



**Oedeme maculaire uvéitique secondaire à
l'immunothérapie anti-cancéreuse :
évolution à long terme et prise en charge.**

Christine Fardeau¹, Mehdi Bencheqroun¹, Arielle Levy¹, Sophie Bonnin^{1,2}, Marie-Adélaïde Ferchaud¹,
Leila Fardeau³, Florence Coscas⁴, Bahram Bodaghi¹, Bénédicte Lebrun-Vignes⁵.

¹ Département d'Ophtalmologie, Centre de Référence constitutif pour maladies rares, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris-Sorbonne Université, Paris.

² Département d'Ophtalmologie, Fondation Rothschild, Université Paris VII

³ Institut de Démographie, Université Paris 1 - Panthéon Sorbonne.

⁴ Centre Ophtalmologique de l'Odéon, Paris, Agora Académie.

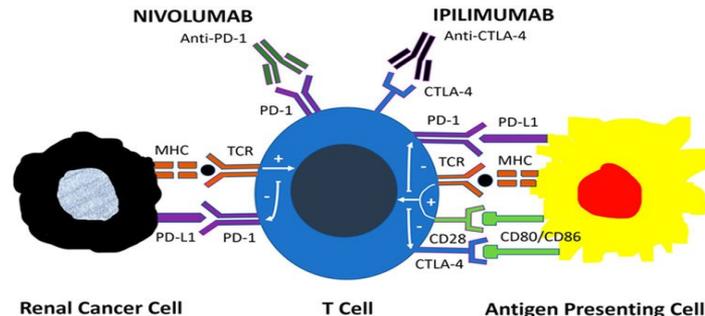
⁵ Department of Pharmacovigilance, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris-Sorbonne Université, Paris

Immunothérapie anti cancéreuse

Le microenvironnement tumoral est le siège d'une tolérance immunitaire par inhibition des TL

Les immunothérapies comprennent entre autres :

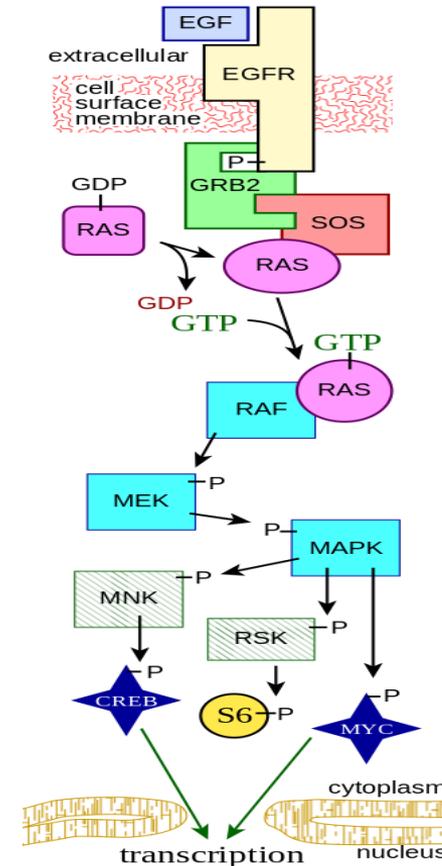
- (1) AntiCorps monoclonaux dirigés contre des Récepteurs tumoraux à la surface cellulaire (ex= rituximab, an anti-CD20)
- (2) immune checkpoint inhibitors (ICIs) inhibiteurs de verrous immunitaires tels les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti-PD-L1 (atezolimab, avelumimab) et anti-CTLA-4 (ipilimumab) : ils bloquent l'interaction entre les T Lymphocytes inhibiteurs et leurs ligands



Cancer ImmunoThérapie comprend aussi :

(3) Petites molécules **kinase inhibiteurs**, en particulier les BRAF inhibiteurs (vemurafenib, dabrafenib) and MEK inhibiteurs (trametinib)

Qui inhibe une voie de signalisation intra-cellulaire



Immune check points inhibitors : résultats encourageants

Temps de survie médian sans progression tumorale

X2 : Advanced Renal-cell carcinoma treated with avelumab (anti PD-L1) + axitinib (ITK) compared to sunitinib (ITK) monotherapy *RJ Motzer et al. N Eng J Med 2019*

X3 : Advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with anti-PD-1 nivolumab/ipilimumab versus anti- BRAF/MEK inhibitors. *JC Moser et al. Cancer Med 2019*

Improved survival in Diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab anti CD20 combined with chemotherapeutic agents *M.A. Phelps Blood 2017*

Nobel Price in Medicine 2018 to James P. Allison, and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.

ICI Effets secondaires = dysimmunitaires



SYSTEMIQUE (20%)

- Peau (pruritus, rash, vitiligo)
- Hépatite, colite
- Pneumonie (sarcoidosis like)
- Thyroïdite



OPHTHALMOLOGIQUE

- Sécheresse OPH(1-25%)
- Conjonctivite (5%)
- Myosite oculaire (<1%)
- **Uveïte (1%)**

JM Michot et al. Eur J Cancer 2016

CD Conrady et al. Grefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018

L Dalvin et al. Retina 2018

K Bitton et al. AJO 2019

Patients et Méthodes :

Etude rétrospective de cas sériés

porteurs de carcinome ou mélanome **métastatiques** traités par **immunothérapie** anti-cancéreuse

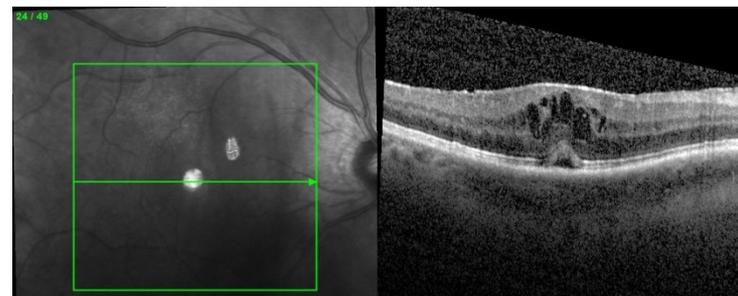
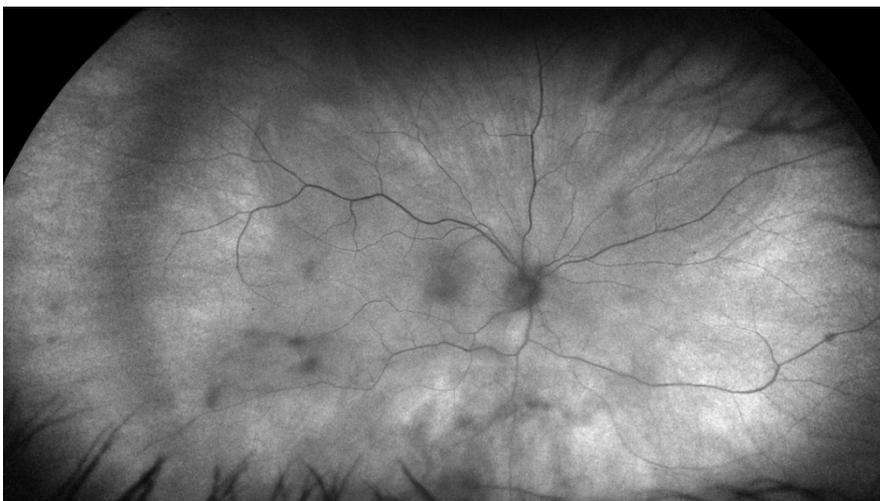
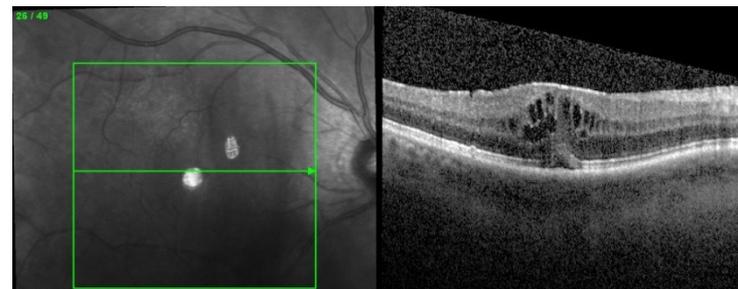
présentant une **uvéite** avec atteinte du segment postérieur ou baisse sévère de l'acuité visuelle.

Les patients ont eu un examen clinique ophtalmologique, une imagerie rétinienne multi-modale, une campimétrie Goldmann, et des prélèvements d'humeur aqueuse ou de vitré pour certains, ainsi qu'un bilan systémique promptement effectué clinique, biologique infectieux, auto-immun, et radiologique.

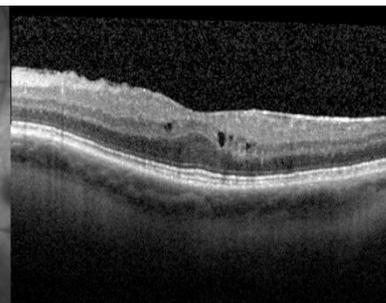
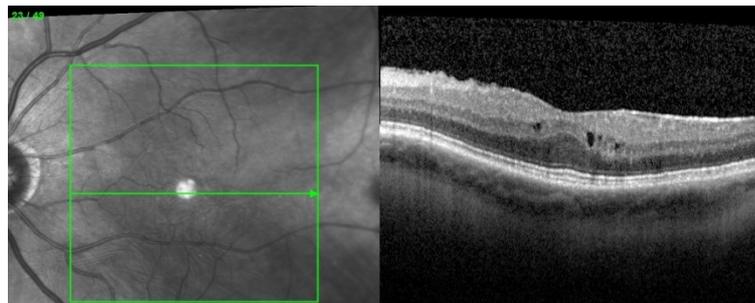
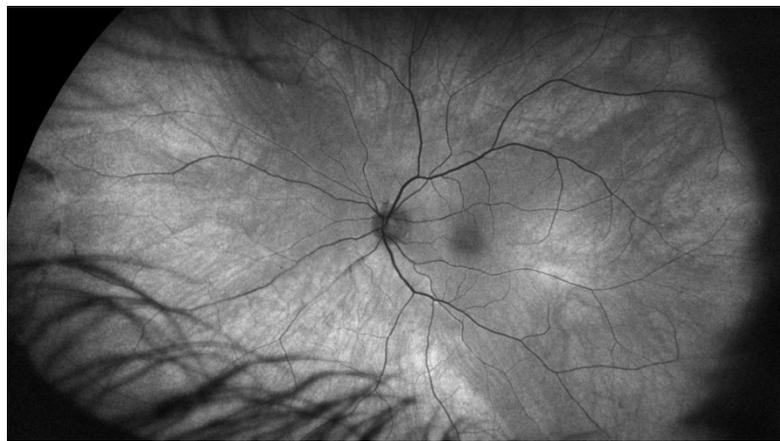
Les **attitudes thérapeutiques** ont fait l'objet de discussions **collégiales** en réunion de concertation pluridisciplinaire.

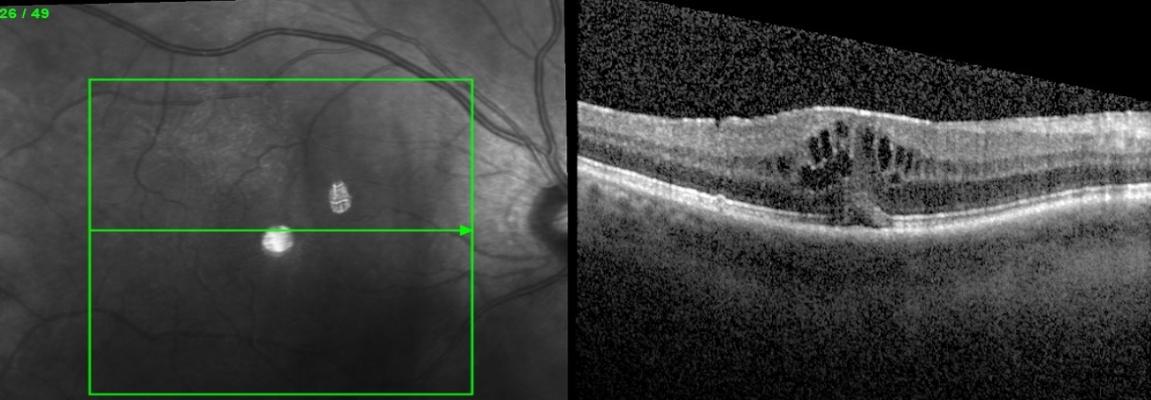
- **Résultats :**
- Huit patients d'âge median 68,5 ans ont été inclus.
- A l'admission l'uvéite était **bilatérale** dans tous les cas
- **antérieure** dans 3 cas dont **un hypopion bilatéral**, **intermédiaire** dans 2 cas, **postérieure** dans 1 cas et **panuvéite avec lésions choroïdiennes** dans 2 cas
- **l'oedème maculaire était présent chez 5 patients**
- Les traitements étaient le rituximab (anti-CD20), nivolumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA-4), vemurafenib and dabrafenib (anti-BRAF), trametinib (anti-MEK), and ibritunib .

- *Christine Fardeau¹, Mehdi Bencheqroun¹, Arielle Levy¹, Sophie Bonnin^{1,2}, Marie-Adélaïde Ferchaud¹, Leila Fardeau³, Florence Coscas⁴, Bahram Bodaghi¹, Bénédicte Lebrun-Vignes⁵. **IMMUNOTHERAPY** 2021*

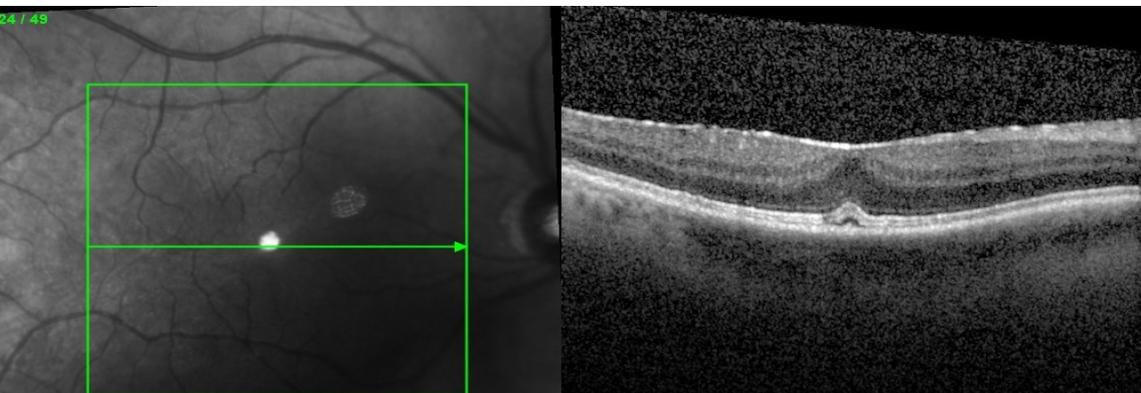


M. 64 Mélanome métastatique, nivolumab puis anti BRAF + anti MEK.

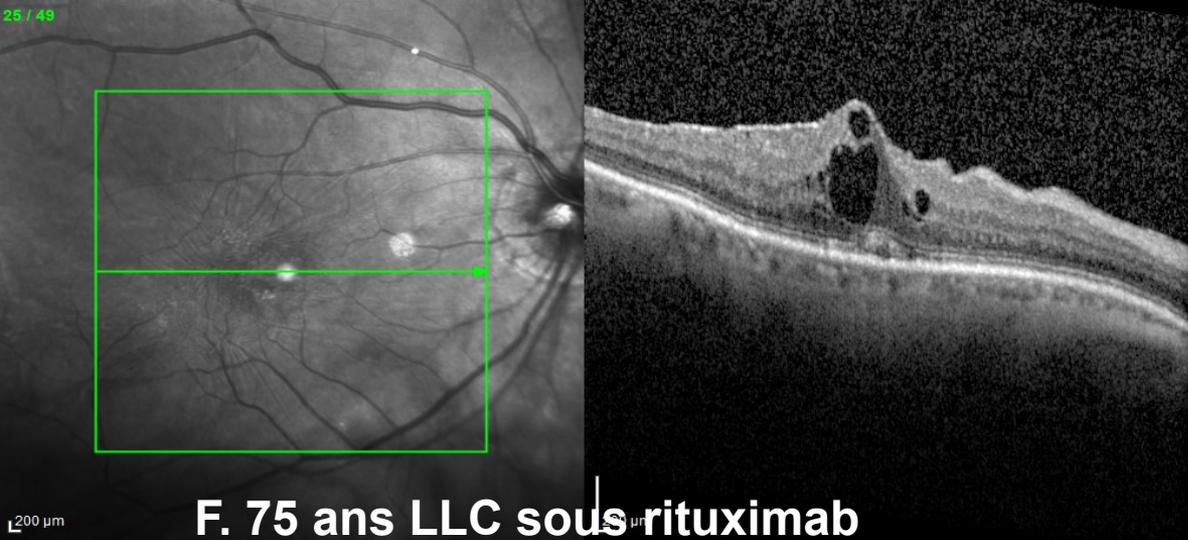




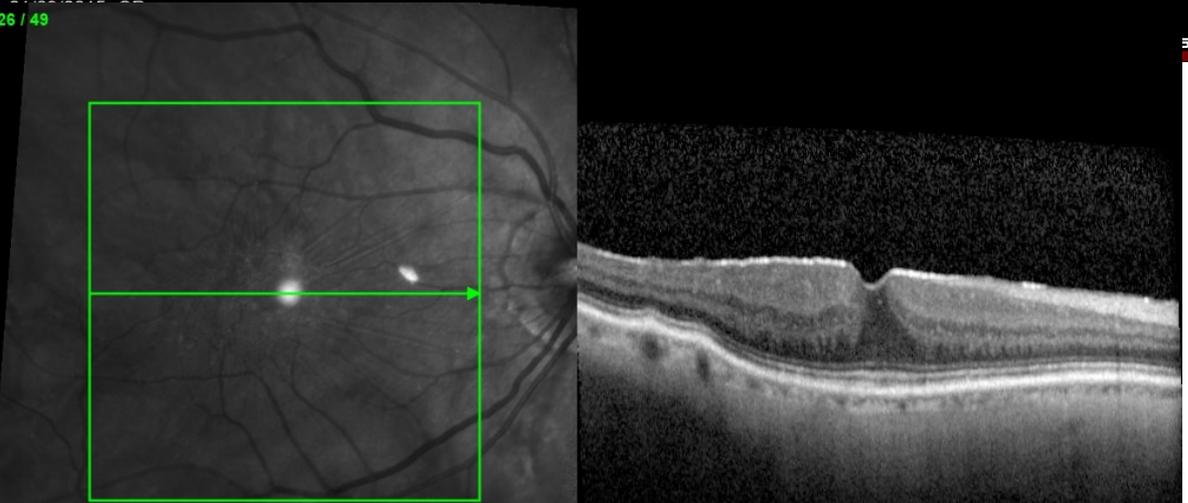
Triamcinolone
40mg
sous-ténonien
Réponse en 2
semaines , qui se
maintient à 12
mois



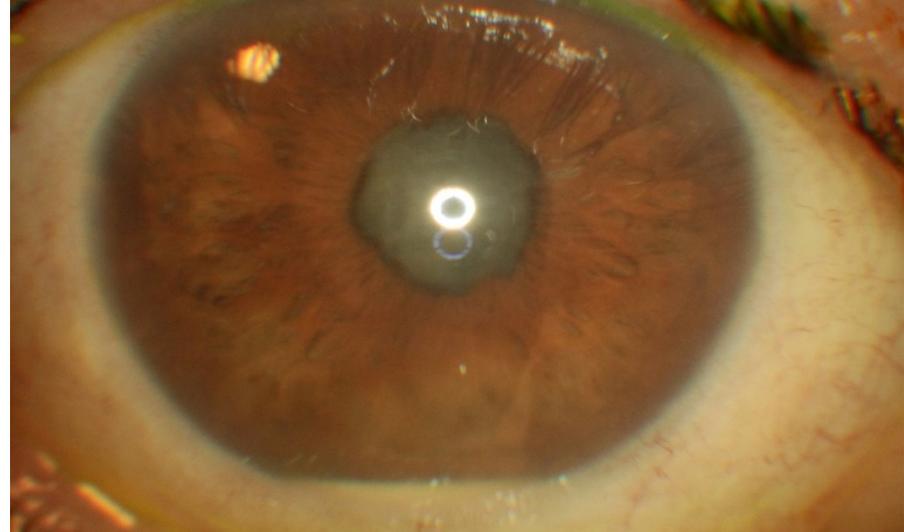
Anti BRAF et anti
MEK poursuivis



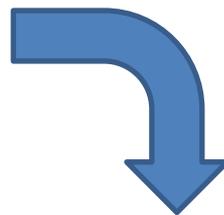
F. 75 ans LLC sous rituximab



Triamcinolone
40mg
sous-ténonnien
Réponse en 2
semaines , qui se
maintient à 18 mois



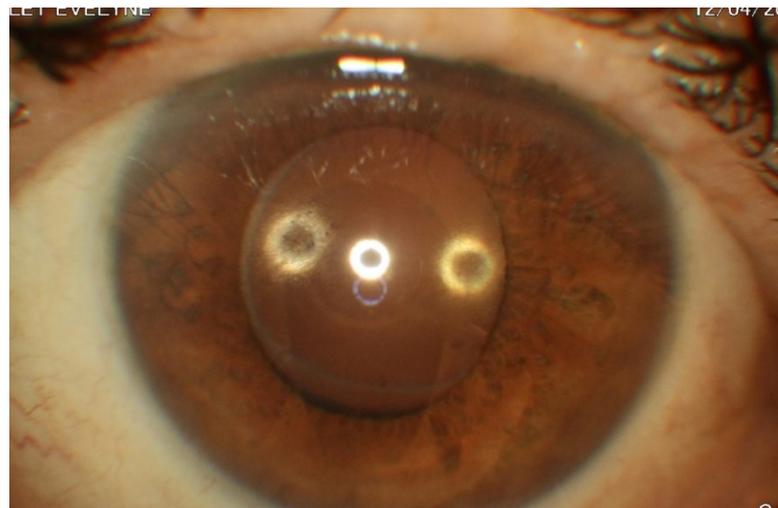
**F. 72 ANS K pulmomaire
métastasé
Nivolumab**



**Dexamethasone
conjunctival
injections and
drops**

**Interruption du Nivolumab
Augmentation de la masse tumorale**

-> Décès à 6 mois



- **Recommandations internationales reposent sur un** score de l'uvéite :
- Score de l'uveite fait selon Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
 - Grade 1 = anterior uveitis with trace cells
 - Grade 2 = anterior uveitis with 1 or 2 + cells (< 25 cellules dans le faisceau de 1mmD)
 - Grade 3 = anterior uveitis with $\geq 3+$ cells (> 25 cellules) or intermediate/post uveitis
 - Grade 4 = vision loss to 20/200 in the affected eye
- **Recommandations = Stopper ICI en cas d'uvéite de grade 3 or 4, et associer plus ou moins une corticothérapie systémique** ???
- *U.S. Department of Health and Human Services, 2019. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE V. 5.0)*
- *Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Onco 2018;36:1714–1768.*
- *Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management Working group. J Immunother Cancer 2017;5:1–28.*
- Cependant , chez nos patients, la poursuite de l'immunothérapie n'a pas empêché une bonne réponse à la corticothérapie locale ou générale.

Corticothérapie systémique ??

- Certaines études ont montré une **diminution de la médiane de survie** sans progression tumorale, et une diminution de la survie globale, lorsque la corticothérapie était utilisée au long cours :
- Par ex = Parmi 640 patients sous anti-PD-(L)1 pour K. pulmonaire métastatique, la prednisone > 10 mg/j a été retrouvée défavorable sur la réponse tumorale
- *Arbour KC, et al. [Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer](#). J Clin Oncol 2018.*

Résumé :

- Injections locales de corticoïdes ont été associées à une réponse favorable à 3 mois, même en cas d'oedème maculaire ou de chute de l'AV < 1/10
- La poursuite concomitante de l'immunothérapie anti Cancéreuse n'a pas nui à la réponse thérapeutique de l'uvéite

- **De première intention :**

- Corticothérapie en injections oculaires
- associée à la poursuite de l'immunothérapie anti-cancéreuse
- apparaît le plus souvent efficace, et participe au maintien de la qualité de vie du patient , sans altérer la réponse attendue sur la masse tumorale.

Conclusion : L'ophtalmologiste a un rôle important pour les patients sous immunothérapie, qui se plaignent de troubles visuels :

- Effectuer un diagnostic positif rapidement, éliminer les causes infectieuses ou tumorales intriquées. Eventuellement intégrer l'uvéite à une sarcoïdose induite par les ICI.
- Expliquer le pronostic favorable de l'uvéite traitée par des injections locales de corticoïdes
- Rassurer le patient et l'oncologue, très inquiets du pronostic visuel
- Prendre en charge rapidement la thérapeutique pour conserver la qualité de vie du patient
- Surveiller le patient pour évaluation de l'effet thérapeutique et des effets secondaires des injections
- Répéter les injections peut être nécessaire
- Reprendre la discussion collégiale en cas d'échec OPH. Intérêt de l'Interféron alpha à faible dose pour son effet puissamment anti-oedémateux et l'absence d'immunosuppression induite.