



**HAL**  
open science

## **Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point**

T. Comont, J. Belliere, V. Sibaud, L. Alric, N. Meyer, J. Mazières, P. Caron, B. Acket, J.-M. Michot, O. Beyne-Rauzy, et al.

### ► To cite this version:

T. Comont, J. Belliere, V. Sibaud, L. Alric, N. Meyer, et al.. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41 (1), pp.37 - 45. 10.1016/j.revmed.2019.09.005 . hal-03489720

**HAL Id: hal-03489720**

**<https://hal.science/hal-03489720v1>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point**

### **Immune related adverse events after immune checkpoints inhibitors in 2019: an update**

T. Comont<sup>a,b,c\*</sup>, J. Belliere<sup>d</sup>, V. Sibaud<sup>e</sup>, L. Alric<sup>f</sup>, N. Meyer<sup>c,e</sup>, J. Mazières<sup>g</sup>, P. Caron<sup>h</sup>, B. Acket<sup>i</sup>, J.-M. Michot<sup>j</sup>, O. Beyne-Rauzy<sup>a,b,c</sup>, O. Lambotte<sup>k,l</sup>.

<sup>a</sup> Service de médecine interne et immunopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, Toulouse, France.

<sup>b</sup> UFR Purpan, Université Toulouse III Paul Sabatier, France.

<sup>c</sup> Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, UMR1037-INSERM, ERL5294 CNRS, France.

<sup>d</sup> Département de néphrologie et transplantation d'organe, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Rangueil, Toulouse, France

<sup>e</sup> Service d'oncodermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, Toulouse, France.

<sup>f</sup> Service de médecine interne et immunologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Rangueil, Toulouse, France.

<sup>g</sup> Service de pneumologie Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Larey, Toulouse, France.

<sup>h</sup> Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Larrey, Toulouse, France

<sup>i</sup> Service de neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet, Toulouse, France

<sup>j</sup> Département des Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France;

<sup>k</sup> Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>l</sup> UMR1184 Université Paris Sud, INSERM, CEA, Immunologie des infections virales et des maladies autoimmunes, F-94276 Le Kremlin Bicêtre, France.

**\*Auteur correspondant**

Thibault Comont, Service de médecine interne et immunopathologie, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopôle, Toulouse, France.

Tel : +33531156266 ;

email : comont.thibault@iuct-oncopole.fr

**Mots clés** : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ; toxicité immunologique, Anti-CTLA-4, Anti-PD-1/PL-1, nivolumab, ipilimumab

**Keywords**: Checkpoint inhibitors, immune related adverse events, Anti-CTLA-4, Anti-PD-1/PL-1, nivolumab, ipilimumab

## **Résumé**

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de nombreux cancers permettant des gains de survie globale jamais atteints auparavant. Leur champ de prescription ne cesse de croître. Malgré leur efficacité, ces traitements sont responsables d'effets indésirables immunologiques touchant l'ensemble des organes et mimant des pathologies auto-immunes et inflammatoires connues. Non seulement ces manifestations peuvent être sévères, menacer le pronostic vital et nécessiter une prise en charge spécialisée rapide mais en plus la chronologie de leur apparition est très variable d'un cas à l'autre et leur symptomatologie initiale est souvent fruste et trompeuse. Elles peuvent également remettre en question la reprise du traitement anti-cancéreux en raison du risque de récurrences. Les molécules les plus connues ciblent CTLA-4, PD-1 ou PD-L1 et les indications de ces traitements se multiplient (nouvelles tumeurs, administration adjuvante aux stades précoces, combinaisons). De plus, de nouvelles molécules sont en développement ciblant d'autres antigènes d'intérêt (LAG-3, TIM-3...). Il faut donc s'attendre à une incidence accrue d'effets indésirables immunologiques et à l'apparition de nouvelles manifestations. Le pleiotropisme des manifestations indésirables associées aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire place l'interniste et son approche médicale transversale au poste de régulation du nécessaire réseau multidisciplinaire organisé autour de ces molécules. Cet article a pour but de faire une mise au point sur les connaissances utiles à la prise en charge des patients exposés à des toxicités immunologiques liées aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

## **Abstract**

Use of checkpoint inhibitors to treat cancer was one of the most important revolution these last years and an increasing number of new types of tumors is currently under investigation with these new treatments. However, immune related adverse events associated with these agents

frequently affect various organs, mimicking auto-immune or inflammatory diseases. Some of these effects can be severe, often requiring hospitalization and specialized treatment (immunosuppression). Most known agents are ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) nivolumab and pembrolizumab (anti-PD-1 antibodies). New molecules are now approved or in development as anti-PD-L1 antibodies, anti-LAG-3 or anti-TIM-3 antibodies, increasing the probability and new description of immune related adverse events. With his experience in auto-immune diseases, the immunologist/internal medicine specialist has an important role in the management of these toxicities. The goal of this review is to focus on the incidence, diagnostic assessment and recommended management of the most relevant immune-related adverse events.

## 1. Introduction

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou inhibiteurs de checkpoint (ICIs) ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de nombreux cancers solides, permettant l'obtention de réponses cliniques significatives dans des néoplasies jusqu'à présent considérées réfractaires et un gain de survie globale jamais obtenu auparavant avec les traitements classiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). Cette avancée majeure a été obtenue non plus en ciblant directement la tumeur, comme avec une chimiothérapie ou une thérapie ciblée, mais son microenvironnement immunitaire [1]. L'action de cette famille d'anticorps monoclonaux est de lever les freins de la réponse immunitaire en bloquant des molécules régulatrices exprimées sur les lymphocytes ou leurs ligands présents sur de nombreuses cellules dans différents tissus. L'utilisation des ICIs permet donc de restaurer l'activité cytotoxique des lymphocytes T (LT), en particulier anti-cancéreux ce qui conduit à un bénéfice franc en termes de survie.

Ce nouveau mode d'action s'est accompagné de nouveaux effets indésirables, de mécanismes immunologiques, les IRAEs (pour immune related adverse events) touchant 30 à 90 % des patients traités selon le protocole et la molécule utilisé [2–4]. Les LT auto-réactifs peuvent être en effet aussi réactivés. Ces manifestations auto-immunes et inflammatoires, non connues jusqu'alors avec les traitements plus classiques, sont polymorphes, avec un tropisme d'organe imprévisible pour un patient donné, quelques fois sévères, de chronologie variable, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient malgré une symptomatologie initiale parfois fruste et banale[5,6]. Les premières recommandations de prise en charge des IRAEs se sont faites par analogie avec les maladies auto-immunes primitives [7,8]. Cependant des travaux récents suggèrent une physiopathologie distincte nécessitant donc un traitement adapté. Initialement évalué dans le mélanome, puis les carcinomes pulmonaires, le champ de prescription des ICIs ne cesse de s'élargir et de nouvelles stratégies sont également évaluées (nouvelles molécules,

combinaison de plusieurs ICIs ou avec d'autres molécules, traitement adjuvant...) [9] laissant présager une augmentation de l'incidence des IRAEs dans les années à venir ainsi que l'apparition de nouvelles manifestations. La compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des IRAEs, leur détection précoce et leur traitement doit aider l'interniste à assurer un rôle d'animateur de la prise en charge des patients exposés à ces toxicités[10].

## **2. Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoint et physiopathologie des toxicités immunologiques**

### 2.1. Mécanismes d'actions

Le système immunitaire joue un rôle important dans la reconnaissance et l'élimination des cellules tumorales. Ces dernières expriment à leur surface des néo-antigènes qui vont être reconnus, permettant l'initiation d'une réponse cellulaire T cytotoxique anti-tumorale. L'activation des LT requière un signal initial (présentation des néo-antigènes par les molécules du CMH I/II portées par les cellules présentatrices d'antigènes, au TCR porté les LT) puis d'un signal de co-stimulation (interaction du CD-28 avec le CD-80, par exemple). L'activation est freinée par l'expression des points de contrôle négatifs (immune checkpoint) dont le rôle physiologique est de réguler négativement la signalisation pour éviter l'emballement non contrôlé de l'activation immunitaire. Les cellules tumorales et/ou le microenvironnement tumoral peuvent utiliser ce mécanisme de régulation négative comme moyen d'échappement à la réponse anti-tumorale. Historiquement, les premiers immune checkpoint étudiés chez la souris ont été le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 ou CD152), ligand compétitif du CD28 et exprimé par les LT activés et le PD-1 (programmed cell death protein-1 CD279) et son ligand principal PD-L1, aussi exprimé par les LT activés, les cellules myéloïdes

et d'autres types cellulaires. D'autres immune checkpoint ont par la suite été décrits (Figure 1A).

Les ICIs sont des anticorps monoclonaux bloquant ces voies de signalisation et permettant de restaurer une activité cytotoxique. L'ipilimumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CTLA-4, a été le premier développé et approuvé par la Food and Drug Administration en mars 2011 dans le traitement du mélanome métastatique [11]. Par la suite ont été approuvés les ICIs ciblant PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) puis son ligand PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab ...) (Tableau 1) [12]. De nouveaux ICIs ciblant d'autres immune checkpoint sont en cours d'évaluation dans différents essais thérapeutiques (ciblant LAG-3, TIM-3..., Figure 1B), utilisés seuls, ou en combinaison (avec un autre ICI ou une autre classe thérapeutique). Certains de ces anticorps sont inhibiteurs mais d'autres sont agonistes, amplifiant la réponse anti-tumorale.

## 2.2. Physiopathologie des toxicités immunologiques

Les premières descriptions d'IRAEs ont conduit à observer des maladies auto-immunes et inflammatoires très proches des maladies primitives conduisant les sociétés savantes oncologiques à rédiger des recommandations se basant sur les algorithmes de prise en charge de ces pathologies (par exemple, traitement des colites inflammatoires induites par les ICI selon les recommandations de prise en charge de la maladie de Crohn). Cependant, plusieurs travaux ont suggéré qu'il s'agirait d'entités bien distinctes, notamment sur le plan histologique et donc potentiellement liées à une autre physiopathologie[6]. Les mécanismes supposés comme étant impliqués dans la survenue des IRAEs sont :

- une activité accrue de l'activité T cytotoxique contre des antigènes présent à la fois à la surface des cellules tumorales et du tissu sain (atteinte myocardique, vitiligo) ;



- l'augmentation du taux d'anticorps préexistants (atteinte thyroïdienne) ou des cytokines pro-inflammatoires (atteinte digestive) ;
- une inflammation induite par une activation excessive du complément secondaire à la liaison entre l'ICI et l'immune checkpoint exprimé par le tissu sain (liaison anti-CTLA-4/CTLA-4 dans l'atteinte hypophysaire). Malgré ces premières informations, les mécanismes physiopathologiques des différents IRAES restent mal connus et continuent à être étudiés, notamment grâce à l'utilisation de modèles murins.

### 2.3. Facteurs prédictifs de toxicité immunologie

L'identification de marqueurs biologiques prédictifs d'IRAES est un des défis actuels. Le principal facteur de risque clinique est la présence d'une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante (*cf infra*). Par ailleurs, l'utilisation en combinaison d'anticorps anti-CTLA4 et anti-PD-1 est un facteur de risque accrue d'IRAE sévère[13–15]. Plusieurs travaux ont suggéré l'existence de biomarqueurs prédictifs de toxicité [16]. Certains d'entre eux sont difficilement interprétables ou utilisables (lymphopénie B, hyperéosinophilie, expansion périphérique du TCR, augmentation préalable du taux d'anticorps anti-IL17). D'autres études soulignent l'importance du microbiote dans la survenue des colites [17]. Le rôle de certains polymorphismes dans différents gènes (comme ceux encodants PD-1/PD-L1 ou CTLA-4) ou dans le système HLA sont également suspectés [18], ainsi que des mutations présentes dans les cellules tumorales. Enfin, l'environnement cytokinique pourrait également être prédictif d'IRAES [19]. Ces différents marqueurs doivent encore être validés pour être utilisés en pratique.

## 3. Principales toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint

### 3.1. Toxicité cutanéomuqueuse

Les toxicités dermatologiques constituent les IRAE les plus fréquents, concernant plus d'un tiers des patients traités [20]. Leur profil est grossièrement similaire quelle que soit la molécule mais elles sont plus fréquentes avec les anticorps anti-CTLA-4 (environ 45-60 % vs 40 % pour les anti-PD-1/L1). Les manifestations dermatologiques sont souvent les premières à apparaître sous ICIs (en moyenne dans les 6 premières semaines), sans effet dose démontré. L'utilisation de ces molécules en combinaison (anti-CTLA-4/PD-1) est associée à des IRAEs cutanés à la fois plus fréquents (plus de 2/3 des patients), plus sévères, plus chroniques et plus précoces.

Un exanthème maculo-papuleux (avec prurit), non spécifique, représente le principal IRAE cutané (15 % et 24 % des cas avec les anti-PD-1 et les anti-CTLA-4, respectivement), rarement sévère (<3 % de lésion de grade 3). Il se développe principalement sur le tronc puis les membres et épargne classiquement la face. La survenue d'une éruption lichénoïde cutanée est également fréquente.

On peut également observer d'autres manifestations immuno-médiées : vitiligo (quasi-exclusivement dans le mélanome et associé à une meilleure survie [21], psoriasis (de novo ou surtout exacerbation, avec possible atteinte articulaire), granulomes sarcoïdiques, pemphigoïde bulleuse (surtout avec les anti-PD-1/L-1, avec positivité des anticorps anti-BP180), dermatomyosite, syndrome de Sjögren, lésions de vascularites nécrotiques[22], maladie de Grover... Enfin, des formes d'emblée graves peuvent exceptionnellement survenir (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell). L'incidence des atteintes de la muqueuse buccale est clairement sous-estimée. Il s'agit avant tout de réactions lichénoïdes et de xérostomie induite.

Les IRAEs de grades 1-2 peuvent être pris en charge par traitement symptomatique (dermocorticoïdes, émoullients et traitement anti prurigineux en privilégiant les antihistaminiques sédatifs). La classification NCI CTCae ne permet toutefois qu'une évaluation

approximative de la toxicité dermatologique et tout patient présentant une manifestation sévère, atypique ou persistante nécessite un avis spécialisé, au mieux avec biopsie cutanée. L'intérêt d'une corticothérapie systémique dans ce contexte reste assez limité et doit être discuté de façon pluridisciplinaire et après un diagnostic dermatologique établi. Des traitements plus spécifiques sont parfois nécessaires, en fonction de la dermatose induite : photothérapie, anti-TNFalpha, apremilast, rétinoïdes...

### 3.2. Toxicité digestive

Les colites liées aux ICI peuvent se manifester par des diarrhées simples, quelques fois glairo-sanglantes pouvant être associées à des douleurs abdominales [23]. On considère la toxicité comme sévère (grade 3) lorsque le patient décrit une diarrhée avec au moins 7 selles par jour et/ou la présence d'une douleur importante, de fièvre ou de signe d'irritation péritonéale. D'autres atteintes du tractus digestif comme des aphtes buccaux, des gastrites ulcérées ou des atteintes de l'intestin grêle ont également été décrites. La survenue de manifestations digestives est plus fréquente sous anti-CTLA-4 (observée chez plus d'un tiers des patients traités) que sous anti-PD-1/L1. Les diarrhées de grade 3-4 surviennent chez 10 % des patients revenant des anticorps anti-CTLA-4 vs moins de 5 % sous anti-PD-1/L1. Il existe un effet dose avec l'ipilimumab non retrouvé avec les autres inhibiteurs. Comme dans les toxicités cutanées, l'utilisation de combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-1 (mélanome) augmente le risque de survenue et de sévérité de la toxicité digestive. Certains travaux soulignent le rôle prédictif de la composition du microbiote dans la survenue des IRAEs digestifs[24].

Lorsque qu'une colite induite par l'immunothérapie est suspectée, la démarche diagnostique consiste tout d'abord à éliminer une pathologie infectieuse (analyse bactériologique et virologique des selles sans oublier l'infection à *Clostridium difficile* et la PCR CMV dans le sang), à confirmer l'origine inflammatoire (calprotectine fécale, réalisation d'endoscopies

hautes et basses avec biopsies systématiques) et d'apprécier la sévérité (scanner abdomino-pelvien). Les constatations endoscopiques et histologiques soulignent certaines caractéristiques communes avec les maladies inflammatoires du tube digestif comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn (érythème muqueux, ulcérations, infiltration lymphocytaire T et neutrophilique, abcès cryptiques, granulome...) [25].

Le traitement des formes peu sévères (grade 1-2) est basé sur une corticothérapie à action intestinale (budénoside) ou une corticothérapie systémique d'intensité modérée (0,5 mg/kg prednisone), alors que les manifestations de grades 3-4 ou celles de grade 2 ne répondant pas au traitement, requièrent une corticothérapie systémique à forte dose (1 mg/kg prednisone et/ou bolus de méthylprednisolone)[23]. En cas résistante précoce à la cortisone, il est recommandé de recourir à un traitement par anticorps anti-TNFalpha. L'infliximab sera utilisé à la posologie de 5-10 mg/kg en une ou deux perfusions selon la réponse. Le vedolizumab (inhibiteur de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) pourrait être une alternative à l'infliximab [26] mais son délai d'action est plus long. Des tentatives de transplantation fécale ont été effectuées[27]. La survenue d'un IRAE digestif sévère impose l'arrêt de l'ICI et doit faire discuter la possibilité de sa reprise ultérieure aux vues du risque de récurrence.

### 3.3. Toxicité hépatique

La survenue d'un IRAE hépatique est rare (5-10 % sous anti-CTLA-4, moins de 5 % sous anti-PD-1, fréquence majorée en cas de combinaison) et doit être suspectée devant l'apparition d'une hépatite cytolytique et/ou cholestatique isolée [28]. Cette toxicité est le plus souvent asymptomatique mais des cas d'hépatite fulminante ont été décrits. Il n'existe une relation effet dose que pour l'ipilimumab. Le délai de survenue habituel est de 6-12 semaines après l'initiation du traitement mais des cas d'hépatites tardives (> un an) sont décrits. On considère

une hépatite comme sévère (grade 3) si le taux d'ASAT/ALAT est supérieur à cinq fois la normale et/ou si le taux de bilirubine totale est supérieur à trois fois la normale.

Le bilan biologique et morphologique permet d'éliminer les hépatites virales, la présence de métastases, une lithiase ou une thrombose des veines sus hépatiques. Il faut également s'assurer de l'absence d'une autre cause médicamenteuse. Les anticorps retrouvés classiquement dans les hépatites auto-immunes sont le plus souvent négatifs. La biopsie hépatique doit être proposée au cas par cas, en particulier en cas de doute sur la cause des anomalies hépatiques. L'histologie met en évidence un infiltrat lymphocytaire T panlobulaire, un infiltrat histiocytaire sinusoïdal, une atteinte des voies biliaires et des lésions des veines centrolobulaires. Une hépatite granulomateuse a également été rapportée. Il semble exister quelques différences histologiques entre les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1. Des cas plus rares de cholangites sclérosantes avec lésions biliaires en cholangio-IRM ont également été décrites. La prise en charge thérapeutique est sensiblement la même que celle de l'hépatite auto-immune, reposant sur la corticothérapie (orale ou intra-veineuse) puis en cas d'inefficacité ou de cortico-dépendance sur l'ajout de MMF (mycophénolate mofetil) ou d'inhibiteurs de mTor. L'ICI doit être arrêté et sa reprise ultérieure discutée de manière collégiale aux vues du risque de récurrence.

#### 3.4. Toxicité endocrinienne

Dans les études évaluant l'efficacité des immunothérapies, les effets secondaires endocriniens sont décrits chez 5-10 % des patients traités par immunothérapie [29,30]. Cependant dans les études plus récentes, les dysthyroïdies peuvent toucher jusqu'à un patient sur deux [31]. Elles sont plus fréquentes avec les anti-PD-1 et la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4. Effet secondaire thyroïdien le plus fréquent, une thyroïdite peut débuter par une phase de thyrotoxicose, souvent asymptomatique, suivie par une hypothyroïdie. La phase de thyrotoxicose peut nécessiter la prescription de bêtabloquant alors qu'une hormonothérapie par

lévothyroxine est souvent nécessaire en phase d'hypothyroïdie. Une maladie de Basedow est rare. La survenue d'une orbitopathie sévère peut nécessiter une corticothérapie mais ce traitement n'a que très rarement sa place dans la prise en charge des dysthyroïdies. L'immunothérapie ne doit pas être arrêtée et la substitution par lévothyroxine devra être poursuivie tout au long du traitement.

Les hypophysites surviennent essentiellement avec l'ipilimumab (4-20 % vs < 1% avec les autres molécules), après un délai moyen de 2-3 mois. La présentation clinique associe une insuffisance anté-hypophysaire plus ou moins complète à un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, altérations du champ visuel). Il est parfois difficile de l'évoquer devant le caractère aspécifique des manifestations (fatigue, nausées, perte de poids, constipation...). Les symptômes les plus fréquents sont à rattacher à l'hypothyroïdie centrale. Il faut être particulièrement vigilant aux signes devant faire évoquer une insuffisance corticotrope aiguë (asthénie, somnolence, troubles digestifs, hypotension...) en présence d'une hyponatrémie. Le diagnostic est confirmé par le bilan hormonal (cortisol, ACTH, T4l, T3l, TSH, gonadotrophines et stéroïdes sexuels). L'IRM peut mettre en évidence un syndrome tumoral hypophysaire le plus souvent transitoire, et son absence n'élimine pas le diagnostic. Un traitement substitutif est envisagé selon l'insuffisance anté-hypophysaire avec toutefois un risque de non réversibilité, notamment pour l'insuffisance corticotrope. En cas de suspicion d'insuffisance corticotrope aiguë, le traitement substitutif doit être débuté en urgence, sans attendre les résultats du bilan hormonal (100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse, intra-musculaire ou sous cutanée, puis instaurer une perfusion continue sur 24 heures de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone). Une corticothérapie n'est justifiée qu'en cas de symptomatologie liée à un syndrome tumoral hypophysaire: troubles visuels, céphalées d'intensité majeure. Elle n'a pas de rôle sur le devenir des déficits hypophysaires. La survenue d'une hypophysite ne contre indique pas la poursuite de l'immunothérapie qui pourra être momentanément suspendue à la phase

aiguë. Il est à noter que quelques cas d'insuffisance surrénalienne aiguë périphérique ont été décrits.

Bien qu'il soit rare (< 1 %, surtout avec les anti-PD-1/L1 ou combinaison), le diagnostic de diabète sucré doit être évoqué devant un syndrome polyuro-polydipsique d'apparition brutale, associé à des signes d'acidocétose (amaigrissement, troubles digestifs) et doit être confirmé en urgence par le bilan biologique. Une fois le diagnostic posé, une insulinothérapie doit être débutée en urgence en coordination avec le diabétologue. La corticothérapie ne doit pas être utilisée dans cette indication. La survenue d'un diabète sucré ne contre indique pas la poursuite de l'immunothérapie qui pourra être momentanément suspendue à la phase aiguë. Le diabète est en général définitif et nécessite une prise en charge adaptée au long cours.

### 3.5. Toxicité rhumatologique

L'incidence des manifestations rhumatismales sous ICI est d'environ 5-10 % [32]. Les rhumatismes inflammatoires comportent des poussées de maladies auto-immunes ou inflammatoires pré-existantes (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique...) mais surtout des polyarthrites séronégatives et des pseudo-polyarthrites rhizoméliques [33,34]. De nombreuses pathologies sont décrites : connectivites (lupus érythémateux[35], syndrome de Sjögren...), myosites inflammatoires (cf *infra*), vascularites (gros ou petits vaisseaux), sarcoïdose [36]... La présence d'une myosite impose la recherche d'une myocardite associée. La recherche d'auto-anticorps est généralement négative. La prise en charge thérapeutique est assez similaire aux maladies auto-immunes classiques, avec quelques fois la nécessité de recourir à un immunosuppresseur, en particulier le méthotrexate, utile à visée d'épargne cortisonique (ou de l'hydroxychloroquine [37]). L'ICI est le plus souvent poursuivi après une suspension transitoire[38].

### 3.6. Toxicité pulmonaire

L'incidence globale des pneumopathies interstitielles (PID) sous ICI est de 3 % tout grade confondu (surtout dans le carcinome bronchique non à petites cellules et d'un peu moins de 1 % pour les toxicités sévères) [39,40]. Elle est doublée en cas d'utilisation de combinaison (anti-CTLA-4, anti PD-1/L1) et pourrait être moins importante avec les anti-PD-L1 qu'avec les anti-PD1. Les signes d'appel cliniques associent toux sèche, dyspnée et fins crépitants. Les images scannographiques les plus fréquemment rencontrées sont le verre dépoli et les condensations alvéolaires donnant des tableaux de pneumopathie organisée, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie d'hypersensibilité[41]. La démarche diagnostique consiste dans un premier temps à éliminer une origine infectieuse (*Pneumocystis jirovecii*, virus respiratoires, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* et *Mycoplasma pneumoniae*), cardiaque ou une embolie pulmonaire, à réaliser une imagerie thoracique (scanner sans et avec injection de produit de contraste) puis à effectuer si possible une endoscopie bronchique (avec lavage bronchio-alvéolaire). La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est également recommandée. Alors qu'une simple surveillance peut s'envisager pour les IRAEs de grade 1 asymptomatiques, un recours à une corticothérapie systémique est nécessaire dans les autres cas, la dose pouvant être majorée selon la sévérité (recours à des bolus intraveineux possible). La cortico-résistance est rare mais peut nécessiter un recours à d'autres immunosuppresseurs. Peut également se discuter un traitement antibiotique probabiliste au début de la prise en charge, le temps de récupérer les résultats des analyses microbiologiques, couvrant si possible la pneumocystose (cotrimoxazole). On notera également que des cas de granulome de type sarcoïdose ont été rapportés sous ICI [42]. La survenue d'un IRAE pulmonaire quel que soit le grade doit faire discuter l'arrêt de l'ICI. Le traitement sera suspendu de manière systématique pour les toxicités sévères (symptômes interférant avec la vie quotidienne et/ou oxygène-réquerant) et ne sera en général pas repris par la suite.



### 3.7. Toxicité rénale

La toxicité rénale des ICI a été décrite dès l'utilisation de ces molécules[43,44]. Bien que supposée peu fréquente (2 à 4 % des patients), cette toxicité est probablement sous-diagnostiquée, et vouée à augmenter compte-tenu de l'utilisation croissante des combinaisons (exemple incidence sous ipilimumab seul 1,4 %, nivolumab seul 1,7 %, mais en combinaison 4,9 %) [45]. Même si elle est peu fréquente, la survenue d'une toxicité rénale impacte sur la survie globale et les choix thérapeutiques (qualité de vie). De plus, la prévalence de la maladie rénale chronique chez les patients en oncologie augmente et nécessite une meilleure connaissance du profil de tolérance pour un traitement optimal chez ces patients. Les toxicités rénales regroupent un grand nombre de manifestations, allant de troubles hydro-électrolytiques isolés (hyponatrémie, hypokaliémie, acidose tubulaire,  $\pm$  distale) à une insuffisance rénale aiguë requérant la dialyse (0,6 % cas). La néphrite interstitielle aiguë parfois granulomateuse, est la présentation rénale la plus fréquente (88 % des cas), bien que d'autres profils aient été rapportés (vascularite pauci-immune, glomérulonéphrite extra-membraneuse, à dépôts de C3, IgA, amylose AA, néphrite lupus-like, atteintes secondaires à une rhabdomyolyse, maladie à lésions glomérulaires minimes, micro-angiopathie thrombotique). La néphrite interstitielle aiguë a été rapportée suite à l'utilisation de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab et plus récemment l'atezolizumab. Le délai de survenue est plus tardif avec les anti-PD1 (3-10 mois) qu'avec les anti-CTLA-4 (2-3 mois). Cependant des cas tardifs (au-delà d'un an) ont été rapportés après exposition au nivolumab. Souvent, la toxicité rénale est précédée d'une autre toxicité (endocrinienne, hépatique). La biopsie rénale est discutée en cas de déclin rapide de la fonction rénale, à visée diagnostique pour ne pas méconnaître une néphropathie sous-jacente, mais aussi à visée pronostique pour guider les choix thérapeutiques ultérieurs. Elle met en évidence un infiltrat lymphocytaire T [46]. Quelle que soit l'atteinte histologique, la prise en charge repose

sur l'arrêt de l'ICI et la prescription de corticostéroïdes. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons, par ailleurs pourvoyeurs de néphrite interstitielle aiguë, n'est pas recommandée. Si nécessaire, la reprise d'une immunothérapie impose une surveillance étroite de la fonction rénale.

### 3.8. Toxicité neurologique

Les toxicités neurologiques sont rares (<5 % des patients) mais sont potentiellement graves [47]. La myosite est le principal IRAE neurologique décrit et semble plus fréquente avec les anti-PD1/L1 qu'avec les anti-CTLA-4. La présentation peut être modérée et se résumer à des myalgies comme elle peut être plus sévère avec un déficit musculaire des ceintures, une atteinte axiale et/ou oculomotrice. Elle peut se compliquer d'une atteinte diaphragmatique et surtout d'une myocardite. Le diagnostic peut être difficile mais il faut éliminer une myasthénie (5 % d'associations) [48,49] un syndrome paranéoplasique, ou bien une autre cause de myosite. Des formes de myosites pseudo-myasthéniformes ont été décrites avec des atteintes oculo-motrices exclusives. La biopsie musculaire est indispensable et permet d'aider au diagnostic puisque l'atteinte histologique semble assez spécifique associant des modifications nécrotiques et inflammatoires. Les symptômes apparaissent précocement (dans les 2 mois après l'initiation) et progressent rapidement. Il est décrit la possibilité d'une atteinte bulbaire et une myocardite chez 35% des patients. Les CPK sont généralement élevées (>1000UI/L) et l'EMG montre une atteinte myogène. L'évolution est généralement favorable après arrêt de l'immunothérapie et instauration d'une corticothérapie. Des évolutions fatales ont été décrites chez des patients présentant une myocardite ou une atteinte diaphragmatique et une de ces atteintes peut nécessiter un traitement plus intensif (bolus de cortisone, immunoglobulines intra-veineuse, échanges plasmatiques, cyclophosphamide...) [50].

L'apparition d'une myasthénie induite par l'ICI a également été décrite, surtout sous anti-PD1. Le délai de survenue est très précoce (2 injections) et l'évolution peut être rapidement sévère (50 % de patients en support ventilatoire après une crise (7 fois plus que dans la myasthénie idiopathique). Le titre d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine est généralement faible. La réponse aux traitements immunosuppresseurs est bonne mais en général partielle [51].

Les toxicités neurologiques périphériques sont également rapportées avec des présentations très variables : polyradiculonévrites de type Guillain Barré, polyneuropathies sensitivomotrices, méningoradiculites, neuropathie des petites fibres, paralysies faciales périphériques. L'analyse du LCR peut objectiver une dissociation albuminocytologique ou une méningite lymphocytaire et l'EMG montre une atteinte démyélinisante. Le traitement repose la encore sur la corticothérapie (pouvant être associée aux immunoglobulines et/ou échanges plasmatiques).

Il est également rapporté une toxicité sur le système nerveux central avec notamment des atteintes encéphaliques. La recherche d'anticorps anti-neuronaux est indispensable même si elle n'est que rarement positive. La discussion avec des encéphalites paranéoplasiques rend la gestion de ces observations particulièrement complexe.

### 3.9. Toxicité cardiaque

La myocardite est le principal IRAE cardiaque décrit sous ICI. Son incidence est rare (<1 %, survenant surtout sous bithérapie) mais elle peut être fatale et doit donc être dépistée et prise en charge précocement[52]. Le délai de survenue est précoce (moins d'un mois après l'initiation du traitement). Le pronostic est sombre puisqu'il est rapporté un taux de décès de 50 %. Les manifestations sont variables, certains patients étant asymptomatiques, d'autres présentant des signes d'insuffisance cardiaque et/ou d'arythmie (auriculaire ou ventriculaire). Les marqueurs de nécrose myocardique (troponine, CK-MB) sont constamment élevés et l'IRM cardiaque permet de confirmer le diagnostic en permettant la visualisation de l'inflammation

myocardique, permettant ainsi d'éviter la plupart du temps le recours à la biopsie myocardique. Le recours à la biopsie myocardique doit rester exceptionnel, l'histologie montrant un infiltrat lymphocytaire touchant le myocarde, le système de conduction et les fibres musculaires squelettiques. Par ailleurs, parmi les patients avec myocardite, 25 % avaient une myosite associée et 10 % une myasthénie. La prise en charge thérapeutique consiste à un arrêt systématique de l'ICI et ce quel que soit le grade de la myocardite. La présence de symptômes, de signes ECG ou échocardiographiques ou la présence d'une sémiologie aiguë d'inflammation à l'IRM doivent faire considérer le recours à une corticothérapie systémique. La mauvaise évolution l'instabilité clinique pourront faire discuter le recours à un autre immunosuppresseur en plus des mesures réanimatoires habituelles. Les autres manifestations cardio-vasculaires décrites sous ICI sont les atteintes péricardiques et les vascularites (petits, moyens et gros vaisseaux), plus rares [53–55].

### 3.10. Toxicité hématologique

Les IRAE hématologiques sont rare (0,5 %) mais souvent sévères (>80 % de grade 3-4), représentés principalement par les neutropénies, les anémies hémolytiques auto-immunes et les thrombopénies immunologiques. Quelques cas de syndromes d'activation macrophagiques sont décrits [56]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique est similaire à celle des cytopénies auto-immunes classiques. L'immunothérapie doit être suspendue au moins temporairement et sa reprise discutée de manière collégiale[57].

### 3.11. Toxicité oculaire

La toxicité ophtalmologique est rare (prévalence inférieure à 1 %). Les atteintes sont principalement des conjonctivites, uvéites (antérieures et/ou postérieures), sclérites et

épiscylérites. Ces atteintes peuvent nécessiter un arrêt de l'ICI qui peut être définitif. Le traitement repose sur la corticothérapie, local ou systémique[58].

#### **4. Risque lié à l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint chez des patients ayant une maladie auto-immune ou une pathologie thymique.**

Le médecin interniste peut également être sollicité avant l'initiation d'un ICI chez un patient à l'antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire, afin d'évaluer le risque de poussée sous ICI. Les premiers essais thérapeutiques excluaient ces patients et les données sont donc plus récentes. Plusieurs études se sont intéressées au sujet (3 principales études résumées dans le Tableau 2 [59–61]. Il existe à la fois un risque de poussée de la maladie sous-jacente, majoré si la maladie est active en début de traitement par ICI, mais également un risque accru d'IRAE. Ces manifestations peuvent conduire à un arrêt définitif de l'ICI. La présence d'une maladie auto-immune préexistante ne semble cependant pas impacter la survie globale. Il est donc primordial de dépister cliniquement et biologiquement en consultation des signes d'activité et de gravité de la maladie auto-immune sous-jacente avant de valider avec l'oncologue l'initiation d'un ICI. Par ailleurs, un antécédent de thymome ou de carcinome thymique, même réséqué, expose à un sur-risque d'IRAE, et nécessite une surveillance rapprochée [62–64].

#### **5. Réintroduction d'une immunothérapie après la survenue d'une toxicité immunologique : la question du rechallenge.**

Nous avons vu que les IRAEs sont quelques fois sévères et qu'ils peuvent engager le pronostic vital. Une fois cet événement passé, la prise en charge oncologique repasse au premier plan et il est légitime de se poser la question de la réintroduction d'un ICI par la suite. Les données de

la littérature montre que le taux de récurrence d'un IRAE (similaire ou autre) n'est pas négligeable (40-50 %) mais généralement d'évolution favorable [65–67]. La précocité de survenue de la première toxicité est à ce jour le seul facteur de risque retrouvé dans différents travaux. Il semble qu'un rechallenge par anti-PD-1 suite à un IRAE sous anti-CTLA-4 est moins à risque de récurrence. Il est recommandé en pratique de ne pas reprendre l'ICI en cas de toxicité sévère et/ou de manifestation neurologique centrale et cardiaque. Cependant, l'évolution oncologique quelques fois défavorable et l'absence d'alternative thérapeutique incite à discuter le risque de récurrence d'un IRAE afin de ne pas faire perdre de chance au patient. L'utilisation d'une corticothérapie, lors de la reprise de l'ICI, afin de diminuer le risque de récurrence n'est à ce jour pas recommandée en l'absence de données robustes sur son efficacité, du fait du risque infectieux potentiel mais aussi devant le caractère non consensuel des données quant au risque de perte d'efficacité de l'ICI [68,69].

## **6. Conclusion**

Le succès de l'immunothérapie anti-cancéreuse ne doit pas sous-estimer le risque d'IRAEs car ceux-ci peuvent être fatals ou empêcher la poursuite du traitement antinéoplasique. Les multiples essais en cours laissent présager une multiplication importante du nombre de prescription d'ICIs et donc la survenue en grand nombre d'IRAEs. Les recherches doivent donc se poursuivre afin de répondre à plusieurs questions : quels sont les facteurs de risques clinico-biologiques permettant de prédire la survenue et la sévérité d'un IRAE chez un patient donné ? Quel sont les traitements les plus adaptés pour chaque type d'IRAE ? Quels éléments objectifs vont permettre d'évaluer le risque de rechallenge et comment limiter le risque de récurrence de l'IRAE ? Par ailleurs, une meilleure compréhension de la physiopathologie va permettre d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment pour les IRAEs réfractaires (biothérapies). L'interniste doit prendre une place centrale que ce soit dans la prise en charge

de certains IRAEs (rhumatismaux, digestifs, hématologiques...) mais également dans la coordination des réseaux de soins. Dans tous les cas, une prise en charge multidisciplinaire spécialisée personnalisée est nécessaire.

## Références

- [1] Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer* 2011;11:805–12.
- [2] Wang Q, Xu R. Immunotherapy-related adverse events (irAEs): extraction from FDA drug labels and comparative analysis. *JAMIA Open* 2019;2:173–8.
- [3] De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017;5:312–8.
- [4] Delaunay M, Caron P, Sibaud V, Godillot C, Collot S, Milia J, et al. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev Mal Respir* 2018;35:1028–38.
- [5] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139–48.
- [6] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–68.
- [7] Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv264–6.
- [8] 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;36:1714–68.
- [9] Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer* 2017;81:116–29.
- [10] Kostine M, Chiche L, Lazaro E, Halfon P, Charpin C, Arniaud D, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Med Interne* 2017;38:513–25.
- [11] Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- [12] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
- [13] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–56.
- [14] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883–95.
- [15] Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:473–86.
- [16] Patil PD, Burotto M, Velcheti V. Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:297–305.



- [17] Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;7:10391. doi:10.1038/ncomms10391.
- [18] Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, Fässler M, Diem S, Cozzio A, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;107:8–14.
- [19] Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25:1557–63.
- [20] Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:345–61.
- [21] Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:773–81.
- [22] Comont T, Sibaud V, Mourey L, Cougoul P, Beyne-Rauzy O. Immune checkpoint inhibitor-related acral vasculitis. *J Immunother Cancer* 2018;6:120.
- [23] Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018;67:2056–67.
- [24] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:1368–79.
- [25] Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J Crohns Colitis* 2017;11:1238–46.

- [26] Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer* 2018;6:142.
- [27] Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018;24:1804–8.
- [28] De Martin E, Michot J-M, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181–90.
- [29] Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019;40:17–65.
- [30] Castinetti F, Borson-Chazot F. Endocrinopathies induites par l’immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société française d’endocrinologie. *Bull Cancer* 2019;106:492–6.
- [31] Campredon P, Mouly C, Lusque A, Bigay-Game L, Bousquet E, Mazières J, et al. Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients. *Presse Med* 2019;48:e199–207.
- [32] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:393–8.
- [33] Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:569–79.

- [34] Le Burel S, Champiat S, Routier E, Aspeslagh S, Albiges L, Szwebel T-A, et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis* 2018;77:468–70.
- [35] Michot J-M, Fusellier M, Champiat S, Velter C, Baldini C, Voisin A-L, et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death- (ligand) 1. *Ann Rheum Dis* 2019;78:e67.
- [36] Yatim N, Mateus C, Charles P. Sarcoidosis post-anti-PD-1 therapy, mimicking relapse of metastatic melanoma in a patient undergoing complete remission. *Rev Med Interne* 2018;39:130–3.
- [37] Roberts J, Smylie M, Walker J, Basappa NS, Chu Q, Kolinsky M, et al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38:1513–9.
- [38] Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018;17:284–9.
- [39] Su Q, Zhu EC, Wu JB, Li T, Hou YL, Wang DY, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2019;10:108.
- [40] Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;125:150–6.
- [41] Delaunay M, Cadranet 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;50.

- [42] Faviez G, Bousquet E, Rabeau A, Rouquette I, Collot S, Goumarre C, et al. Granulomatose sarcoïdique survenant sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. *Rev Mal Respir* 2018;35:963–7.
- [43] Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:571–88.
- [44] Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12:81–8.
- [45] Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45:160–9.
- [46] Belliere J, Meyer N, Mazieres J, Ollier S, Boulinguez S, Delas A, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2016;115:1457–61.
- [47] Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73:1–8.
- [48] Moreira A, Loquai C, Pföhler C, Kähler KC, Knauss S, Heppt MV, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;106:12–23.
- [49] Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:535–48.
- [50] Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659–68.
- [51] Perrinjaquet C, Desbaillets N, Hottinger AF. Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Curr Opin Neurol* 2019;32:500–10.

- [52] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854–68.
- [53] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–89.
- [54] Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:3.
- [55] Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085–7.
- [56] Michot JM, Pruvost R, Mateus C, Champiat S, Voisin A-L, Marabelle A, et al. Fever reaction and haemophagocytic syndrome induced by immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol* 2018;29:518–20.
- [57] Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019;6:e48–57.
- [58] Bitton K, Michot J-M, Barreau E, Lambotte O, Haigh O, Marabelle A, et al. Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy. *Am J Ophthalmol* 2019;202:109–17.
- [59] Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368–76.

- [60] Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol* 2018;36:1905–12.
- [61] Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 2018;91:21–9.
- [62] Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi Y-L, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2162–70.
- [63] Lara MS, Afify A, Ellis MP, Phan CT, Richman DP, Riess JW. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis in a Patient with Advanced NSCLC and Remote History of Thymoma. *Clin Lung Cancer* 2019;20:e489–91.
- [64] Lippner EA, Lewis DB, Robinson WH, Katsumoto TR. Paraneoplastic and Therapy-Related Immune Complications in Thymic Malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:62.
- [65] Tedbirt B, De Pontville M, Branger P, Picard C, Baroudjian B, Lebbé C, et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer* 2019;113:72–4.
- [66] Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2018;6:1093–9.
- [67] Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018;29:250–5.

- [68] Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785–92.
- [69] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193–8.

**Conflit d'intérêt : aucun**

## **Tableau et Figures**

### **Tableau 1**



Cible	Molécule	Indication
CTLA-4	Ipilimumab	<b>Mélanome</b> avancé (non résecable ou métastatique), monothérapie ou en association avec le nivolumab <b>Carcinome à Cellules Rénales</b> avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, association avec le nivolumab en première ligne
PD-1	Nivolumab	<b>Mélanome</b> . monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). . traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète <b>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</b> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (monothérapie). <b>Carcinome à Cellules Rénales</b> . monothérapie : stade avancé après un traitement antérieur . association à l'ipilimumab: première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable <b>Lymphome de Hodgkin classique</b> en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin (monothérapie) <b>Cancer épidermoïde de la tête et du cou</b> en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (monothérapie) <b>Carcinome urothélial</b> localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (monothérapie).
	Pembrolizumab	<b>Mélanome</b> avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie <b>Cancer bronchique non à petites cellules</b> . <i>première ligne</i> : métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale $\geq 50\%$ , sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (monothérapie); en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine si métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. . $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne: localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 51\%$ , et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée (monothérapie) <b>Lymphome de Hodgkin classique</b> en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par Brentuximab (monothérapie) <b>Carcinome urothélial</b> localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine; ou inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné $\geq 10$ (monothérapie)
	Cemiplimab	<b>Carcinome épidermoïde cutané</b> métastatique ou localement avancé chez des patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative
PD-L1	Atezolizumab	<b>Carcinome urothélial</b> localement avancé ou métastatique (monothérapie) après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (monothérapie) <b>Cancer bronchique non à petites cellules</b> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant (monothérapie) <b>Cancer bronchique à petites cellules</b> de stade étendu en 1ère ligne chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1 en association au carboplatine et à l'étoposide
	Durvalumab	<b>Cancer du poumon non à petites cellules</b> , stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine (monothérapie) et positif pour PDL1
	Avelumab	<b>Carcinome de Merkel</b> métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (monothérapie)

**Tableau 2**

	<b>Patients</b>	<b>ICI reçu</b>	<b>MAI active au début de l'ICI</b>	<b>Poussée MAI</b>	<b>Autre IRAE</b>
<i>Menzies et al. 2017</i> [59]	52 Mélanomes MAI ou IRAE sous ipilimumab	Pembrolizumab Nivolumab	15 (29%)	20 (38%) Grade 3-4 : 3 (6%) STOP ICI définitif : 2 (4%)	15 (29%) Grade 3 : 5 (10%) STOP ICI définitif : 4 (8%)
<i>Leonardi et al. 2018</i> [60]	56 CBNPC, MAI	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab	10 (18%)	13 (23%) Grade 3-4 : 2 (13%) STOP ICI définitif : 0	21 (38%) 6 (26%) STOP ICI définitif : 8
<i>Danlos et al. 2018</i> [61]	45 mélanome, CBNPC, Autres, MAI	Pembrolizumab Nivolumab Avelumab	30 (56,6%)	Non connu	20 (44,4%) Grade 3-4 : 10 STOP ICI définitif : 5 (11,1%)

**Légendes**

**Tableau 1.** Autorisation de mise sur le marché et Autorisation temporaire d'utilisation des inhibiteurs de checkpoint (septembre 2019)

**Tableau 2.** Études décrivant les effets immunologiques des inhibiteurs de checkpoint chez des patients porteurs de maladies auto-immunes

ICI : inhibiteur de checkpoint ; IRAE : effet indésirable immunologique MAI : maladie auto-immune

**F****Figure 1. Mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoint**

A : Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires

B : Développement de molécules ciblant les récepteurs de co-stimulation positifs ( anticorps agonistes) ou négatifs (anticorps bloquants)

## Cellule tumorale

## Lymphocyte T



