune related adverse events – effets indésirables dysimmunitaires). Quels sont les irAEs les plus fréquents ?**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont en premier lieu le rash cutané et le prurit. Nous retrouvons ensuite la diarrhée, puis les endocrinopathies et les arthralgies.

**On observe également des effets indésirables atypiques et plutôt rares, pouvez-vous commenter sur ces effets ?**

L'auto-immunité peut toucher n'importe quel organe, et la liste de ces effets indésirables atypiques semble de plus en plus longue au fur et à mesure de la généralisation de l'utilisation des immunothérapies. Par exemple, au cours des quatre derniers mois, des cas de diabète de type I résultants du blocage de PD-1 ont été reportés, quelle que soit la molécule, mais n'avaient pas été décrits précédemment.

Certains effets indésirables rares peuvent être difficiles à diagnostiquer, soit parce qu'ils se manifestent initialement par des symptômes légers, soit parce qu'ils relèvent d'un diagnostic d'exclusion, en particulier pour les irAEs neurologiques.

**Quels conseils pouvez-vous donner aux cliniciens pour identifier et prendre en charge les irAEs les plus fréquents ?**

Premièrement, il convient de suspecter que tout symptôme rapporté par le patient traité par un inhibiteur de point de contrôle ou par les soignants, même s'il est d'intensité faible, est auto-immun.

Ensuite, il convient de traiter précocement avec une corticothérapie à haute dose, après s'être assuré de l'absence d'infection. Si ce n'est pas dans le meilleur intérêt du patient, il ne faut pas retarder le début de la corticothérapie pour faire une biopsie si le patient présente des symptômes sévères. Il ne faut pas craindre de perdre la réponse anti-tumorale et s'abstenir d'une corticothérapie sur cet argument.

Enfin, une fois que le patient a été traité par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, même si ce traitement n'a pas apporté de bénéfice, il faut le considérer à risque de maladie auto-immune à vie, particulièrement, à mon avis, de maladies endocriniennes.

**Quels conseils pouvez-vous donner aux cliniciens pour identifier et prendre en charge les irAEs atypiques et rares ?**

Encore une fois, penser à une maladie auto-immune lors du diagnostic est critique pour identifier des irAEs atypiques. Une fois l'absence d'infection confirmée, ne pas craindre l'utilisation d'une corticothérapie à haute dose. Si l'effet est effectivement auto-immun, la corticothérapie précoce et à haute dose permettra le plus souvent une amélioration.

De plus, il ne faut pas craindre d'appeler un clinicien dont vous avez lu les publications pour vous faire conseiller. Notre centre reçoit fréquemment ce type d'appels ou d'e-mails et nous sommes heureux de pouvoir aider nos confrères.

**Les patients ayant des antécédents de maladies auto-immunes ou inflammatoires sont souvent exclus de essais cliniques d'immunothérapie, car ils sont considérés à risque d'effets indésirables dysimmunitaires. Pensez-vous que ces exclusions soient justifiées ou est-ce qu'une certaine flexibilité pourrait être adoptée ?**

Je pense que nous avons besoin de plus de preuves à ce sujet avant de connaître les conditions qui nous permettront de traiter sans risque, particulièrement dans le cas de maladies auto-immunes touchant l'intestin, ou bien contrôlées par les DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs, modulateurs de la réponse immunitaires). J'espère que de futures études seront conçues et menées pour répondre à ces questions.

**La recherche de biomarqueurs capables de prédire les irAEs n'a révélé que peu, voire pas, de candidats. Pensez-vous que cette situation va rapidement évoluer ?**

Je ne pense pas que nous allons assister à des changements rapides. On ne sait même pas si les irAEs trouvent leur origine dans les polymorphismes génétiques germinaux, la tumeur, le microbiome, ou d'autres causes. Cela dit, avec une corticothérapie précoce et à haute dose, nous améliorons et espérons arriver à une situation où nous serons bien plus confortables dans l'utilisation de ces médicaments, comme nous le sommes désormais avec les cytotoxiques par exemple, qui causent des effets indésirables bien plus sévères mais avec lesquels nous sommes familiers et que nous prenons en charge avec confiance.

---

Version originale :

**Alexandra Snyder is a medical oncologist who specializes in caring for women with gynecologic cancers, including cervical, ovarian, and endometrial cancers. Snyder's research focuses on finding ways to make the immune system recognize and eliminate cancer.**

**She is involved in clinical trials of immunotherapy, developing methods to make immunotherapy effective against gynecologic cancers in the lab. She now practices as part of the Gynecologic Medical Oncology and Immunotherapeutics services at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.**

**The administration of immune checkpoint inhibitors is associated with a unique set of inflammatory autoimmune side effects known as immune related adverse events (irAEs). Which are the most common irAEs ?**

Rash/pruritus, then diarrhea, then endocrinopathies and arthralgias are the most common AEs overall.

**There are also atypical and rare irAEs, can you comment on these irAEs ?**

Any organ can be affected by autoimmunity, and the seemingly limitless array of possible AEs is becoming increasingly evident as these drugs are more widely used. For example, in the last four months, cases of Type I diabetes

resulting from PD-1 blockade have been reported and attributed to different sponsors' agents, despite not being reported previously. Some uncommon AEs can be difficult to diagnose, either because they present with symptoms that are initially subtle, or because they constitute a diagnosis of exclusion, particularly in the case of neurologic irAEs.

**Which are your best advices to clinicians for identifying and managing the most frequent irAEs ?**

a) Have a high index of suspicion that any reported symptom (even if mild) in a patient treated with checkpoint blockade, is autoimmune.



b) Treat early and aggressively with steroids. Rule out infection then treat. Unless it is in the patient's best interest, do not delay steroids for the sake of a tissue diagnosis if a patient is acutely ill. To not be afraid of losing anti-tumor response and withhold steroids on that basis.

c) Once a patient has been treated with checkpoint blockade, even if they did not benefit from the drug(s), they are at risk of autoimmunity forever, particularly (I believe) endocrinopathies.

**Which are your best advices to clinicians for identifying and managing atypical irAEs ?**

a) As in 3a, having autoimmunity on the differential is the critical step to identifying atypical irAEs. Once infection has been ruled out, don't be afraid to try high dose steroids—if the condition is autoimmune, most times it will improve if treated early.

b) Don't be afraid to cold call a clinician whose work you've read in order to get advice. At our center we frequently get such emails or calls and are happy to help.

**Patients with a past history of autoimmune and inflammatory conditions are often excluded from immunotherapy clinical trials because they are assumed to be at high risk of adverse immune effects. Do you believe that such exclusions are appropriate or is there room for flexibility ?**

I think we need more evidence on this topic before we know in what settings we can treat safely, particularly in the case of autoimmune conditions that affect the gut or are controlled with DMARDs. I hope future studies are conducted and designed to specifically address this question.

**The hunt for biomarkers capable of predicting irAEs has held few if any candidates. Do you think that this landscape will change quite rapidly ?**

I do not anticipate that this will change rapidly. We do not even know whether irAEs are related to germline polymorphisms, the tumor, the microbiome, or other causes. That being said, with early and aggressive steroid treatment, as a field we are getting better and hopefully we will come to a time when we feel as at ease with these drugs as with, for example, cytotoxics that cause far more severe AEs but ones that we are familiar with and confident in managing.

