



**HAL**  
open science

## Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologique : données de la réunion de concertation pluridisciplinaire “ ToxImmun ” en Occitanie Est

V. Rivet, X. Quantin, J.L. Faillie, C. Lesage, L. Meunier, S. Faure, D. Hillaire-Buys, C. Lesouder, S. Fabre, E. Assenat, et al.

### ► To cite this version:

V. Rivet, X. Quantin, J.L. Faillie, C. Lesage, L. Meunier, et al.. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologique : données de la réunion de concertation pluridisciplinaire “ ToxImmun ” en Occitanie Est. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42 (5), pp.310-319. 10.1016/j.revmed.2021.01.002 . hal-03664797

**HAL Id: hal-03664797**

**<https://hal.science/hal-03664797v1>**

Submitted on 24 May 2023

**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

# **Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologique : données de la réunion de concertation pluridisciplinaire « ToxImmun » en Occitanie Est**

*Management of immune-related toxicities associated with immune checkpoints inhibitors: data from the multidisciplinary meeting « ToxImmun » in Eastern Occitania.*

RIVET. V<sup>1,2</sup>, QUANTIN. X<sup>2,3</sup>, FAILLIE. JL<sup>2,4</sup>, LESAGE. C<sup>5</sup>, MEUNIER. L<sup>2,6</sup>, FAURE. S<sup>6</sup>, HILLAIRE-BUYS. D<sup>2,4</sup>, LESOUDER. C<sup>4</sup>, FABRE. S<sup>7</sup>, ASSENAT. E<sup>2,8</sup>, RULLIER. P<sup>1</sup>, GUILPAIN. P<sup>1,2,9</sup>, MARIA. ATJ<sup>1,2,9</sup>

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne : Maladies Multi-organiques de l'Adulte, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

<sup>2</sup> Université de Montpellier, Faculté de Médecine

<sup>3</sup> Service d'Oncologie médicale – Oncologie thoracique, Institut du Cancer de Montpellier, Val d'Aurelle, Montpellier

<sup>4</sup> Département de pharmacologie médicale et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, Hôpital Lapeyronie, CHRU Montpellier

<sup>5</sup> Service de Dermatologie clinique, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

<sup>6</sup> Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

<sup>7</sup> Service de Médecine Interne, Clinique Beau-Soleil, Montpellier

<sup>8</sup> Service d'Oncologie médicale, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

<sup>9</sup> IRMB Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy, Inserm U1183, Hôpital Saint Eloi, Montpellier

## **Auteur correspondant :**

Dr Alexandre MARIA, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine and Clinical Immunology – St Eloi Hospital

Unit 'Internal Medicine: Multi-Organic Diseases'

Saint Eloi Hospital- Montpellier-1 University

80 avenue Augustin Fliche

34295 Montpellier Cedex 5, France

+33 4.67.33.73.32

*a-maria@chu-montpellier.fr*

## Résumé

---

La diversité et la complexité des toxicités immunes des inhibiteurs de checkpoint immunologique imposent une approche multidisciplinaire pour leur prise en charge. Nous rapportons l'expérience de la réunion de concertation pluridisciplinaire « Toxicités et Immuno-oncologie » (« ToxImmun ») récemment mise en place en Occitanie-Est, et décrivons 114 dossiers présentés entre le 17 décembre 2018 et le 20 janvier 2020, concernant une majorité de cancers pulmonaires. Le principal motif de recours était la confirmation et la prise en charge d'un effet indésirable immuno-induit suivi de la discussion d'une réintroduction (re-challenge) et enfin de celle de l'introduction de l'immunothérapie en cas d'antécédent de pathologie dysimmune. Les colites, les hépatites et les myocardites étaient les effets indésirables immuno-induits tous grade et de grade  $\geq 3$  les plus fréquents. Le syndrome sec, avec ou sans critères pour un syndrome de Gougerot-Sjögren, était fréquent (26% des cas) et semblait associé à la survenue d'une toxicité sévère et d'une multi-toxicité. Le délai moyen de survenue était de 3,8 mois. Ce délai était plus court en cas de combinaison d'immunothérapie et en cas de traitement par un anti-PDL-1. Une majorité des situations examinées provenait d'une prise en charge initiale par un interniste, confirmant le rôle précoce et central de cette spécialité dans la gestion de l'immunotoxicité. La généralisation des RCP régionales, coordonnées par internistes et oncologues médicaux pourrait permettre d'optimiser cette prise en charge aux bénéfices des patients.

**Mots clés :** Inhibiteur de checkpoint immunologique; effets indésirables immuno-induits; réunion de concertation pluridisciplinaire; syndrome de Gougerot-Sjögren; Cancérologie; pharmacovigilance.

## Abstract

---

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can cause numerous and complex immune-related adverse events whose management need a multidisciplinary approach. Herein, we investigated 114 requests, mostly concerning patients suffering from lung cancer, that were submitted to the « ToxImmun » multidisciplinary meeting in Eastern Occitania between December the 17<sup>th</sup> 2018 and January the 20<sup>th</sup> 2020. The leading reasons for the request concerned the putative causal link between immunotherapy and immune-toxicity and its management, followed by possible retreatment after temporary withdrawn because of adverse event and finally the possibility to initiate ICIs in patients with pre-existing autoimmunity. Colitis, hepatitis and myocarditis were the most frequent immune-related adverse events (IRAEs), both all grade and grade 3-4. Sicca syndrome (with or without Sjogren criteria) was also frequent (26% of cases) and seems to be associated with severe toxicity and multi-toxicity. The mean time to first IRAE was 3,8 months, a time

---

shortened with the use of anti-PD-L1 agents or ICI combination. A majority of requests came from initial evaluation by the internist confirming the early and main role of this specialty in the management of immunotoxicity. Expansion of this regional multidisciplinary meeting, coordinated by internists and medical oncologists, could improve management of immune-related adverse events for the patients' benefits.

**Keywords:** Immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse event; multidisciplinary meeting; Sjogren syndrome; oncology; pharmacovigilance

## 1. Introduction

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou inhibiteurs de checkpoint immunologique (ICIs) font désormais partie de l'arsenal thérapeutique oncologique avec une efficacité incontestable décrite initialement dans la prise en charge des mélanomes (1) et des cancers bronchiques non à petites cellules (2) puis secondairement pour de nombreuses tumeurs urologiques (3), ORL (4), gynécologiques (5), digestives (6) et hématologiques (7). Cette famille d'anticorps monoclonaux, en ciblant le CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4*), le PD-1 (*programmed cell death protein-1*) ou son ligand PD-L1, agissent à la fois sur les cellules tumorales et leur environnement et permettent de lever le frein de la réponse immunitaire innée et adaptative (8). Les ICIs permettent notamment, par le blocage des molécules régulatrices exprimées à la surface des lymphocytes T (LT), de restaurer une activité cytotoxique anti-tumorale (8). Plus récemment, d'autres mécanismes d'action impliquant les lymphocytes B (LB) ont été décrits (9). La présence de LB au sein de structures lymphoïdes tertiaires dans l'environnement tumoral serait prédictive d'une meilleure réponse au traitement et d'un meilleur pronostic clinique (9) (10).

L'élargissement des indications et du nombre de patients traités par les ICIs ces dernières années s'est toutefois accompagné de la survenue de toxicités inédites dans le domaine de l'oncologie. Des effets indésirables liés à l'immunothérapie (IRAEs, *immune-related adverse events*) sont, en effet, rapportés dans 60-85% des cas sous anti-CTLA-4 (1) (11) et dans 57 à 85% des cas sous anti-PD-1/anti-PD-L1 (1) (11) (12). Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, digestives, endocriniennes et hépatiques (11) (13) (14). Elles surviennent le plus souvent dans les 4 à 12 premières semaines de traitement (11) (13). D'autres IRAEs, plus rares, peuvent concerner le système nerveux ou le myocarde, et sont à l'origine d'une mortalité non négligeable (15) (16). Différents mécanismes sont proposés pour expliquer cette toxicité. Le blocage des molécules régulatrices entraîne une perturbation de l'homéostasie immunologique avec majoration de l'activité de LT cytolytique contre des antigènes partagés par les cellules tumorales et les cellules saines (17). Les ICIs favorisent, par ailleurs, la synthèse d'auto-anticorps présents ou non au début du traitement et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (17). Enfin, une activation excessive du complément envers le CTLA-4 présent sur certains tissus sains, notamment hypophysaires, est également décrite (17). La gestion de cette toxicité passe par une anticipation des patients à risque et une surveillance stricte clinique et biologique durant le traitement permettant une détection précoce des symptômes éventuels (18). Hormis la présence d'un antécédent de maladie auto-immune ou d'un syndrome paranéoplasique (SPN) préexistant et la combinaison d'ICIs, il existe peu de facteurs prédictifs reconnus de survenue d'IRAEs, de sévérité ou de multi-toxicité (11) (13) (14) (19).

La prise en charge thérapeutique fait intervenir différentes spécialités d'organes ainsi que des disciplines transversales, dont la « médecine interne & immunologie clinique » et requiert une organisation en réseau,

où l'interniste peut occuper un rôle central de coordination. En région Occitanie-Est, une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « Toxicités et Immuno-oncologie » (ToxImmun) est en place depuis décembre 2018, coordonnée conjointement par le Département de Médecine Interne de l'Hôpital Saint Eloi et le Département d'Oncologie Médicale de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM), aux côtés du centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Nous rapportons ici les données d'une année d'activité de cette RCP régionale de recours dédiée à la gestion des toxicités immuno-induites.

## **2. Matériels et méthodes**

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de l'ensemble des dossiers présentés en RCP « ToxImmun », ayant lieu tous les 15 jours au CHU de Montpellier entre le 17 décembre 2018 et le 20 janvier 2020. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les caractéristiques des requêtes transmises à la RCP, les caractéristiques des IRAEs confirmés, incluant leur délai d'apparition et leur sévérité, ainsi que les recommandations thérapeutiques et de suivi proposées. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs prédictifs potentiels d'IRAEs sévère et de multi-toxicité. Tous les dossiers présentés lors de la RCP pouvaient être inclus. Plusieurs situations cliniques pouvaient concerner un même patient s'ils étaient inscrits à plusieurs RCP.

Les éléments cliniques et biologiques ont été recueillis via les renseignements directement transmis par le clinicien lors de l'inscription du dossier à la RCP et via le dossier médical informatique du patient. Pour chaque situation présentée, les variables suivantes ont été collectées : âge, sexe, antécédents personnels et familiaux de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires, score de performance status de l'OMS, centre de provenance et motif de présentation du dossier, caractéristiques de la pathologie néoplasique traitée, lignes thérapeutiques antérieures incluant les chimiothérapies et/ou la radiothérapie et/ou les thérapies ciblées, anticorps monoclonal prescrit ainsi que la dose, le protocole utilisé et le nombre total de cures reçues par le patient. L'ensemble des toxicités en lien avec l'immunothérapie a été recueilli dans les dossiers médicaux et, pour chaque IRAE décrit, la date de la première constatation du symptôme, a été relevée. Le délai de survenue était déterminé par le temps entre la première injection d'immunothérapie et la première description de l'effet indésirable. Le grade de chaque toxicité était évalué selon les recommandations européennes de la gestion des immunotoxicités (11). Une toxicité était dite aiguë lorsqu'elle survenait dans les deux premiers mois après l'instauration du traitement et tardive lorsqu'elle survenait après les deux premiers mois. La multi-toxicité était définie par l'apparition d'une toxicité sur au moins deux organes chez un même patient. Nous avons également répertorié les syndromes secs et les toxicités systémiques et/ou connectivites, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), qui n'étaient pas considérées comme des multi-toxicités. Un diagnostic de SGS était porté chez les patients remplissant les critères 2002 (20) ou les critères ACR/EULAR 2016 (21). Les tests diagnostiques du SGS (flux salivaire, test de Shirmer, biopsie

des glandes salivaires) ont été effectués selon les recommandations du groupe Européen du SGS (22). L'hyper-progression était définie, telle que proposée par Champiat *et al*, comme une progression tumorale selon le score RECIST associée à un taux de croissance tumorale multiplié par 2 ou plus (23). Enfin la possibilité de réintroduction (re-challenge) ou, à l'inverse, la contre-indication temporaire ou définitive à la reprise de l'ICIs, les éventuels traitements et/ou examens complémentaires préconisés et l'évolution du patient ont été enregistrés.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques des patients et les critères cliniques ou biologiques d'intérêt. L'ensemble des variables catégorielles ont été retranscrites en nombre et pourcentage, les variables numériques en médiane et écart-type. Les IRAEs ont été stratifiés en 2 groupes : grade 1-2 et grade  $\geq 3$ . Des analyses bivariées ont également été réalisées sur la cohorte de patients ayant présenté au moins 1 IRAE (un patient ne pouvant être présent qu'une seule fois dans la cohorte, n = 61) afin d'identifier des facteurs prédictifs de toxicité sévère (grade  $\geq 3$ ) ou de multi-toxicité, à l'aide de tableaux de contingence et de tests du Chi-2. Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS (version 3.8), avec un risque  $\alpha$  fixé à 5%.

### 3. Résultats

#### 3.1 Caractéristiques et provenance des dossiers

En 1 an, 114 situations, concernant 87 patients, ont été discutées lors de 25 RCP avec une moyenne de 4,6 situations par séance. En moyenne, 8 participants étaient présents : 2 internistes, 1 oncologue thoracique, 2 hépato-gastro-entérologues, 1 onco-dermatologue, 2 membres du centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Aucun dossier n'a été exclu de l'analyse. L'âge moyen était de 66 ans ( $\pm 11$ ) pour un sexe ratio H/F de 3 (**tableau 1**). Un antécédent de pathologies auto-immunes et/ou de SPN, personnel ou familial, était présent pour respectivement 23 (20,2%) et 8 (7%) dossiers. Les cas provenaient de 6 centres différents dont une majorité issue de l'ICM et du CHU (**tableau 2**). Seulement 3 dossiers (2,6%) provenaient de centres hospitaliers périphériques et 5 dossiers d'une clinique privée. Quarante-cinq cas (75%) étaient présentés après un avis, une consultation ou une hospitalisation de médecine interne (**tableau 2**). Dans les autres cas, le dossier provenait directement de l'oncologue, spécialiste d'organe ou membre du CRPV. Le motif de présentation en RCP était la confirmation et la prise en charge d'une toxicité pour 68 dossiers (60%), une discussion de réintroduction pour 31 dossiers (27,2%), une évaluation à but diagnostique pour 20 dossiers (17,5%) ou pré-thérapeutique en cas d'antécédent d'auto-immunité ou de SPN pour 16 dossiers (14,3%). Une majorité des cas concernait un cancer pulmonaire, cutané ou digestif (**figure 1**). Environ un tiers des patients avaient reçu une radiothérapie et plus de la moitié au moins une cure de chimiothérapie au préalable (**tableau 1**). Un seul cas ne concernait pas une pathologie néoplasique (discussion de l'indication de

l'immunothérapie dans un contexte de leuco-encéphalopathie multifocale progressive, LEMP). Vingt-neuf dossiers (25,4%) concernaient un essai thérapeutique. Le nivolumab, le pembrolizumab, le durvalumab, l'ipilimumab et l'atézolizumab étaient prescrits dans respectivement 43,8%, 25,4%, 16,7%, 14% et 4,4% des cas, avec une moyenne de 11 cures reçues par patient ( $\pm 11,9$ ) au total. Une combinaison d'immunothérapie concernait 16 dossiers (14%) (association nivolumab et ipilimumab pour 15 dossiers et association durvalumab et trémélimumab pour un dossier). Une chimiothérapie ou une radiothérapie étaient associées dans respectivement 10 (8,8%) et 11 dossiers (9,6%). Les ICIs étaient prescrit majoritairement en première ou seconde ligne métastatique : respectivement 51 (44,7%) et 33 cas (28,7%). Une réponse à l'immunothérapie, évaluée lors de la survenue de l'IRAEs, était constatée pour 70 situations (61,4%).

### 3.2 Toxicités immunologiques

Une toxicité induite par l'immunothérapie était décrite dans 74 dossiers (65%) dont 46% de grade  $\geq 3$ . Une multi-toxicité était présente dans 31 cas (27,2%) avec une moyenne de 2,1 IRAEs par cas. Les atteintes par organe les plus fréquentes étaient cutanées (28,4%), endocriniennes (24,3%) et musculo-squelettiques (18,9%) (**figure 2A**).

Les toxicités cutanées les plus fréquentes étaient une éruption maculo-papuleuse, des ulcérations buccales et/ou génitales et la survenue d'une pemphigoïde bulleuse (**figure 2B**). Les lésions étaient rarement prurigineuses. Les anticorps anti-BP180 étaient positifs pour 2 des 4 cas de pemphigoïde bulleuse. L'examen histologique était rarement contributif hormis en cas de suspicion de dermatose bulleuse. Dans les autres cas, l'histologie retrouvait des infiltrats inflammatoires divers (neutrophiles, lymphocytaires ou mixtes) intéressant majoritairement le derme.

Parmi les toxicités endocriniennes, on notait une forte proportion de dysthyroïdies périphériques (15%) dont 7 dossiers sous anti-PD-1 ou bithérapie anti-PD-1/-CTLA-4. Les hypothyroïdies étaient fréquemment précédées d'une thyrotoxicose transitoire. Des anticorps anti-TPO (thyroperoxydase) n'étaient positifs que dans 3 des 8 cas d'hypothyroïdie. Les hypophysites concernaient 6 dossiers (8,1%) : 5 sous anti-PD-1 seul, un seul sous l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4.

Les atteintes musculo-squelettiques se partageaient entre des myosites ( $n = 5$  ; 6,8%) et des rhumatismes inflammatoires, dont 3 cas de polyarthrites aiguës séronégatives touchant les petites articulations. Les cas de myosite présentaient un taux élevé de CPK ( $2353 \pm 2484$  UI/l). Aucun cas ne présentait de positivité d'anticorps du DOT myosite. Dans 2 cas sur 5 la myosite était associée à une myocardite.

Un syndrome sec était décrit dans 30 dossiers (26,3%), un SGS chez 8 patients (10,8%), d'âge moyen 68 ans (51-81), dont seulement 2 femmes. Cinq cas étaient survenus sous anti-PD1 et 1 cas sous l'association anti-PD-1/-CTLA-4. Les AAN et les anticorps anti-SSa/SSb étaient positifs pour respectivement 6 (75%) et

3 patients (12,5%). Six des 8 patients (75%) remplissaient les critères diagnostiques du SGS via les données histologiques. Une sialadénite lymphocytaire sans focus score était mise en évidence chez 4 patients.

Les atteintes digestives et hépatiques étaient également fréquentes. On notait 10 cas (13,5%) d'atteinte hépatique dont la présentation biologique était une hépatite cytolytique pour la majorité d'entre elles (8 cas) (**figure 2B**). Des AAN étaient positifs dans 4 des 8 cas sans autre spécificité immunologique. Une hépatite cholestatique concernait seulement 2 dossiers (2,7%). Aucune toxicité ne justifiait de biopsie hépatique. Dans 12 cas une colite aiguë (16,2%) était décrite. Dans 4 des 12 cas, l'examen histologique retrouvait des lésions de « colite aiguë focale ».

Les myocardites étaient les toxicités cardiaques les plus représentées dans notre cohorte (10 cas ; 13,5%). Des anticorps anti-myocarde et anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (RACH) étaient positifs chacun dans 1 cas.

Parmi les causes plus rares, les atteintes neurologiques comportaient notamment 3 cas de polyradiculonévrite aiguë (PRNA) et une myasthénie avec positivité des RACH. Parmi les atteintes pulmonaires, 3 cas de pneumopathies interstitielles (4%) étaient confirmés : 1 cas dont l'imagerie évoquait une bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP), 1 cas de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et 1 cas de granulomatose sarcoïdose-like. Les toxicités hématologiques étaient majoritairement des anémies et thrombopénies auto-immunes. Enfin, l'asthénie et la fièvre n'étaient attribuées à une toxicité immunologique que dans respectivement 6 (8,1%) et 4 dossiers (5,4%). Dans 1 seul dossier, une hyper-progression était confirmée.

Les toxicités de grade  $\geq 3$  les plus fréquentes concernaient les atteintes digestives et hépatiques (respectivement 9,5% et 8,1%), cardiaques (8,1%) et musculo-squelettiques (6,7%) (**figure 2B**). La moitié des atteintes cardiaques, neurologiques et pulmonaires étaient de grade  $\geq 3$ . Un décès était attribué à une toxicité immunologique dans un cas de multi-toxicité associant myosite, myocardite et crise myasthénique.

Le délai moyen de survenue de la toxicité était de 3,8 mois (0,1-21) soit 7 cures (1-47). La toxicité était aiguë dans 54 % des cas. Pour les dossiers comportant une combinaison d'ICIs, le délai d'apparition de l'IRAE était plus court (2,1 mois [0,1-10] ;  $p = 0,14$ ), de même que le délai sous anti-PDL1 versus anti-PD1 (1,9 mois [0,1-7] contre 5 [0,1-21] ;  $p = 0,04$ ). Enfin le délai d'apparition des IRAEs de grade  $\geq 3$  était aussi plus court que celui des grades 1-2 sans être statistiquement significatif (3,6 [0,1-21] contre 4,1 mois [0,1-13] ;  $p = 0,38$ ). Les atteintes hépatiques, hématologiques et pulmonaires présentaient le délai de survenue le plus court (**figure 3**).

Pour 7 dossiers (6%), l'évaluation multidisciplinaire permettait de rétablir le diagnostic et d'infirmier une toxicité de l'immunothérapie : 1 cas de progression de la maladie néoplasique, 3 cas d'hépatite E, 1 cas d'hépatite C, 1 maladie à IgG4 et 1 pneumopathie interstitielle préexistante à l'introduction de l'ICIs.

### 3.3 Évaluation pré-thérapeutique

Parmi les 16 dossiers qui concernaient un avis pré-thérapeutique, 13 patients (81,2%) avaient un antécédent personnel d'auto-immunité ou de SPN (**tableau 3**) Un patient présentait à la fois une neuropathie anti-MAG et une polymyosite paranéoplasique. Un patient avait un antécédent d'hépatite C guérie. Sept patients (43,7%) avaient des anticorps antinucléaires (AAN) positifs lors du bilan pré-thérapeutique : 1 patient des anticorps anti-centromère, 1 des anti-Scl70, 1 des anti-RNP, 1 des anticorps anti-SSa et enfin 1 avec anti-PL7. Une contre-indication à la mise sous immunothérapie était retenue pour seulement 2 dossiers (12,5%) : 1 cas de sclérodémie systémique cutanée limitée et 1 cas de RCUH. Dans 2 cas (12,5%), les patients ont présenté un IRAE après la mise sous ICI : 1 cas avec antécédent de neuropathie anti-MAG et le cas d'antécédent d'hépatite C.

### 3.4 Recommandations de la RCP « ToxImmun »

La RCP était suivie d'une proposition thérapeutique pour 51 dossiers (44,7%). Une corticothérapie systémique était préconisée dans une majorité de dossiers (43,2%). Les échanges plasmatiques, les anti-TNF alpha et les immunosuppresseurs préconisés dans respectivement 9,5%, 9,5% et 8,1% des dossiers étaient prescrits en dehors de l'immunothérapie (**tableau 3**). Les échanges plasmatiques et les IgIV étaient prescrits pour la prise en charge des PRNA, myosites et/ou myocardites avec une efficacité satisfaite hormis pour un cas de chevauchement myosite/myocardite/myasthénie ayant entraîné le décès de la patiente. De même l'efficacité et la tolérance du méthotrexate et des anti-TNF $\alpha$ , respectivement pour des atteintes musculo-squelettiques et digestives, était satisfaisantes. Un seul cas de colite a nécessité une réinjection d'anti-TNF alpha. Une majorité de dossiers (64%) comportaient des propositions d'examens complémentaires. Une contre-indication définitive à l'immunothérapie concernait seulement 10 dossiers : 6 cas de myocardites, 1 cas de colite récidivante, une hépatite cytolytique, un cas de PRNA et un cas d'hyper-progression. Une contre-indication temporaire était préférée pour 26 dossiers (22,8%), pour lesquels une discussion de réintroduction en RCP était réalisée pour 11 d'entre eux. Une réintroduction était finalement réalisée dans 10 cas, sans récurrence d'IRAE à notre connaissance. Pour 3 dossiers (2,6%), seule la combinaison était considérée comme trop à risque pour le patient, autorisant la reprise d'une monothérapie (réintroduction effectuée pour 1 cas).

### 3.5 Facteurs prédictifs de toxicité sévère et de multi-toxicité

En analyse univariée, un cancer pulmonaire ( $p = 0,01$ ) ou cutané ( $p = 0,02$ ), la combinaison d'ICIs ( $p < 0,01$ ), un traitement par ipilimumab ( $p < 0,01$ ) ainsi que la présence d'un syndrome sec ( $p < 0,01$ ) étaient

statistiquement associés à une toxicité sévère (**tableau 4**). Sur le plan biologique, un faible taux d'albuminémie et un taux élevé des NT-proBNP étaient également statistiquement associés à la survenue d'un IRAEs de grade  $\geq 3$  (respectivement  $p = 0,04$  et  $p = 0,01$ ). A l'inverse, aucune association entre la présence d'une hyperéosinophilie ou d'une lymphopénie et une toxicité sévère n'étaient mise en évidence. Une multi-toxicité était statistiquement associée à un cancer cutané ( $p = 0,03$ ) et à la présence à la fois d'un syndrome sec ( $p = 0,03$ ) et d'un SGS ( $p = 0,03$ ) (**tableau 4**). Un traitement par anti-PD1, en comparaison à un traitement par anti-PD-L1, n'était statistiquement associé ni à une augmentation de risque de toxicité de grade  $\geq 3$  ( $p = 0,55$ ), ni à celui de multi-toxicité ( $p = 0,44$ ).

#### 4. Discussion

Plusieurs études cliniques décrivent dorénavant la prévalence et la sévérité des IRAEs sous ICIs. Toutefois des données de « vrai-vie » manquent encore pour préciser la tolérance de ces traitements. Nous rapportons ici les données de plus d'une centaine de dossiers cliniques consécutifs et présentés lors de la RCP « ToxImmun » en Occitanie-Est (via les fiches standardisées communes au réseau régional Onco-occitanie). De manière similaire, Naidoo *et al.*, décrivent pour la première fois une cohorte de 107 patients traités par ICIs et référés à un groupe multidisciplinaire dédié à la gestion des IRAEs (24). Plus récemment, Michot *et al.* publiaient les données issues de la RCP « ImmunoTOX » de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (25). Ces deux études retrouvent des prévalences élevées des atteintes pulmonaires, des colites et des hépatites (24) (25). Dans notre cohorte, les colites, les hépatites et les myocardites sont les IRAEs les plus représentées. A l'inverse d'autres IRAEs, tels que l'asthénie pourtant fréquemment décrite sous anti-PD1/L-1 dans la littérature (12), sont peu fréquemment rapportés en RCP, sélectionnant les cas les plus complexes ou les plus graves. Les atteintes digestives et hépatiques sont aussi nombreuses parmi les IRAEs sévères dans notre cohorte. De manière similaire, Wang *et al.* rapportent dans une méta-analyse 50,6% de grade  $\geq 3$  parmi les cas d'hépatite (12). Notre étude confirme également l'association, précédemment décrite (15) (16) (26), existant entre myosite, myocardite et myasthénie (syndrome 3M). Quarante pour-cent des myosites de notre étude sont associés à une atteinte cardiaque, dont l'une d'elles est également associée à une myasthénie. Il semble ainsi important devant un cas de myosite de rechercher systématiquement des signes de myocardite et de myasthénie. En cas de suspicion de myasthénie, les anticorps anti-RACH, positifs jusque dans 70% des cas, peuvent aider au diagnostic même si les formes séronégatives seraient plus fréquentes en cas de chevauchement (27). De plus, nous mettons en évidence une fréquence élevée du syndrome sec sous ICIs dont certains répondent aux critères de SGS, attestant de leur origine immunologique. Dans les essais cliniques, sa prévalence est de 0,39 à 24% (28) (29). Elle semble plus élevée en cas de combinaison d'ICIs. La xérostomie est plus souvent fréquente que la xérophtalmie (28) (30). Parmi les patients répondant aux critères de SGS, il existe une surreprésentation de sexe masculin, l'âge de survenue est plus avancé, et la positivité des AAN et anti-SSa/SSb semble plus rare, en comparaison au SGS primaire. Ramos-Casals *et al.*,

rappellent chez 26 patients des AAN positifs dans 52% des cas et des anti-SSa et anti-SSb chez respectivement 20% et 8% des patients. Dans notre étude, seules 25% des patients atteints de SGS sont des femmes et seuls 3 d'entre elles (37,5%) ont des anti-SSa/SSb positifs. Sur le plan histologique, il semble exister des lésions différentes de celles observées dans le SGS primaire. Ainsi, Warner *et al.* décrivent sur des biopsies de glandes salivaires, de nombreuses sialadénites chroniques non spécifiques (focus score [FS]= 0) avec fibrose et atrophie des acini (30), que l'on note également dans notre cohorte. L'infiltrat lymphocytaire, composé d'une proportion presque équivalente entre les CD4+ et CD8+ et une très faible proportion de cellules B CD20+, diffère de celui classiquement retrouvé dans le SGS (30).

Des données manquent également concernant les facteurs prédictifs d'IRAEs. Peu sont proposés dans la littérature et la plupart ne semblent pas adaptés à une pratique courante : hyperéosinophilie, lymphopénie B, baisse de l'IL-10 après traitement par anti-CTLA-4, expansion périphérique du TCR, élévation des bactéries du phylum *Bacteroidetes* au sein du microbiote intestinal (31) (32) (33). Les données concernant le risque de toxicité sévère et de multi-toxicité sont encore plus restreintes. Tarhini *et al.*, rapportent une prévalence plus élevée de diarrhées/colites de grade 3 chez des patients traités par ipilimumab en néoadjuvant avec taux de base d'IL-17 circulant élevé (34). La combinaison d'anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 est associée à un risque plus élevé d'IRAEs de grade  $\geq 3$  (1) (11) (13) (14) (35) (36). Notre étude semble confirmer ce sur-risque de toxicité sévère sous combinaison d'ICIs associé à une survenue plus précoce des IRAEs, comme précédemment décrit (25) (35). D'une manière contradictoire aux données de Naidoo *et al.* (24), la combinaison d'ICIs ne semble par contre pas favoriser une multi-toxicité dans notre cohorte. Par ailleurs, d'autres études suggèrent une toxicité plus précoce et un sur-risque de toxicité de grade  $\geq 3$  sous anti-PD-1 que sous anti-PD-L1 (12). Cette meilleure tolérance pourrait s'expliquer par la présence d'autres ligands de PD-1, notamment PD-L2 qui permettraient de maintenir un certain niveau de signal du checkpoint immunologique (12). Nous ne confirmons pas ces données dans notre étude. D'autre part, de manière similaire aux données de Michot *et al.*, le délai de survenue des IRAEs sévères semble plus court que celui des grades 1-2 ce qui implique une surveillance étroite notamment lors des premières cures de traitement (25). Enfin, nous notons que la présence d'un syndrome sec semble fortement associée un risque élevé à la fois de toxicité sévère et de multi-toxicité. L'apparition d'une xérostomie et/ou xérophtalmie au cours du suivi d'un patient sous ICIs pourrait ainsi constituer un symptôme d'alerte permettant d'accentuer sa surveillance. La sélection des dossiers via la RCP « ToxImmun » limite toutefois la portée de nos résultats. Les données obtenues de manière rétrospective sur un faible nombre de patients et sur des analyses univariées ne permettent, pour l'instant, pas de confirmer ces facteurs prédictifs de toxicité sévère ni de multi-toxicité. De même, la comparaison des toxicités peu sévères et sévères pour la recherche de facteurs de risque doit être interprétée avec prudence du fait de la sélection par la RCP des IRAEs les plus sévères au détriment des IRAEs de grade 1-2, moins fréquemment rapportés.

En ce qui concerne la réintroduction d'ICI (re-challenge), elle était proposée à la suite de la RCP dans plus de la moitié des dossiers. De la même façon, il était recommandé pour 65% des dossiers de la RCP « ImmunoTOX » de l'IGR (25). Un taux de récurrence après réintroduction est rapporté dans 33.2% à 55% des cas dans la littérature (37) (38) avec la survenue d'un IRAE similaire au premier épisode dans une majorité des cas. La récurrence semble plus fréquente en cas de combinaison d'ICIs et/ou d'anti-CTLA4 (38). Ainsi, en cas de toxicité sous combinaison d'ICIs, la réintroduction par une monothérapie semble une option intéressante, ce qui a été proposé dans 3 de nos dossiers. Un risque plus élevé en cas de premier IRAEs de grade 3-4 par rapport à un IRAEs de grade plus faible n'est pas clairement établie (37) (38). Michot *et al.*, proposent ainsi de prendre en compte également d'autres critères avant d'envisager le re-challenge tels que le délai de résolution de l'IRAEs, la présence d'une multi-toxicité, la nécessité de recours à une corticothérapie systémique ou à un traitement immunosuppresseur/immunomodulateur (25). De même, une toxicité cardiaque ou neurologique, menaçant le pronostic vital, entraîne généralement une contre-indication définitive à la reprise de l'immunothérapie (25).

Enfin la RCP était également consultée pour la discussion d'introduction d'un ICI chez un patient aux antécédents de maladie auto-immune et/ou de SPN. Un sur-risque d'IRAEs est identifié dans cette population avec une large proportion d'évènements attribués à une exacerbation de la pathologie sous-jacente (19) (39) (40) et un délai de survenue raccourci (39). Les données rétrospectives de plusieurs RCP montrent toutefois que l'utilisation des ICIs est envisageable dans une majorité de cas (24) (25). De même dans notre étude, une contre-indication à l'immunothérapie n'était retenue que dans 1 cas sur 10. Plusieurs auteurs insistent néanmoins sur la nécessité, chez ces patients, d'une évaluation complète de la pathologie sous-jacente, de réserver l'immunothérapie aux seuls patients parfaitement contrôlés et de maintenir un suivi régulier par une équipe multidisciplinaire (13) (18) (25) (39).

La diversité des organes atteints et la complexité des toxicités immuno-induites requièrent indéniablement une évaluation multidisciplinaire apportant une aide précieuse à la fois dans la confirmation et la prise en charge des IRAEs, et à la fois dans la discussion de la réintroduction puis dans le suivi des patients. Outre la vision transversale inhérente à la spécialité de médecine interne, ces situations cliniques mobilisent des compétences en immunologie clinique et dans la gestion des traitements immunomodulateurs / immunosuppresseurs. Dans notre cohorte, plus de 20 dossiers ont nécessité ces thérapeutiques avec une diversité allant du méthotrexate aux agents anti-CD20. L'utilisation d'échanges plasmatiques, recommandés dans 7 cas, est encore peu répandue. Ils pourraient, selon nous, présenter un intérêt dans la prise en charge des myocardites et des myasthénies sévères, notamment en présence de marqueurs d'auto-immunité tels que les anticorps anti-RACH. De plus, dans notre cohorte, trois quarts des situations examinées proviennent d'une prise en charge initiale par un interniste. Ces données soulignent le rôle pivot de notre spécialité dans la coordination du parcours de ces patients et doivent nous encourager à promouvoir la généralisation des RCP pilotés par les internistes et les oncologues médicaux. Ce travail met en évidence une excellente

collaboration entre le CHU et le Centre régional de Lutte Contre le Cancer. Le nombre de dossiers provenant des centres périphériques est à l'inverse faible ce qui pourrait constituer une voie de développement de la RCP ces prochaines années. Enfin, le rôle du CRPV est essentiel tel que l'a démontré l'équipe de l'IGR, pionnière en la matière (39), permettant d'évaluer l'imputabilité des ICIs en se basant sur les bases de données nationales et internationales (Vigibase, OMS) et de remplir l'obligation réglementaire de la déclaration des effets indésirables, dans les bases nationales (base REISAMIC de l'IGR).

## **5. Conclusion**

Les IRAEs sont fréquents et leur gravité potentielle impose une détection précoce afin de ne pas compromettre le bénéfice oncologique apporté par les inhibiteurs de checkpoint immunologique. La connaissance des facteurs prédictifs de cette toxicité et de sa sévérité sera ainsi un enjeu majeur de ces prochaines années. Plusieurs paramètres cliniques ou biologiques sont envisagés mais des études dédiées sont nécessaires pour généraliser leur pratique. L'interniste dispose d'un rôle central dans le diagnostic des IRAEs via les avis, consultations et hospitalisations en service de médecine interne, dans l'évaluation pré-thérapeutique des patients ayant des antécédents dysimmunitaires mais également dans leur prise en charge en organisant un réseau de soin local. Les RCP régionales de recours semblent donc particulièrement intéressantes pour assurer une collaboration étroite avec les oncologues médicaux et les spécialistes d'organes et devraient permettre, si elles se généralisent, d'optimiser la gestion des IRAEs au bénéfice des patients. A l'avenir, elles pourraient également faciliter la formation des futurs internistes et oncologues médicaux à la problématique de cette toxicité immuno-induite.

## Références.

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey L, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
2. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Tibor Csozi, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
4. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-1928.
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-2121.
6. Le DT, Uram JN, Wang H, Barlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
7. Ansell SM, Lesokhlin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-319.
8. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer* 2011;11:805-812.
9. Helmink BA, Reddy SM, Gao J, Zhang S, Basar R, Thakur R, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature* 2020;577:549-555.
10. Petitprez F, De Reyniès A, Keung EZ, Chen TW, Sun CM, Calderaro J, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature* 2020;577:556-560.
11. Haanen J, BLAG, 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:iv254-iv266.
12. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials - a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5:1008-1019.
13. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019: mise au point. *Rev Med Interne* 2020;41:37-45.
14. Delaunay M, Caron P, Sibaud V, Godillot C, Collot S, Milia J, et al. Toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. *Rev Mal Respir* 2018;35:1028-1038.
15. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-1728.
16. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-868.

17. Postow, MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockage. *N Eng J Med* 2018;378:158-168.
18. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-574.
19. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, Danlos FX, Kostine M, Brosseau S, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019;7:337.
20. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the european criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
21. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:35-45.
22. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the european community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
23. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogression disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/anti-PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23:1920-1928.
24. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17:712-720.
25. Michot JM, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016-2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer* 2020;130:39-50.
26. Nguyen T, Maria ATJ, Ladhari C, Palassin P, Quantin X, Lesage C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO's adverse drug reactions database. *Ann Rheum Dis* 2020 ;DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217018.
27. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659-668.
28. Ramos-Casals M, Maria A, Suarez-Almazor ME, Lambotte O, Fisher BA, Hernandez-Molina G, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol* 2019;118:114-122.
29. Capelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res* 2017;69:1751-1763.
30. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist* 2019;24:1259-1269.

31. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D. Correlation of absolute and relative eosinophils counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2014;32;Abstract 9096.
32. Pati D, 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.
33. 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.
34. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- $\beta$ 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2015;3:39.
35. Brahmed 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;36:1714-1768.
36. 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;38:513-525.
37. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1310-1317.
38. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2020 ;DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.
39. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, 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;91:21-29.
40. 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;28:368-376.

## Annexes.

	<b>Ensemble des dossiers présentés en RCP</b> n = 114 moyenne (DS ou %)	<b>Dossiers avec toxicité immunologique confirmée</b> n = 74 moyenne (DS ou %)	<b>Dossiers avec toxicité immunologique grade ≥ 3</b> n = 34 moyenne (DS ou %)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Age (année)	66 (11)	68 (12)	67 (11)
Sex-ratio (H/F)	3: 1	4: 1	2: 1
Tabagisme	69 (60)	42 (57)	18 (47)
Nombre de paquets-année	39 (20)	38 (20)	39 (22)
Score OMS	1,2 (1,1)	1,1 (1,1)	1,3 (1,2)
Antécédents personnels d'auto-immunité	23 (20)	8 (11)	1 (2,9)
Antécédents familiaux d'auto-immunité	4 (3,5)	4 (5,4)	1 (2,9)
<b>Caractéristiques pathologie néoplasique</b>			
<i>Type histologique</i>			
Adénocarcinome pulmonaire / carcinome épidermoïde	64 (56)	43 (58)	15 (44)
Mélanome	17 (14)	13 (18)	9 (26)
Carcinome urothélial	6 (5,3)	4 (5,4)	2 (5,9)
Adénocarcinome colique	5 (4,4)	2 (2,7)	2 (5,9)
Carcinome hépatocellulaire	5 (4,4)	2 (2,7)	1 (2,9)
Autre	17 (15)	10 (13)	5 (15)
<b>Lignes thérapeutiques précédentes</b>			
Chimiothérapie	65 (57)	41 (55)	13 (38)
Radiothérapie	33 (29)	20 (27)	5 (15)
Thérapies ciblées	8 (7)	6 (8,1)	1 (2,9)
<b>Caractéristiques de l'immunothérapie</b>			
<i>Molécule prescrites</i>			
Nivolumab	50 (44)	36 (49)	22 (65)
Pembrolizumab	29 (25)	23 (31)	8 (23)

Durvalumab	19 (17)	13 (18)	5 (15)
Ipilimumab (+ <i>nivolumab</i> )	15 (13)	13 (18)	12 (35)
Atezolizumab	5 (4,4)	2 (2,7)	0 (0)
<i>Combinaison (ICI + ICI)</i>	16 (14)	14 (19)	13 (38)
<i>Combinaison (ICI + ITK)</i>	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)
<i>Essai thérapeutique</i>	29 (25)	20 (27)	9 (26)
<i>Indications</i>			
Métastatique 1 <sup>ère</sup> ligne	51 (45)	36 (49)	20 (59)
Métastatique 2 <sup>ème</sup> ligne	33 (29)	21 (28)	8 (23)
Adjuvant	27 (24)	14 (19)	10 (29)
Néoadjuvant	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autre	3 (2,6)	2 (2,7)	1 (2,9)
<i>Nombre de cures reçues</i>	11 (12)	11 (12)	10 (10)
<b>Réponse oncologique lors de</b>	70 (61)	52 (70)	23 (68)

#### **l'IRAEs**

---

**Tableau 1.** Caractéristiques cliniques et thérapeutiques des dossiers présentés en RCP « ToxImmun »  
ICI : inhibiteur de checkpoint immunitaire ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; IRAEs : effets indésirables en lien avec l'immunothérapie (*immune-related adverse events*)

<b>Ensemble des dossiers présentés en RCP</b>	
	n = 114
	moyenne (DS ou %)
<b>Provenance des dossiers</b>	
Centre oncologique local (ICM Val d'Aurelle)	60 (53)
CHU	46 (40)
Cliniques privées	5 (4,4)
Centres Hospitaliers périphériques	3 (2,6)
<b>Mode d'entrée</b>	
Avis de médecine interne	41 (36)
Consultation de médecine interne	40 (35)
Hospitalisation en médecine interne	5 (4,4)
<b>Motifs de présentation du dossier en RCP</b>	<b>135 (100)*</b>
Toxicité	68 (60)
Réintroduction (re-challenge)	31 (27)
Diagnostic	20 (17)
Evaluation pré-thérapeutique	16 (14)

**Tableau 2.** Provenance, motifs et mode d'entrée des cas discutés en RCP « ToxImmun »

\* un dossier pouvait comporter plusieurs motifs de discussion en RCP

<b>Evaluation pré-thérapeutique à l'initiation de l'immunothérapie [n = 16 ; %]</b>	
<i>Antécédents auto-immuns ou SPN</i>	13 (81)
Sclérodémie systémique	4 (25)
Neuropathie anti-MAG (Myelin Associated Glycoprotein)	2 (12)
Lupus érythémateux systémique	1 (6,2)
Syndrome de Sharp	1 (6,2)
Maladie cœliaque	1 (6,2)
Thyroïdite d'Hashimoto	1 (6,2)
Rhumatisme psoriasique	1 (6,2)
PTI	1 (6,2)
RCUH	1 (6,2)
Polymyosite paranéoplasique	1 (6,2)
<i>Recommandations</i>	
Absence de contre-indication	14 (87)
Contre-indication	2 (12)
<b>Traitements préconisés pour les dossiers avec IRAEs confirmés [n = 74 ; %]</b>	
Corticothérapie systémique	32 (43)
Anti-TNF-alpha	7 (9,5)
Échanges plasmatiques	7 (9,5)
MTX	5 (6,8)
Corticothérapie locale	5 (6,8)
Immunoglobulines IV	3 (4)
MMF	1 (1,3)
Anti-CD20	1 (1,3)
<b>Discussion de réintroduction (re-challenge) [n = 31 ; %]</b>	
Accord de la RCP pour la réintroduction	25 (81)
Contre-indication à la réintroduction	6 (19)
<b>Recommandations concernant la poursuite de l'immunothérapie [n = 114 ; %]</b>	
Absence de contre-indication à la poursuite / réintroduction (re-challenge)	64 (56)
Contre-indication provisoire	26 (23)
Contre-indication définitive	12 (10)
Contre-indication seulement de la bithérapie	3 (2,6)

**Tableau 3.** Principales recommandations préconisées lors de la RCP « ToxImmun »

IRAEs : effets indésirables en lien avec l'immunothérapie (*immune-related adverse events*) ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil ; SPN : syndrome paranéoplasique ; MAG : myelin-associated-glycoprotein ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; RCUH : rectocolite ulcéro-hémorragique

	Toxicité tous grades n = 61 moyenne (DS ou %)	Analyse de la toxicité sévère		Analyse de la multitoxicité		
		Toxicités grade 1-2 n = 34 moyenne (DS ou %)	Toxicités grade ≥ 3 n = 27 moyenne (DS ou %)		Absence de multitoxicité n = 37 moyenne (DS ou %)	Présence d'une multitoxicité n = 24 moyenne (DS ou %)
<b>Données démographiques</b>						
Age (année)	67 (12)	68 (11)	67 (13)		68 (11)	65 (13)
Sexe féminin	21 (34)	9 (26)	12 (44)		12 (32)	9 (37)
Poids (kg)	70 (14)	71 (14)	69 (14)		68 (11)	73 (16)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 (4,5)	25 (4,4)	24 (4,5)		23 (3,7)	25 (5)
Tabagisme	32 (52)	21 (68)	11 (41)	0,04	22 (59)	10 (42)
Score OMS ≥ 2	12 (20)	4 (12)	8 (30)		9 (24)	1 (4,2)
Antécédent personnel d'auto-immunité	6 (9,8)	5 (15)	1 (3,7)		5 (13)	1 (4,2)
<b>Caractéristiques pathologie néoplasique</b>						
<i>Type de cancer</i>						
Pulmonaire	34 (56)	24 (71)	10 (38)	0,01	24 (65)	10 (42)
Cutané	14 (23)	4 (12)	10 (38)	0,02	5 (13)	9 (37)
Digestif / hépatique	3 (4,9)	1 (2,9)	2 (7,4)		2 (5,4)	1 (4,2)
Urologique	6 (9,8)	2 (5,9)	4 (15)		2 (5,4)	4 (17)
Autre	4 (6,6)	3 (8,8)	1 (3,7)		4 (11)	0 (0)
<b>Lignes thérapeutiques précédentes</b>						
Chimiothérapie	33 (54)	24 (71)	9 (33)	0,04	24 (65)	9 (37)
Radiothérapie	18 (29)	13 (38)	5 (18)		14 (38)	4 (17)
<b>Caractéristiques de l'immunothérapie</b>						
<i>Molécule prescrites</i>						
Nivolumab	29 (47)	14 (41)	15 (55)		17 (46)	12 (50)
Pembrolizumab	19 (31)	11 (32)	8 (30)		13 (35)	6 (25)
Durvalumab	11 (18)	7 (21)	4 (15)		6 (16)	5 (21)
Ipilimumab	7 (11)	0 (0)	7 (26)	0,001	3 (8)	4 (17)
Atezolizumab	2 (3,3)	2 (5,9)	0 (0)		1 (2,7)	1 (4,2)
Combinaison (ICI + ICI)	10 (16)	1 (30)	9 (33)	< 0,01	4 (11)	6 (25)
Combinaison (ICI + ITK)	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,7)		1 (2,7)	0 (0)

<i>Chimiothérapie associée</i>	4 (6,6)	2 (5,9)	2 (7,4)		2 (5,4)	2 (8,3)	
<i>Radiothérapie associée</i>	4 (6,6)	2 (5,9)	2 (7,4)		4 (11)	0 (0)	
<i>Thérapie ciblée associée</i>	2 (3,3)	1 (2,9)	1 (3,7)		0 (0)	2 (8,3)	
<i>Indications</i>							
Métastatique 1 <sup>ère</sup> ligne	30 (49)	13 (38)	17 (63)		16 (43)	14 (58)	
Métastatique 2 <sup>ème</sup> ligne	18 (29)	13 (38)	5 (18)		15 (45)	3 (12)	
Adjuvant	8 (13)	4 (11)	4 (15)		2 (5,4)	6 (25)	
Autre	1 (1,6)	1 (2,9)	0 (0)		1 (4,2)	0 (0)	
<b>Réponse clinique et/ou imagerie</b>	41 (67)	24 (71)	17 (63)		24 (65)	17 (71)	
<b>Données cliniques</b>							
Syndrome sec	22 (36)	7 (21)	15 (56)	< 0,01	8 (22)	14 (58)	0,03
Syndrome de Gougerot-Sjögren	8 (13)	4 (12)	4 (15)		2 (5,4)	6 (28)	0,03
<b>Données biologiques</b>							
Albumine (g/l)	37 (6,3)	39 (5,4)	35 (6,5)	0,04	36 (7)	38 (5)	
LDH (UI/l)	272 (203)	181 (28)	358 (254)		281 (167)	261 (237)	
DFG (ml/min)	77 (24)	80 (22)	74 (25)		72 (22)	82 (24)	
Insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min)	10 (16)	4 (12)	6 (22)		7 (19)	3 (13)	
Troponinémie (ng/ml)	155 (487)	20 (19)	263 (632)		47 (81)	307 (721)	
NT-proBNP (ng/l)	1507 (4415)	323 (622)	2566 (5849)	0,01	1705 (5456)	1196 (1784)	
CPK (UI/l)	366 (1095)	96 (51)	582 (1433)		232 (439)	500 (1473)	
Lymphopénie (n)	17 (28)	11 (32)	6 (22)		11 (30)	6 (25)	
Hyperéosinophilie (n)	5 (8,2)	3 (8,8)	2 (7,4)		1 (2,7)	4 (17)	
Taux d'expression de PD-1 (%)	38 (36)	36 (32)	39 (38)		38 (38)	37 (32)	

**Tableau 4.** Analyses univariées des potentiels facteurs prédictifs de toxicité sévère et de multi-toxicité sous immunothérapie

LDH : lactate déshydrogénase ; CPK : créatinine phosphokinase

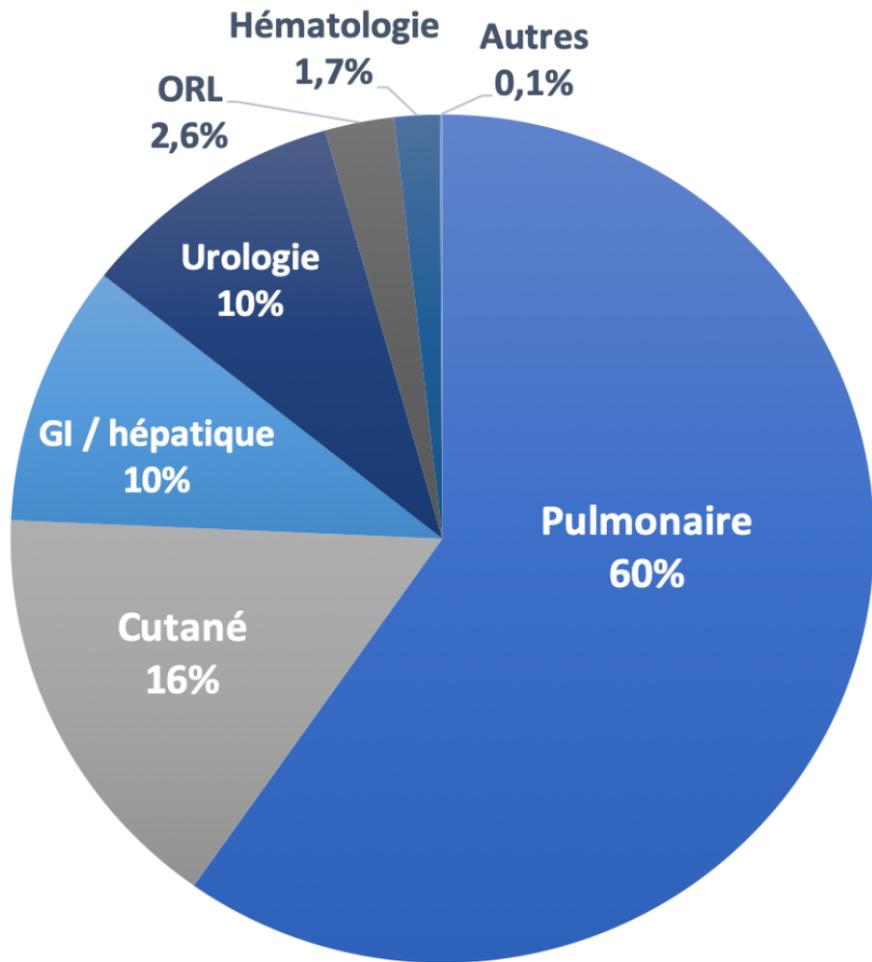
**Figure 1.** Répartition des types de cancer des 114 dossiers présentées en RCP « ToxImmun »

**Figure 2.** Prévalence des différentes toxicités par organe atteint tous grades et de grade  $\geq 3$  (**2A**) ;

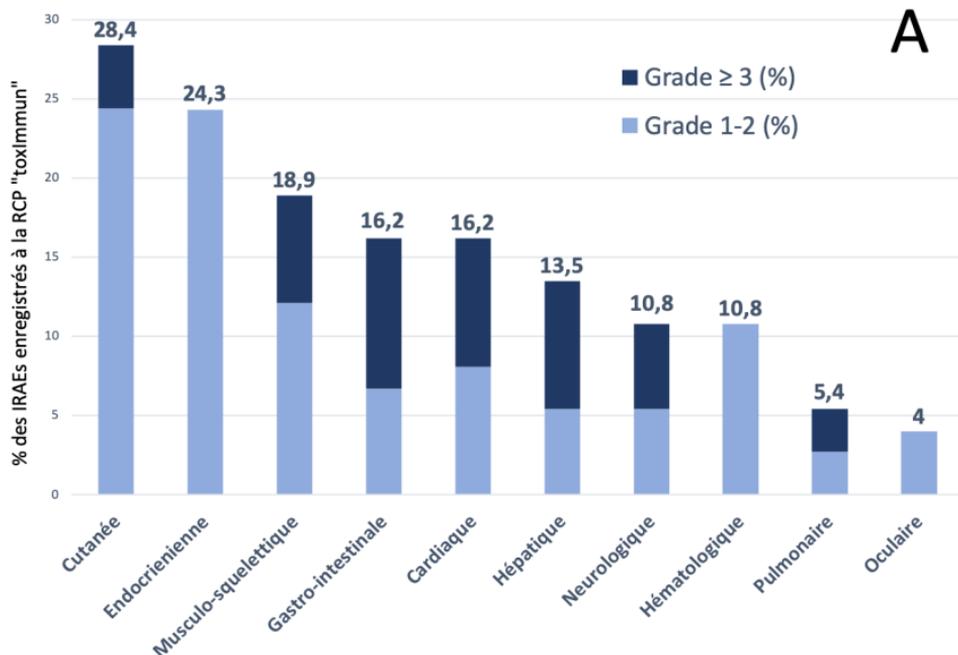
Principaux IRAEs tous grades et de grade  $\geq 3$  (**2B**)

PRNA : polyradiculonévrite aigüe ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PPR : pseudopolyarthrite rhizomélisque

**Figure 3.** Délai de survenue des principales toxicités d'organe



A



B

