

Année 2022

N°: MS202/22

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

en : Oncologie Médicale

Intitulé

**TOXICITES DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE
IMMUNITAIRE ET LEURS PRISES EN CHARGE**

Présenté par :

Docteur Saida LAMINE

Sous la direction du :

Professeur Rachid TANZ

Année 2022



Remerciements

*Après des années de labeur je m'apprête enfin
à postuler pour l'obtention du diplôme de
Médecin spécialiste en Oncologie Médicale.
Louanges à **ALLAH LE TOUT** puissant
LE TRES MISERICORDIEUX, et le GRAND créateur
Qui me guide et illumine mon chemin,*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères
remerciements **À MES MAÎTRES**
qui m'ont accompagné et encadré durant tout
mon parcours de résidanat.*

**A MES CHERS PARENTS,
A MON MARI
ET A MES FRERES ET SŒURS**

*Sans lesquels, je ne serais jamais arrivée à cette étape de ma vie
J'espère être à la hauteur de votre confiance et de vos attentes*

**A NOTRE MAÎTRE, CHEF DU SERVICE DE L'ONCOLOGIE
MÉDICALE DE L'INO,
ET DIRECTEUR DE DIPLÔME, MONSIEUR
LE PROFESSEUR HASSAN ER-RIHANI**

Je tiens à vous témoigner de mon grand respect et de ma grande admiration pour tout ce que vous œuvrez pour la formation et la promotion de l'oncologie médicale à l'échelle nationale et internationale.

Votre dynamisme et votre rigueur scientifique resteront gravés dans la mémoire de tous les étudiants et les spécialistes que vous avez enseigné.

**A notre maître ET PROGRESSEUR, LE MEDECIN
GENERAL MOHAMED ICHOU**

Je tiens à vous exprimer mon profond respect pour vos compétences et vos qualités pédagogiques et humaines inégalables.

Je tiens également à vous exprimer mes sincères remerciements, d'être toujours à l'écoute sans lésiner d'effort ou de temps pour encadrer tous les résidents et nous encourager durant notre cursus. Vous êtes une école et un modèle de professionnalisme et d'humanité.

**A NOTRE MAÎTRE, CHEF DU SERVICE DE L'ONCOLOGIE
MÉDICALE DE L'HMIMV, ET DIRECTEUR
DE CE TRAVAIL,
MONSIEUR LE PROFESSEUR RACHID TANZ**

Je vous remercie pour votre encadrement et vos conseils éclairés.

Durant notre formation,

*vous avez su nous inculquer le sens de la rigueur
et du dévouement envers nos patients. Votre présence et votre
accessibilité nous ont facilité l'intégration dans l'équipe.*

*Je vous remercie également pour toutes vos qualités humaines,
et pédagogiques et pour votre soutien
et encouragement permanents.*

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHOUKRI ELM'HADI

Depuis le tout début du cursus, vous étiez toujours prêt à nous enseigner et à nous encadrer. Vos conseils et vos encouragements ont marqué mon parcours. Vos qualités humaines et votre dévouement envers les patients m'ont beaucoup inspiré. Je vous suis reconnaissante pour votre encadrement au chevet des patients et dans tous les travaux scientifiques que vous m'avez encouragé et aidé à mener. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect et de ma grande gratitude.

***A MES CHERS MAITRES
DE LA VIE, MES PARENTS***

*Je ne pourrai jamais vous remercier suffisamment
pour l'amour et l'éducation que vous m'avez offert.*

*Votre sagesse mêlée de tendresse ont fait de moi
la personne que je suis aujourd'hui. Vous ne m'avez manqué de rien,
vous êtes le symbole de don et de sacrifices illimités
pour le bien être de vos enfants.*

*Je prie ALLAH de me donner la force et la bonne santé pour pouvoir
vous rendre, quoiqu'impossible, même une partie de ce que
vous m'avez donné depuis ma naissance et de ce que vous faites encore
pour moi, même après toutes ces années.*

Je vous serai reconnaissante pour le restant de ma vie.

A MON CHER MARI, MOSTAPHA

*Saches, mon mari bien aimé, que sans toi, ce mémoire
n'aurait jamais vu le jour.*

*Grâce à ta patience, ton encouragement constant,
et plus encore à l'amour*

que tu m'as démontré pendant cette dernière année d'étude,

*J'ai pu me renforcer et m'encourager à continuer
malgré toutes les difficultés rencontrées.*

*Je remercie ALLAH qui a croisé nos chemins, et je lui prie
de nous procurer santé, bonheur et longue vie.*

A MES SŒURS ET FRÈRES

*Je ne manquerai jamais de vous exprimer ma gratitude
et ma reconnaissance pour votre soutien et vos encouragements
infinis.*

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur
des sentiments fraternels, d'amour et d'attachement
que j'éprouve à votre égard.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection
et en souvenir de notre indéfectible union qui s'est tissée
au fil des années.*

Puisse ALLAH vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

ABBREVIATIONS

ACTH	: Adrenocorticotrope hormone
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine aminotransférase
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AVQ	: Activité de la vie quotidienne
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA4	: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4
DS	: Diabète sucré
EI	: Effets indésirables
ESLI	: Effets secondaires liés à l'immunothérapie
FT3/FT4	: Free triiodothyronine/ free thyroxine
ICP	: Inhibiteurs de point de contrôle
IO	: Immunothérapie
LT	: Lymphocyte T
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NK	: Natural killer
PD1/PDL1	: Programmed cell death protein1 et son ligand
TNF	: Tumor necrosis factor
Treg	: T régulateur
TSH	: Thyroid stimulating hormone

LISTE DES FIGURES

Figure 1: étapes de reconnaissance des antigènes tumoraux	5
Figure 2: schématisation des principaux checkpoints immunitaires.....	7
Figure 3: L'équilibre de la réponse immunitaire et les points de contrôle de l'immunité.	8
Figure 4: Les mécanismes de résistances des cellules tumorales au système immunitaire	9
Figure 5: Mécanisme d'action des anti PD1/PDL1.....	11
Figure 6: les différentes indications tumorales de l'immunothérapie	12
Figure 7: cinétique des toxicités auto-immunes.....	17
Figure 8: gestion de la toxicité cutanée selon les recommandations de l'ESMO.	33
Figure 9: Les étapes de la prise en charge des dysthyroïdies selon l'ESMO	34
Figure 10: Recommandations de l'ESMO pour la gestion de l'hypophysite	37
Figure 11: arbre décisionnel devant une toxicité endocrine immuno-induite.....	39
Figure 12: conduite à tenir devant une toxicité gastro-intestinale liée à l'immunothérapie.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Gestion de l'Hypothyroïdie immuno-induite en fonction des grades	35
Tableau 2: Gestion de l'hyperthyroïdie immuno-induite selon son grade	36
Tableau 3: Prise en charge de l'hypophysite immuno-induite en fonction de son grade.....	38
Tableau 4: prise en charge des toxicités gastro-intestinales immuno-induites	42
Tableau 5: conduite à tenir devant une hépatite immuno-induite.....	43
Tableau 6: Gestion de la toxicité pulmonaire liée à l'immunothérapie	46
Tableau 7: management de la toxicité cardiologique des immunothérapies	48

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. CONTROLE TUMORAL DU SYSTEME IMMUNITAIRE	3
A. L'ANTIGENECITE TUMORALE	3
B. LES ETAPES DU CONTROLE IMMUNITAIRE TUMORAL :	4
1. L'élimination.....	4
2. L'équilibre (Immuno-sélection) :	4
3. L'échappement tumoral (Immuno-subversion) :	4
II. IMMUNOTHERAPIE ET INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :	6
A. MECANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :	7
1. LES ANTI CTLA-4 :	9
2. LES ANTI PD-1 ET LES ANTI PD-L1 :	10
B. LES INDICATIONS DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE EN CANCEROLOGIE :	11
C. LES CONTRE-INDICATIONS DES IPCI :	13
III. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE (ESLI) :	14
A. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :	14
B. EPIDEMIOLOGIE DES EFFECTS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE : ..	15
1. EFFETS SECONDAIRES DES ANTI CTLA4 :	16
2. EFFETS SECONDAIRES DES ANTI PD1/PDL1 :	16
3. TOXICITES DES COMBINAISONS IO/IO :	16
C. CHRONOLOGIE DES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE :	17
D. CLASSIFICATION DES ESLI PAR SYSTEME :	17
1. LA TOXICITE CUTANEE :	17
2. LES TOXICITES ENDOCRINIENNES :	18
a. LES DYSTHYROÏDIES:.....	18
b. L'HYPOPHYSITE :	19
c. L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE :	19
d. LE DIABETE :	20
3. L'HEPATOTOXICITE :	20
4. LA TOXICITE GASTRO-INTESTINALE :	21
5. LA TOXICITE PULMONAIRE :	21

6.	LES TOXICITES RARES DE L'IMMUNOTHERAPIE :	22
a.	LA TOXICITE NEUROLOGIQUE :	22
b.	LA CARDIOTOXICITE :	22
c.	LA TOXICITE RHUMATOLOGIQUE :	22
d.	LA TOXICITE RENALE :	23
e.	LA TOXICITE OCULAIRE :	23
f.	LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE :	23
7.	LES REACTIONS ALLERGIQUES AU COURS DE LA PERFUSION D'IMMUNOTHERAPIE :	24
IV.	LA PRISE EN CHARGE DES TOXICITES IMMUNO--INDUITES :	25
A.	PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE :	25
1.	LA PREVENTION :	25
2.	L'ANTICIPATION :	25
3.	LA DETECTION :	26
4.	LE TRAITEMENT :	27
5.	LA SURVEILLANCE :	28
B.	LES MOYENS THERAPEUTIQUES :	29
1.	LES CORTICOÏDES :	29
2.	LES AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS :	29
3.	LES TRAITEMENTS SUPPLEMENTAIRES :	30
C.	LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES :	30
1.	LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE DERMATOLOGIQUE :	30
2.	LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE ENDOCRINIENNE :	34
a.	LES DYSTHYROÏDIES :	34
6.1	LES HYPOTHYROÏDIES : (Tableau 1) :	35
6.2	LES HYPERTHYROÏDIES : (Tableau 2) :	36
b.	L'HYPOPHYSITE :	36
c.	LE DIABETE :	38
d.	L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE :	39
3.	LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE GASTRO-INTESTINALE :	40
4.	LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE HEPATIQUE :	43
5.	LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE PULMONAIRE :	44

6.	LA PRISE EN CHARGE DES TOXICITES RARES :	47
6.1	LA CARDIOTOXICITE :	47
6.2	LA TOXICITE NEUROLOGIQUE :	48
6.3	LA NEPHROTOXICITE :	49
6.4	LA TOXICITE MUSCULOSQUELETTIQUE :	49
6.5	L'HEMATOTOXICITE :	49
7.	LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE AU COURS DE PERFUSION :	50
V.	PRINCIPES DE REPRISES DU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :	51
VI.	MECANISMES DE RESISTANCE A L'IMMUNOTHERAPIE :	53
A.	LES FACTEURS INTRINSEQUES :	53
B.	LES FACTEURS EXTRINSEQUES :	54
	CONCLUSION	55
	RESUMES	57
	BIBLIOGRAPHIE	61

Introduction

L'oncogénèse est basée sur les phénomènes d'échappement aux réponses immunitaires de l'hôte et sur le pouvoir de suppression immunitaire de la cellule tumorale, ainsi, les cancers surviennent dans un contexte de dysfonctionnement immunitaire [1]. Les points de contrôle immunitaires sont des voies inhibitrices qui modulent l'activation du système immunitaire et peuvent être détournés pour supprimer les réponses antitumorales des lymphocytes T. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPC) atténuent l'immunosuppression des cellules T induite par la tumeur et renforcent ainsi l'immunité antitumorale [2].

Des études menées sur les IPC ont rapporté des réponses antitumorales surprenantes et surtout durables dans divers types de tumeurs solides [3.4.5].

Des toxicités auto-immunes induites par des médicaments ont été observées chez des patients traités avec des IPC par infiltration de cellules immunitaires dans des tissus normaux non cancéreux. De tels effets ne sont pas fréquemment observés avec la chimiothérapie cytotoxique ou d'autres thérapies ciblées [6]. Ces événements indésirables de type immunitaire peuvent affecter plusieurs organes tels que la peau, les intestins, les reins, le système nerveux périphérique et central, le foie, les ganglions lymphatiques, les yeux, le pancréas et les tissus endocriniens. Leur présentation clinique peut être classée de légère et gérable à sévère et potentiellement mortelle si elle n'est pas détectée tôt et traitée avec des mesures appropriées faisant impliquer les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs [7].

La surveillance et la notification des événements indésirables (EI) chez les patients cancéreux traités par immunothérapie (IO) est essentielle pour le suivi et l'évaluation de cette thérapie émergente par tous les oncologues traitants afin de les détecter précocement et les traiter convenablement.

I. CONTROLE TUMORAL DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A. L'ANTIGENECITE TUMORALE

Les antigènes (Ag) sont des molécules présentes à la surface des cellules étrangères à l'organisme(cancéreuses) responsables de la réaction immunitaire(figure). Depuis la découverte du premier antigène tumoral en 1991[8], une plénitude d'antigènes tumoraux associés aux tumeurs (TAA) a été isolés, et classés en cinq groupes :

- Antigènes onco-foetaux exprimé par les cellules tumorales et sur des cellules germinales (cellules testiculaires et placentaires) : Alpha-foetoprotéine, l'antigène carcino-embryonnaire
- Antigènes spécifiques des tumeurs : ces Ag sont associés à la différenciation d'un type de tissu particulier et sont présents aussi bien sur les cellules normales : antigène spécifique de la prostate (PSA).
- Antigènes mutés : présents exclusivement sur les cellules tumorales suite à des mutations de néo-antigènes.
- Antigènes surexprimés par les cellules tumorales : sont les plus abondants ; Ils dérivent d'une protéine ubiquitaire. Ces antigènes sont faiblement exprimés par les cellules normales mais sont surexprimés par les cellules tumorales après dérégulation des parties de transcription ou de traduction.
- Antigènes viraux provoquant des tumeurs vitro-induites tels que : le lymphome de B et le cancer naso-pharyngé par EBV, le carcinome cervical par papilloma virus, et le carcinome hépatocellulaire par le virus d'hépatite B.

B. LES ETAPES DU CONTROLE IMMUNITAIRE TUMORAL :

La découverte de l'immunité antitumorale est une histoire pleine de rebondissements qui prend son origine au XIX^{ème} siècle. Selon la théorie d'immuno-surveillance, le système immunitaire surveille de façon continue l'organisme afin de reconnaître et de détruire les cellules anormales, y compris les cellules cancéreuses (Figure 1). Plusieurs observations et théories viennent renforcer cette idée. En effet, on observe une fréquence accrue de cancers chez les immunodéprimés et chez les patients qui consomment des immunosuppresseurs.

1. L'élimination

Les cellules Natural killers (NK), les macrophages, l'interféron IFN γ et les chimiokines sont recrutés et activés au site tumoral pour éliminer la tumeur grâce à leurs propriétés antiprolifératives et apoptotiques. Ce mécanisme d'interaction immunitaire entraîne un contrôle tumoral qui peut aboutir à l'élimination de la tumeur.

2. L'équilibre (Immuno-sélection) :

Il s'agit d'une période de latence qui peut durer plusieurs années chez l'homme [9].

Durant cette phase, les cellules tumorales qui échappent à la première étape d'élimination entrent en équilibre avec l'hôte et continuent de progresser, des mutations génétiques peuvent survenir avec comme résultante l'apparition de sous-clones tumoraux résistants au système immunitaire.

3. L'échappement tumoral (Immuno-subversion) :

Les clones résistants aux deux premières étapes se multiplient anarchiquement et de façon incontrôlée grâce au développement d'un mécanisme d'échappement à l'immuno-surveillance, soit directement lié au microenvironnement tumoral, soit en rapport avec la régulation de la réponse immunitaire de la tumeur. Les cellules tumorales résistantes peuvent limiter la présentation de l'antigène (Ag), ou détourner, à leur profit, la fonction des CD8⁺ du lymphocyte T (LT), des cellules dendritiques et des CD4⁺LT, en induisant des cellules immunosuppressives : LT régulateur ; TCR (récepteur des cellules T) ; et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour bloquer la réaction immunitaire antitumorale

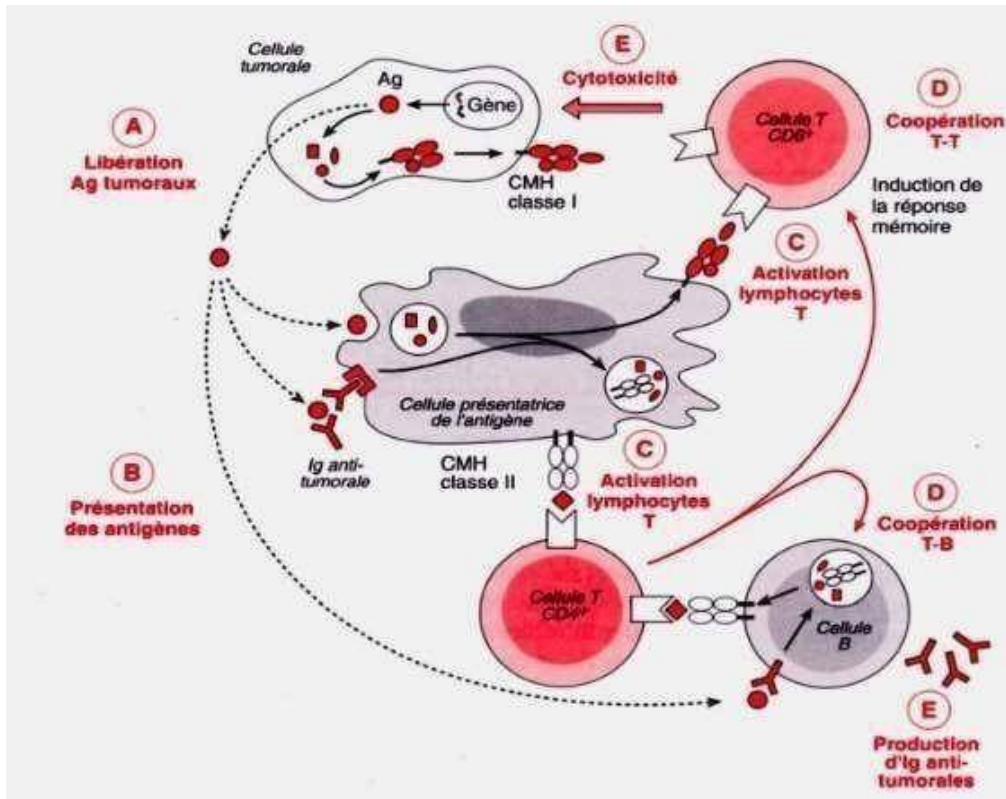


Figure 1: étapes de reconnaissance des antigènes tumoraux

II. IMMUNOTHERAPIE ET INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :

L'immunothérapie anticancéreuse a été suspectée depuis le XIXe siècle, mais ses échecs l'ont mise en doute, jusqu'à ces dix dernières années où elle a connu d'énormes progrès grâce à la meilleure connaissance du système immunitaire et aux avancées technologiques en utilisant deux approches complémentaires : la première repose sur l'attaque directe de la tumeur par des anticorps monoclonaux (comme par exemple les anti-CD20 dans les lymphomes CD20+), parfois bi- ou tri-spécifiques, ou par des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les cellules à détruire (CAR T-cells anti-CD19, anti-CD38...) ; et la deuxième, en restaurant l'immunosurveillance en bloquant les récepteurs inhibiteurs du contrôle de la réponse immunitaire par des anticorps monoclonaux dirigés contre ces récepteurs. Cette dernière révolution conceptuelle a valu l'attribution du prix Nobel de médecine en 2018 à James Allison et Tasuku Honjo, par La réponse immunitaire déclenchée spécifiquement par la reconnaissance d'un antigène est contrôlée à la fois par des récepteurs activateurs (CD28, 4-1BB, ICOS...) et des récepteurs inhibiteurs (CTLA4, PD-1) (Figure 2). Leur hypothèse s'est basée sur l'activation préférentielle des récepteurs inhibiteurs par le micro environnement tumoral et l'empêchement de la réponse antitumorale. Le blocage de ces récepteurs inhibiteurs par des anticorps monoclonaux anti-CTLA4 et/ou anti-PD-1 a permis de restaurer l'immunité tumorale dans certains cancers, comme le mélanome, le cancer du poumon, les cancers de la sphère oto-rhino-laryngée, les cancers de la vessie.... et plusieurs d'autres.

L'immunothérapie par blocage des IPC est un changement de paradigme. Pour la première fois, le traitement n'attaque pas directement à la tumeur, mais son micro-environnement. Faisant de cette thérapie une arme de potentialisation des effets des autres thérapeutiques anti cancéreuse (rationnel des associations thérapeutiques). A noter aussi, qu'avec cette immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire, on a pu avoir une réponse clinique complète durable et prolongée (plusieurs années) pour la première fois chez des patients a priori classés incurables, Cette révolution apporte un espoir de guérison dans une stratégie curative à ce type de patients. Cet espoir ne se voit pas malheureusement généralisé à tous les types de cancers et chez tous les patients, ce qui fait ressortir la notion de biomarqueurs d'efficacité et de facteurs de résistance à l'immunothérapie, permettant ainsi de bien identifier les bons candidats au traitement par IPC.

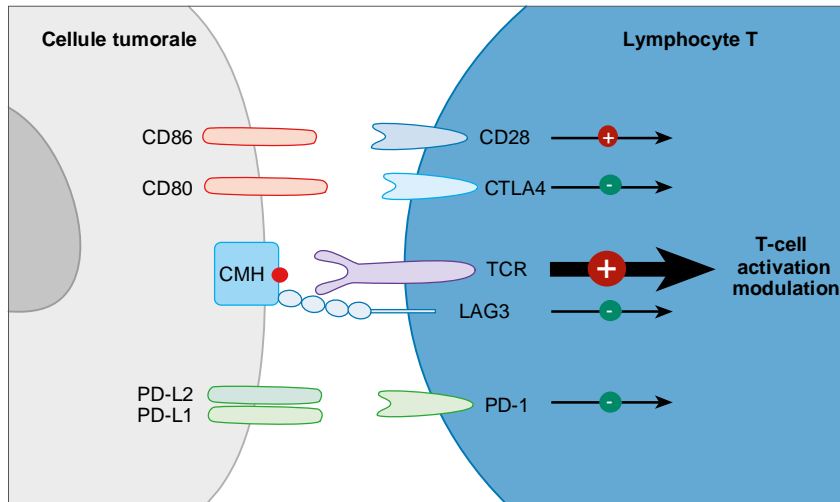


Figure 2: schématisation des principaux checkpoints immunitaires.

A. MECANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :

Les points de contrôle ou checkpoints sont essentiels dans le processus d'activation des cellules immunitaires. Ce sont des récepteurs modulant l'activation des cellules immunitaires pour limiter la durée et l'intensité de la réaction immunitaire. A la surface d'une même cellule co-existent des récepteurs coactivateurs (qui renforcent l'activation) et des récepteurs co-inhibiteurs (qui diminuent l'activation) (Figure 3). C'est cet équilibre complexe qui détermine si une cellule immunitaire peut s'activer. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il ne sera activé que si les différents signaux reçus sont en faveur d'une activation .

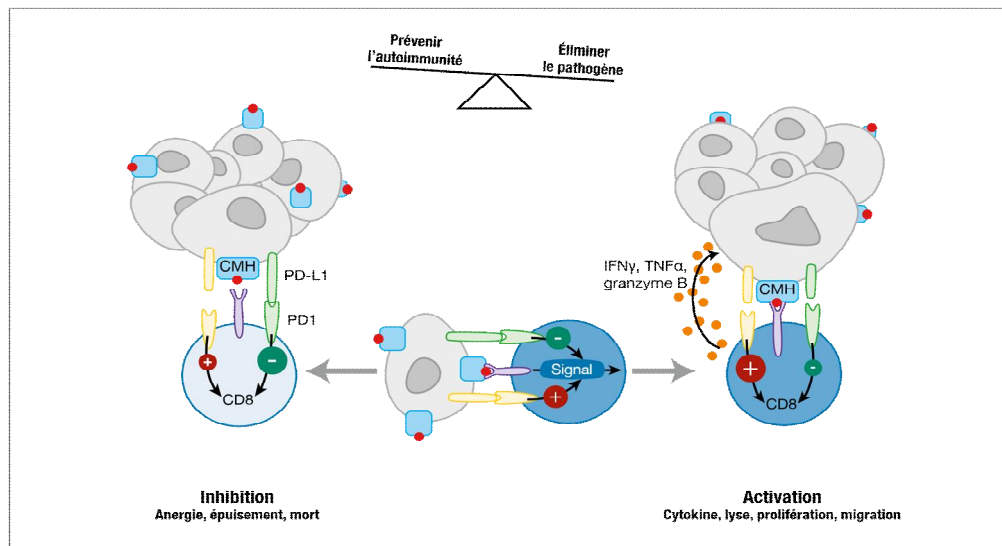


Figure 3: L'équilibre de la réponse immunitaire et les points de contrôle de l'immunité.

Ce phénomène intervient quotidiennement pour prévenir le risque d'auto-immunité (récepteurs inhibiteurs) et pour renforcer l'activation du système immunitaire en cas d'infection par exemple (récepteurs activateurs). Il permet aussi de prévenir une réaction immunitaire excessive : lors de la réponse immunitaire, les signaux inflammatoires libérés dans le microenvironnement aboutissent à l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs par les cellules de voisinage pour contourner la réaction immune.

Dans le cas pathologique, les cellules cancéreuses ont la capacité de détourner le système des checkpoints à leur avantage par la surexpression à leur surface des ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper au système immunitaire grâce à 2 mécanismes de régulation (Figure 4) :

- **Résistance primaire** : l'expression des ligands inhibiteurs est due à des mutations naturelles de la cellule cancéreuse.

- **Résistance secondaire** : cette expression se fait en réponse à une attaque par le système immunitaire, favorisée par la libération de cytokines inflammatoires ($IFN\gamma$) par les cellules immunes dans le microenvironnement.

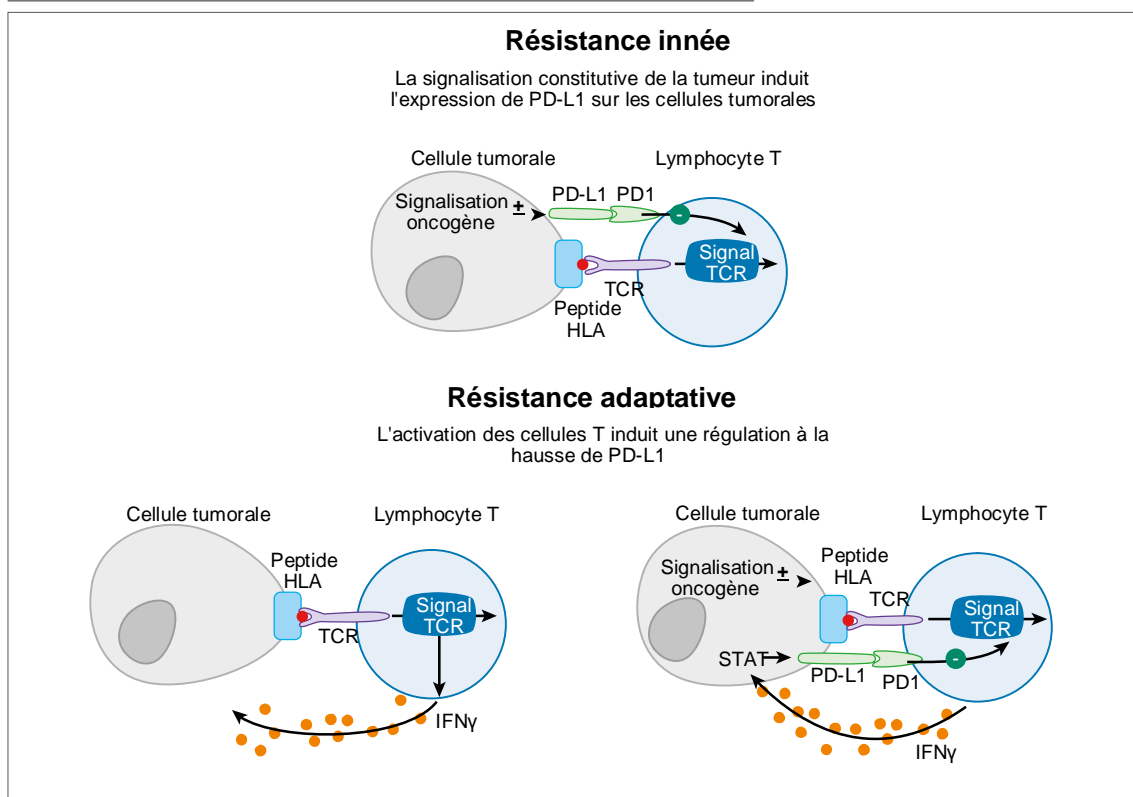


Figure 4: Les mécanismes de résistances des cellules tumorales au système immunitaire

Les anti-checkpoints permettent de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur, ceux qui sont utilisés actuellement en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs :

- le CTLA4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated antigen 4),
- le PD1 (Programmed cell Death protein 1) et son ligand PD-L1.

1. LES ANTI CTLA-4 :

Les premiers inhibiteurs de point de contrôle découverts ciblent le CTLA4 qui est un co-récepteur inhibiteur exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, des T auxiliaires CD4+ et des T régulateurs (TReg). Il participe précocement dans l'activation du lymphocyte T en inhibant sa transformation en effecteur dans les organes lymphoïdes secondaires, lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au

lymphocyte T naïf. Les molécules de CTLA4 sont présentes à l'intérieur de vésicules intracellulaires et ne sont transportées à la surface du lymphocyte que lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR. A savoir que la quantité du CTLA 4 dépend de l'intensité de stimulation par le TCR. Il a les mêmes ligands que le co-récepteur activateur CD28 : le CD80 et le CD86, et donc entraîne l'inhibition du LT par opposition au CD28.

Les principales molécules anti CTLA4 : IPILIMUMAB et TREMELIMUMAB

2. LES ANTI PD-1 ET LES ANTI PD-L1 :

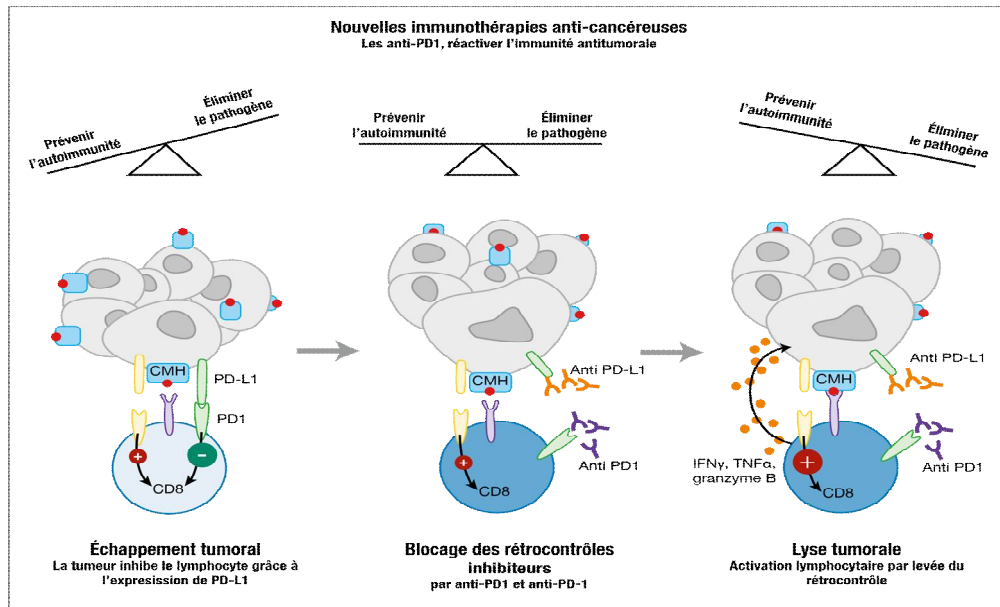
Cette deuxième génération d'anti-checkpoints cible le récepteur co-inhibiteur PD1 ou l'un de ses récepteurs PD-L1. La voie du programmed cell death protein 1 (PD1) agit par rétrocontrôle négatif plus tardif dans le phénomène d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Le récepteur PD1 a deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC). Les cellules tumorales expriment souvent le ligand PD-L1 à leur surface lui permettant d'échapper au système immunitaire.

L'utilisation d'anticorps dirigés contre les co-récepteurs inhibiteurs (anti- CTLA4, anti-PD1) ou leurs récepteurs (anti-PD-L1) va permettre de bloquer le fonctionnement de ces récepteurs et ainsi les empêcher d'inhiber la réponse immunitaire. En levant les freins du système immunitaire, on réactive une réponse immunitaire antitumorale qui était jusque-là endormie (Figure 5).

Les anti PDL1 : ATEZOLIMUMAB, DURVALUMAB, AVELUMAB

Les anti PD1 : PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB

Les anti-checkpoints qui sont utilisé aujourd'hui en cancérologie ciblent les points de contrôle inhibiteurs CTLA4 et PD1. Cependant il existe de nombreux autres checkpoints qui contrôlent l'activation des lymphocytes. Ainsi la recherche clinique évalue actuellement des traitements qui bloquent d'autres points de contrôles inhibiteurs (LAG-3) ou au contraire stimulent des récepteurs activateurs (OX40, GITR) .



B. LES INDICATIONS DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE EN CANCEROLOGIE :

Les immunothérapies ciblant la voie PD1 / PD-L1 ont montré un spectre d'activité très large par rapport aux traitements conventionnels du cancer. Contrairement à la chimiothérapie dont le spectre d'activité est limité, les anti-PD1/PD-L1 donnent des réponses parfois spectaculaires et durables chez un groupe de patients, et ceci dans de très nombreux types tumoraux : mélanome, cancer du poumon, cancer du rein, de la vessie, cancer du sein, lymphome, cancer de la plèvre... (Figure 6)

Les anti point de contrôle ont bouleversé les pratiques oncologiques et ont apporté de nouveaux concepts thérapeutiques en rapport avec l'effet durable dans le temps de cette immunothérapie et la chronicisation de certains cancers notamment dans le mélanome ou on commence à parler de maladie chronique et parfois même guérie, ce qui illustre parfaitement **l'effet mémoire induit par ces immunothérapies** mais aussi l'éventuelle capacité d'adaptation du système immunitaire à l'émergence de nouveaux clones tumoraux.

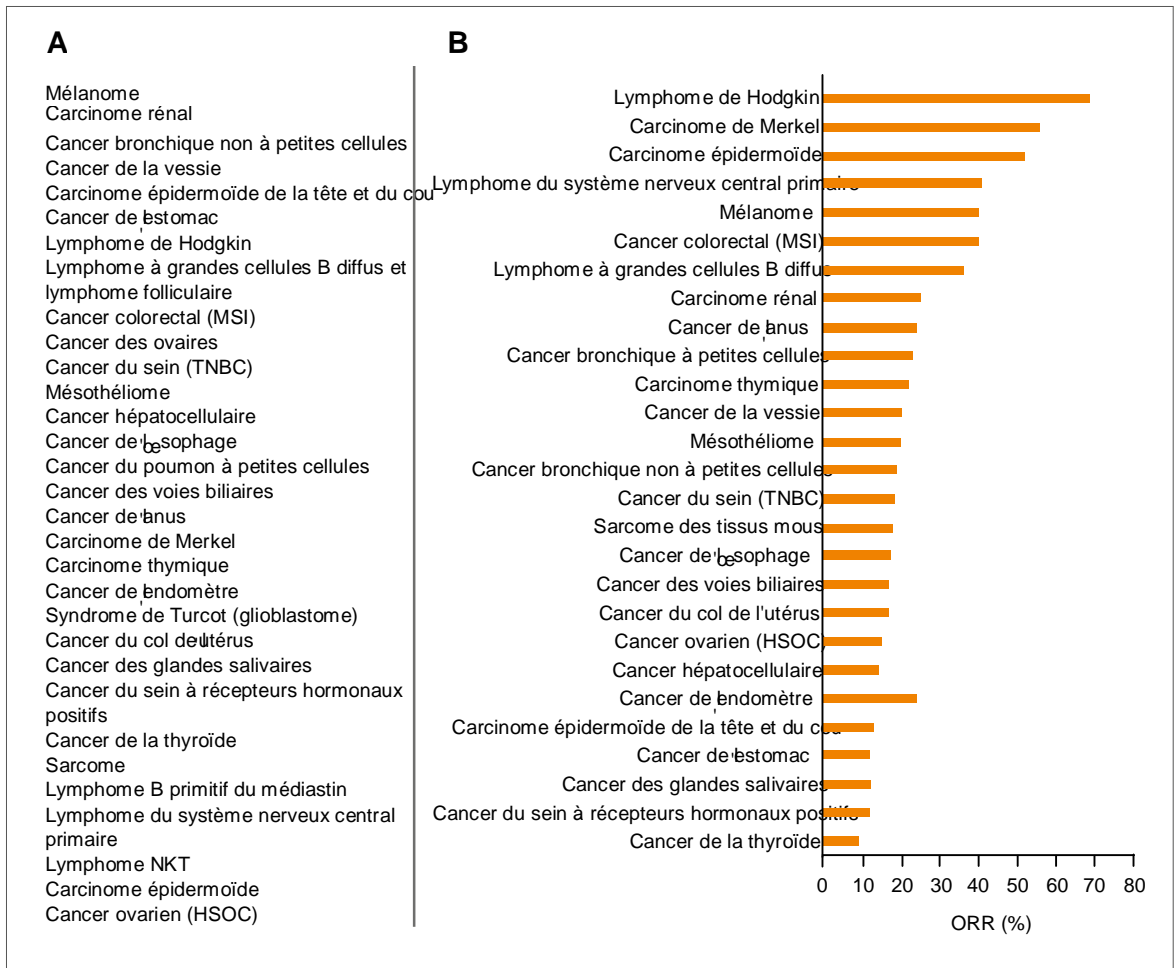


Figure 6: les différentes indications tumorales de l'immunothérapie

C. LES CONTRE-INDICATIONS DES IPCI :

Il existe des contre-indications relatives à l'immunothérapie qui doivent être prises en compte au cours de processus de thérapie.

Les principales contre-indications techniques relatives à l'immunothérapie sont :

- **La grossesse** : c'est surtout à cause du risque hypoxique potentiel pour le fœtus en cas d'anaphylaxie, chez la mère sous immunothérapie qui contre-indique l'immunothérapie pendant cette situation physiologique, Il n'existe pas d'augmentation des effets indésirables de la poursuite de l'immunothérapie pendant la grossesse, mais il serait prudent et judicieux de ne pas initier l'immunothérapie ni de la poursuivre pendant la grossesse [10].

- **L'existence d'un dérèglement immunitaire établi**, comme au cours des maladies auto-immunes et les maladies de système, qui peuvent se réactiver ou se décompenser suite au traitement par immunothérapie, aussi, les symptômes prodromiques de l'auto-immunité peuvent interférer avec les signes d'une toxicité ou l'inverse.

- certaines médications, essentiellement les bêta bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui peuvent favoriser ou potentialiser les toxicités cardiaques, respiratoires, cutanés et les es réactions d'hypersensibilités [10].

- **l'infection par le VIH**. Car théoriquement la stimulation immunitaire des personnes infectées par le VIH peut accélérer la progression de la maladie. Alors que son efficacité n'est pas certaine chez les patients VIH positifs.

La balance bénéfice/risque doit toujours être évaluée avant de démarrer un traitement par immunothérapie qui peut comporter des risques importants et nécessite une prise en charge globale et multidisciplinaire chronophage et très couteuse.

III. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE (ESLI) :

A. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

La physiopathologie exacte des effets secondaires liés à l'immunothérapie n'est pas encore claire. Ils seraient associés au rôle que jouent les points de contrôle immunitaires dans le maintien de l'homéostasie immunologique. La désinhibition de la fonction des lymphocytes T par les ICI peut conduire à des toxicités. Des études translationnelles ont proposé que les ESLI puissent se développer par une combinaison de voies impliquant des cellules T auto-réactives, des auto-anticorps et des cytokines [11]. L'activation des cellules T participe au développement de ces effets par la production de cytokines inflammatoires et d'auto-anticorps médiés par les cellules B. Les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1 ont des toxicités différentes. La colite et l'hypophysite sont plus fréquentes avec le traitement anti-CTLA-4, tandis que la pneumonie et la thyroïdite semblent être plus fréquentes avec le traitement anti-PD-1 [12.13.14]. Les patients qui développent des troubles thyroïdiens, alors qu'ils sont sous traitement anti-PD-1, peuvent avoir des anticorps antithyroïdiens, qu'ils existaient au départ ou qu'ils n'aient été détectables qu'après le début du traitement. Une explication possible de ce phénomène est que les traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1, en plus de fournir une immunité médiée par les lymphocytes T, modulent l'immunité humorale et renforcent ainsi les anticorps antithyroïdiens préexistants [15]. De plus, les cytokines peuvent jouer un rôle dans le mécanisme des ESLI. Des taux élevés d'IL-17 ont été observés chez des patients atteints de colite induite par l'ipilimumab [16]. On ne comprend pas entièrement pourquoi les ESLI surviennent chez certains patients mais pas chez d'autres, mais il se peut que certains patients aient une prédisposition à l'auto-immunité. On suggère la présence de facteurs de risque potentiels, notamment les antécédents de maladie auto-immune, l'âge, l'origine ethnique, l'augmentation de l'indice de masse corporelle, les facteurs génétiques et les variations de la composition microbiologique de la flore gastro-intestinale des patients (microbiote) [17]. Bien que les variations génétiques puissent jouer un rôle dans le risque de survenue des effets secondaires liés à l'immunothérapie, il n'y avait aucune preuve claire à l'appui [11]. L'âge ne s'avère pas être un facteur de risque, car les patients âgés tolèrent les ICI comme les patients

plus jeunes [18]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer si d'autres facteurs épidémiologiques contribuent à la probabilité de développer des ESLI [19]. La toxicité est variable selon les combinaisons thérapeutiques. Par exemple, les événements indésirables liés au traitement (ESLT), qui sont distincts des ESLI, sont observés dans les associations immunothérapie /chimiothérapie cytotoxique. Cependant, les taux d'ESLI sont similaires chez les patients traités avec une thérapie combinée par rapport à ceux traités avec une monothérapie IPC. A l'exception de la pneumonie dont l'incidence était plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par IPC et nab-paclitaxel que chez celles traitées en monothérapie [20]. Cela pourrait être le résultat d'un effet d'une toxicité croisée, Fait intéressant, les taux d'arrêt de traitement avec l'association chimiothérapie plus immunothérapie sont faibles par rapport aux inhibiteurs de CTLA-4 seuls ou aux combinaisons d'immunothérapies [18].

B. EPIDEMIOLOGIE DES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE :

A la différence des toxicités classiques des chimiothérapies et des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent des toxicités dites « immuno-médiées ». Les mécanismes de survenue de ces effets indésirables sont mal connus mais sont vraisemblablement liés à l'activation de lymphocytes auto-réactifs.

Quelle que soit leur cible, les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PD-L1) ont un spectre de toxicité similaire avec une fréquence différente. Globalement, les toxicités – quelle que soit leur sévérité – affectent environ 60 % des patients. Les effets indésirables liés aux anti-CTLA4 sont plus sévères qu'avec les anti-PD1/PD-L1 : 30 % de toxicités grade 3-4 contre 15 % environ [21].

Ces effets indésirables peuvent théoriquement atteindre tous les organes, ce qui se traduit par un spectre de toxicités particulièrement large (tableau 2).

1. EFFETS SECONDAIRES DES ANTI CTLA4 :

L'ipilimumab a été le premier IPC à démontrer un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de mélanome métastatique. Des ESLI de tout grade peuvent survenir jusqu'à 80 % chez des patients traités par l'ipilimumab, et 10 à 30 % d'entre eux sont généralement considérés comme graves définis comme étant de grade 3-4 selon les critères de terminologie commune des événements indésirables (CTCAE) du l'institut national du cancer. Dans un essai de phase III comparant l'efficacité d'une dose de 10 mg/kg d'ipilimumab à celle d'une dose de 3 mg/kg administrée selon le même schéma chez des patients atteints d'un mélanome de stade avancé préalablement traité, les patients du groupe ipilimumab à forte dose présentaient une prévalence accrue d'événements indésirables de grade ≥ 3 (37 % contre 18 %). Ce résultat suggère que le risque d'ESLI chez les patients recevant de l'ipilimumab est dose-dépendant.

2. EFFETS SECONDAIRES DES ANTI PD1/PDL1 :

Ils sont au nombre de quatre : nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avélumab

Les ESLI de type anticorps antiPD-1 (tels que le nivolumab ou le pembrolizumab) sont moins fréquents et différents par leur spectre d'atteinte des organes. Environ 10 % des patients recevant des anticorps anti-PD-1 présentent des ESLI de grade ≥ 3 , et des toxicités occasionnelles de tout grade chez 5 à 20 % des patients. Les données concernant les patients recevant des anticorps anti-PD-1 indiquent que la plupart des ESLI surviennent au cours des 6 premiers mois de traitement.

3. TOXICITES DES COMBINAISONS IO/IO :

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie ont été observés chez 95 % des patients traités par association nivolumab- ipilimumab pour un mélanome métastatique, dont 55 % étaient de grade 3 ou plus. L'apparition de toxicités de grade 3 à 4 pour la monothérapie avec nivolumab ou l'immunothérapie combinée diffère, elles peuvent se développer plus tôt dans le traitement combiné, et également évoluer sur une période prolongée.

C. CHRONOLOGIE DES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE :

Il est essentiel de connaître la cinétique d'apparition des toxicités auto-immunes (Figure 7) et de déterminer le moment exact de leur survenue chez les patients traités par immunothérapie, ce point est nécessaire pour le diagnostic différentiel et pour la détermination de la causalité.

Les effets cutanés surviennent de la 3ème à la 10ème semaine après le début du traitement, les effets gastro-intestinaux apparaissent entre la 5ème et la 10ème semaine, la toxicité hépatique commence entre la 7ème et la 14ème semaine, alors que la fenêtre de survenue des effets endocriniens commencerait à la 7ème semaine de traitement et se poursuivrait selon une phase de plateau pour la fin du traitement.

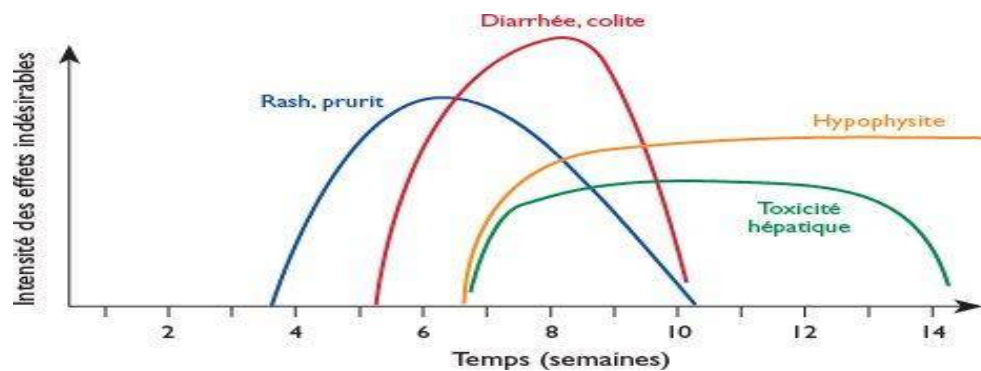


Figure 7: cinétique des toxicités auto-immunes

D. CLASSIFICATION DES ESLI PAR SYSTEME :

1. LA TOXICITE CUTANEE :

La toxicité dermatologique est fréquente et apparaît souvent au début du traitement chez les patients traités par blocage PD-1 ou PD-L1, avec possibilité d'une survenue retardée. Les événements indésirables cutanés graves sont rares. La présentation ESLI dermatologiques est diverse. Les plus fréquemment rapportés sont le rash maculopapulaire et le prurit [22]. Le vitiligo, semble être associé à de bonnes réponses cliniques aux Ac anti-PD-1 chez les patients traités pour un mélanome [23], mais pas dans les cas de cancer bronchique non à

petites cellules ou de cancer du rein. Plus rarement, d'autres EI cutanés ont été rapportés avec les inhibiteurs de point de contrôle : pelade, stomatite, xérose cutanée et photosensibilité. Bien que moins fréquents, des psoriasis et des dermatites lichénoïdes, eczémateuses et bulleuses ont également été rapportés chez des patients traités par ICI [24].

Sur le plan histopathologique, les réactions cutanées peuvent être classées en quatre grands groupes [25] :

- Affections cutanées inflammatoires, aiguë, subaiguë ou chronique de divers modèles, associée à des changements épidermiques variables, avec des réactions psoriasiformes ou lichénoïdes. Une dermatite chronique d'interface lichénoïde est fréquente [26.27]
- Lésions cutanées immunobulleuses apparentées à la dermatite herpétiforme ou à la pemphigoïde bulleuse.
- Altération des kératinocytes—maladie de Grover [28] /dyskératose acantholytique
- Réaction immunitaire médiée par l'altération des mélanocytes (régression des nævus, prurigo nodularis, mélanose tumorale et vitiligo.

2. LES TOXICITES ENDOCRINIENNES :

a. LES DYSTHYROÏDIES:

Depuis l'introduction des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, l'incidence des troubles thyroïdiens a considérablement augmenté. Des cas d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie ont été signalés, bien que les hypothyroïdies soient plus fréquentes que l'hyperthyroïdie. Cette dernière est souvent transitoire et peut précéder l'hypothyroïdie. Leur pathogenèse est méconnue, on pense qu'elle est médiée par les lymphocytes T et non par l'auto-immunité des lymphocytes B.

Le dysfonctionnement thyroïdien est le plus fréquent lors d'un traitement par anti-PD-1/PD-L1 ou une combinaison d'anti-CTLA4 et d'agents bloquant l'axe PD-1/PD-L1. Avec l'ipilimumab (3 mg/kg), l'incidence a été rapportée entre 1 % et 5 % [29.30], mais une incidence plus élevée (jusqu'à 10 %) a été observée avec les doses plus élevées d'ipilimumab (10 mg /kg) [31].

La plupart des toxicités thyroïdiennes observées sont de grade 1 à 2, souvent asymptomatiques et détectées par des tests sanguins de routine (TSH et FT4)

L'hyperthyroïdie peut survenir pendant la phase thyrotoxique de la thyroïdite, ou à partir d'autres causes de thyrotoxicose, y compris la maladie de Basedow. Le plus souvent, les patients atteints de thyroïdite sont asymptomatiques. La thyroïdite est une toxicité spontanément résolutive qui peut provoquer une hypothyroïdie permanente après la phase thyrotoxique.

b. L'HYPOPHYSITE :

L'hypophysite était extrêmement rare avant l'introduction de la thérapie anti-CTLA4. Avec actuellement des taux d'incidence de 1 % pour l'ipilimumab à 3 mg/kg, 16 % pour l'ipilimumab à 10 mg/kg et de 8 % en cas d'association ipilimumab et nivolumab [29.30.31] Chez les patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1 elle reste une toxicité très rare [32].

L'étiologie de l'hypophysite induite par les anti-CTLA4 reste aussi non élucidée. Une étude récente a retrouvé une faible expression ectopique et inexplicée de l'ARN et de la protéine CTLA4 sur les cellules sécrétant de la thyrotropine et de la prolactine de l'hypophyse. Le traitement anti-CTLA4 entraîne une infiltration de cellules mononucléaires dans l'hypophyse, des anticorps anti-hypophysaires et l'activation de la cascade du complément chez les murins, provoquant une inflammation de la glande, similaire à ce qui a été observé dans l'hypophysite à part entière chez les patients.

c. L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE :

L'insuffisance surrénalienne (IS) liée à l'immunothérapie peut être primaire ou, plus communément, secondaire appelée hypophysite. Les symptômes de l'insuffisance surrénalienne secondaire peuvent être non spécifiques, avec des signes aigus ou chroniques. De faibles niveaux d'ACTH, de cortisol, de sodium, de potassium, de testostérone et de DHEA-S indiquent une hypophysite. L'insuffisance surrénalienne primaire et secondaire peut être distinguée en vérifiant les niveaux de cortisol et d'ACTH. Il est essentiel de vérifier le cortisol matinal chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale sur IPC, car la chirurgie peut faire apparaître une insuffisance surrénalienne symptomatique, qui pourrait mettre la vie en danger.

Dans l'essai I-SPY2, 8,7 % des patientes atteintes d'un cancer du sein sous pembrolizumab ont présenté une IS. Trois de ces cas d'hypophysite et un cas d'insuffisance surrénalienne primaire. Les deux autres patients n'ont pas été évalués en raison de l'instauration d'une corticothérapie avant le bilan [33].

d. LE DIABETE :

Le diabète sucré (DS) de novo lié au traitement par immunothérapie est peu fréquent et peut être de type 1 ou de type 2. Il se voit plus avec les anti PD1/PDL1 qu'avec les anti CTLA4. La voie PD-1 joue un rôle dans la DM auto-immune car son blocage déclenche le développement du DS de type 1 médié par des cellules T CD8 spécifiques dans des modèles murins. Dans l'essai KEYNOTE-522, évaluant l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, un diabète de type 1 a été signalé chez 2 patientes (0,3 %). Deux patients (1,2 %) ont été diagnostiqués avec un diabète de type 1 avec un traitement par pembrolizumab en monothérapie [34], et 1 patient a présenté un diabète d'origine immunologique avec l'association atezolizumab et nab-paclitaxel dans le contexte métastatique [35].

3. L'HEPATOTOXICITE :

L'hépatite survient chez 5 % à 10 % (dont 1 % à 2 % sont de grade 3) des patients pendant le traitement par immunothérapie en monothérapie et chez 25 % à 30 % de ceux traités par l'association ipilimumab 3 mg/kg et nivolumab 1 mg/kg [30.36]. L'hépatite liée au système immunitaire est généralement bénigne, mais peut être grave, voire mortelle dans de rares cas. Souvent asymptomatique avec des anomalies de l'aspartate transaminase (ASAT) et de l'alanine transaminase (ALAT), avec ou sans hyperbilirubinémie, entre la 3^e et la 9^e semaine après le début du traitement par ICI [37]. La biopsie hépatique peut être envisagée pour évaluer des réactions hépatiques plus sévères, telles que des taux de transaminases supérieurs à cinq fois la limite supérieure de la normale [38.39].

4. LA TOXICITE GASTRO-INTESTINALE :

La toxicité gastro-intestinale (GI) peut se présenter avec un tableau de colite associant une diarrhée chez 20 % des patients traités par les anti-PD-1 ; cependant, la colite avec des signes d'inflammation du côlon n'est signalée que chez 1 % de ces patients. La colite est plus fréquente avec les monothérapies anti-CTLA-4 qu'avec les inhibiteurs anti-PD-1/PD-L1 [40]. Cependant, elle est beaucoup plus fréquente dans les associations anti CTLA4 et Anti PD1/PDL1. En plus de la diarrhée, une colite peut se manifester par une fièvre, des douleurs abdominales, des rectorragies définissant une complication potentiellement mortelle du traitement par ICI. Les résultats de la biopsie de la colite révèlent généralement un infiltrat mixte lymphocytaire et neutrophile avec des cellules épithéliales muqueuses apoptotiques et un abcès cryptique [41]. Une entérite diffuse associée peut être observée simultanément avec ou sans colite. Une dysphagie et des douleurs épigastriques, ont été rapportés. Des ulcérations de l'œsophage, une gastrite et une duodénite, peuvent également survenir. La recherche du Clostridium difficile dans les selles doit être réalisée pour exclure une étiologie infectieuse. La majorité de ces cas sont de bas grade et gérables avec des soins appropriés [42.43.44]. Cette complication peut apparaître tardivement des mois après la fin du traitement.

5. LA TOXICITE PULMONAIRE :

La pneumonite est la toxicité pulmonaire la plus courante de la thérapie IPC, sa présentation est variable . Elle se voit avec les anti-PD-1/PD-L1 et, plus rarement, avec les anti-CTLA4. Elle est plus fréquente avec les associations IO/IO. Son incidence globale est faible de 1 à 4,1 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [26.34]. Cependant, elle est potentiellement mortelle et doit être évaluée par des coupes scanographiques devant tout nouveau symptôme respiratoire pendant le traitement par IPC. La pneumonie interstitielle aiguë/syndrome de lésions alvéolaires diffuses est l'événement le plus aigu menaçant le pronostic vital [45], mais une pneumonie inflammatoire organisée, ainsi qu'une granulomatose pulmonaire de type sarcoïdose ont été décrites et peuvent entraîner des difficultés de diagnostic différentiel avec une progression de la maladie [46.47.48]. Bien qu'elle puisse être observée à tout moment, la pneumonite a tendance à survenir plus tard que les autres ESLI, généralement quelques mois après le début du traitement.

6. LES TOXICITES RARES DE L'IMMUNOTHERAPIE :

a. LA TOXICITE NEUROLOGIQUE :

L'incidence des EI d'origine neurologique est rare. Cependant, des chiffres élevés ont été observés récemment avec 3,8 % chez les patients recevant des anti-CTLA4, 6,1 % chez les patients recevant des agents anti-PD-1 et 12 % chez les patients recevant des associations d'anti-CTLA4 et d'anti PD-1. Le délai d'apparition varie de 6 à 13 semaines. Une gamme d'événements neurologiques a été décrite, y compris la polyneuropathie, la myasthénie grave, le syndrome de Guillain Barré, la paralysie du nerf facial, la démyélinisation, la leuco-encéphalopathie postérieure réversible, la myélite transverse, la neuropathie entérique, l'encéphalite et la méningite aseptique. Il est important d'exclure la progression du cancer sous-jacent, l'activité convulsive, l'infection et le dérangement métabolique comme causes de déficience neurologique.

b. LA CARDIOTOXICITE :

Les ESLI d'ordre cardiaque sont rares mais sont souvent fatals ou définitifs, ils incluent la myocardite, la péricardite, les arythmies, la cardiomyopathie et l'altération de la fonction ventriculaire, observés sous traitement par ipilimumab, pembrolizumab et nivolumab [49.50.51.52]. Cependant, l'incidence de la toxicité cardiaque est plus élevée avec l'association d'ipilimumab et de nivolumab (0,27 %) par rapport au nivolumab seul (0,06 %). La myocardite survient dans les 4 semaines suivant le début du traitement par ICI. Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque, des événements indésirables graves, tels que la myosite et la myasthénie grave, ont été signalés en même temps que la myocardite.

c. LA TOXICITE RHUMATOLOGIQUE :

L'identification des ESLI rhumatologiques chez les cancéreux est difficile en raison de la fréquence des troubles musculosquelettiques chez eux. Les myalgies, les arthralgies, l'arthrite inflammatoire et la polymyalgie rhumatismale sont les plus fréquentes. Des tableaux variables d'ESLI rhumatologiques ont été rapportées, y compris le syndrome sec, la myosite, l'arthrite à cellules géantes, le lupus érythémateux disséminé et la sarcoïdose. Rarement, une myosite sévère accompagnée d'une faiblesse musculaire et d'une élévation de la créatine kinase (CK) potentiellement mortelle chez des patients recevant des inhibiteurs de PD-1/PD-L1.

d. LA TOXICITE RENALE :

La dysfonction rénale est rare et survient chez <1 % des patients traités avec l'ipilimumab et avec les thérapies anti-PD-1[53]. L'incidence est beaucoup plus élevée avec l'association ipilimumab/nivolumab, atteignant 4,9 %, avec 1,7 % de toxicité de grade 3 à 4. De même, le traitement séquentiel par ipilimumab suivi de nivolumab est associé à une incidence élevée de 5,1 %, dont 2,2 % de grade 3 à 4 [54]. Tous les médicaments néphrotoxiques doivent être arrêtés avant le début du traitement par immunothérapie. Dans une série de patients qui ont été biopsiés après avoir développé une insuffisance rénale aiguë sous inhibiteur de point de contrôle, une néphrite tubulo-interstitielle aiguë avec infiltration lymphocytaire était la découverte la plus fréquente [55]. Récemment, un cas grave de glomérulonéphrite progressive rapide associée aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles a été décrit chez un patient atteint d'un carcinome épithélial thymique sous pembrolizumab [56].

e. LA TOXICITE OCULAIRE :

Elle est rare et survient chez moins de 1% des patients sous IO, elle varie en fonction de la zone touchée de l'œil. il peut s'agir d'une maladie choroïdienne rétinienne, d'une neuropathie optique ou d'une inflammation oculaire, telle que la kératite ulcéreuse périphérique, la blépharite, l'uvéite, l'épisclérite, l'inflammation orbitaire et l'orbitopathie [57]. La sécheresse oculaire et l'uvéite sont les plus fréquemment retrouvées. L'épisclérite peut être associée à une décoloration rouge ou violette de l'œil, et l'uvéite peut se présenter avec une rougeur oculaire. Une toxicité oculaire peut être concomitante à d'autres ESLI extra-oculaires, en particulier des colites [57.58].

f. LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE :

Des ESLI hématologiques sont rarement apportés chez des patients traités par IO. Il peut s'agir d'une neutropénie, thrombocytopénie, myélodysplasie, d'une anémie aplasique ou hémolytique auto-immune ou du purpura thrombocytopénique immunitaire. Une cytopénie persistante ou progressive après avoir reçu un traitement par immunothérapie doit rechercher des causes auto-immunes et doit être distinguée de la progression tumorale, d'une atteinte centrale, des saignements gastro-intestinaux ou d'une iatrogénie médicamenteuse [59].

7. LES REACTIONS ALLERGIQUES AU COURS DE LA PERFUSION D'IMMUNOTHERAPIE :

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire peuvent déclencher des symptômes cliniques pendant ou même après leur perfusion, tels que fièvre, frissons, prurit, malaise, palpitations, dyspnée, oppression thoracique, éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, et rarement un choc anaphylaxie menaçant le pronostic vital. Dans la littérature, les réactions à la perfusion ont été rapportées le plus souvent avec l'avélumab. Leur incidence tout grade confondu varie de 1,1 à 16,9 % [60.61]. La plupart des réactions à la perfusion sont légères, cependant, des réactions de grades 3 à 4 ont été signalées chez < 1 % à 2,6 % des patientes atteintes d'un cancer du sein dans les essais cliniques [61]

IV. LA PRISE EN CHARGE DES TOXICITES IMMUNO--INDUITES :

Les patients traités par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire doivent toujours être suivis par une équipe médicale multidisciplinaire familiarisée avec les effets secondaires de l'immunothérapie et entraînée à prendre en charge toute toxicité sous cette thérapeutique au début de son apparition afin de la traiter convenablement et d'éviter les conséquences parfois graves sur le malade et son pronostic.

A. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'IMMUNOTHERAPIE :

Les grands principes de la prise en charge des toxicités liées aux immunothérapies reposent sur 5 piliers proposés par l'institut Gustave Roussy : prévenir, anticiper, détecter, traiter, et surveiller.

1. LA PREVENTION :

Il constitue un des piliers les plus importants pour faire face à ces toxicités nouvelles, peu connues des médecins et du personnel soignant. Il s'agit d'informer le patient, son entourage mais aussi les professionnels de santé participant au parcours de soins de l'existence et de la spécificité des toxicités liées à l'immunothérapie, de les avertir sur l'importance de notifier tout symptôme nouveau, inhabituel, ou d'aggravation récente, ainsi que d'éviter toute automédication sans avis spécialisé. Le port d'une carte « patient sous immunothérapie » avec les ESLI les plus fréquents ainsi que les coordonnées de l'équipe oncologique traitante.

2. L'ANTICIPATION :

Prévenir c'est définir les profils des patients et les biomarqueurs d'efficacité des traitements par les inhibiteurs de point de contrôle, ainsi que les facteurs de risque d'effets secondaires immuno-modulés. L'évaluation de la réponse aux traitements est un enjeu majeur, car pas toutes les tumeurs répondent à l'immunothérapie et certains patients en bénéficient et d'autres non. D'où le concept d'immuno-monitoring qui va suivre les biomarqueurs immunologiques afin de définir des biomarqueurs pronostiques et prédictifs

de réponse ou non au traitement. Certains sont identifiés et largement utilisés en routine avant la prescription d'une immunothérapie, comme le niveau d'expression du PDL1 comme facteur prédictif de réponse à l'IO. La préexistence de maladie auto-immune systémique : sarcoïdose, pneumopathie interstitielle, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, psoriasis, lupus, diabète, dysthyroïdie, myasthénie, infection virale aiguë ou chronique...etc. sont considérés comme des facteurs de risque de toxicité liée à l'immunothérapie et doivent être recherchés systématiquement avant le début de traitement par les inhibiteurs de point de contrôle. D'autres facteurs prédictifs de toxicité peuvent être identifiés mais sont d'interprétation et d'utilisation difficiles et nécessitent encore une validation comme la lymphopénie B, l'hyperéosinophilie, l'expansion périphérique du TCR, l'augmentation préalable du taux d'anticorps anti-IL17. Aussi des études incriminent le microbiote dans la survenue des colites. Certains polymorphismes dans différents gènes (comme ceux encodant PD-1/PD-L1 ou CTLA-4) ou dans le système HLA sont également suspectés. Ainsi que des mutations présentes dans les cellules tumorales. Enfin, l'environnement cytokinique pourrait également être prédictif d'ESLI [62]

3. LA DETECTION :

La vigilance et l'attention s'impose tout au long du traitement et même après l'arrêt de l'immunothérapie, car les effets indésirables liés à l'immunothérapie peuvent surgir à n'importe quel moment du traitement, parfois même des mois après la fin du traitement. Le monitoring clinique, biologique et radiologique de ces patients permet de déceler précocement tout nouveau signe ou changement d'un signe préexistant faisant évoquer un effet indésirable lié à l'immunothérapie. Cliniquement, un examen général attentif, méticuleux et périodique est nécessaire avant chaque perfusion d'immunothérapie et lors des visites de contrôle à la fin du traitement.

Le bilan biologique recommandé avant chaque injection comprend : hémogramme, bilan hépatique, ionogramme, créatininémie, glycémie, TSH, T4. A la recherche d'une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie), hépatique (élévation des transaminases) ou rénale (élévation de la créatininémie). La surveillance régulière de la TSH à un intervalle de deux mois est primordiale pour détecter une dysthyroïdie.

Devant un symptôme, la cause la plus fréquente est la progression tumorale, ainsi une évaluation morphologique de la tumeur s'avère souvent nécessaire. Une cause infectieuse doit être également recherchée du fait de sa fréquence avec des prélèvements à visée bactériologique ou virale, surtout qu'une corticothérapie peut être probablement prescrite. Et il faut toujours se rappeler qu'un même symptôme peut être révélateur de pathologies auto-immunes différentes : une dyspnée peut cacher une pneumopathie inflammatoire mais aussi un épanchement pleural ou péricardique, une myocardite...d'où la nécessité de réaliser une imagerie thoracique avec électrocardiogramme devant ce symptôme.

4. LE TRAITEMENT :

La surveillance rapprochée d'un effet indésirable lié à l'immunothérapie est primordiale pour détecter toute aggravation ou résistance au traitement. Lorsqu'un effet indésirable est diagnostiqué, plusieurs éléments doivent être discutés :

- information du patient sur les éléments de surveillance ;
- traitement symptomatique ;
- suspension ou arrêt de l'immunothérapie concernée ;
- mise en place d'une corticothérapie ;
- un avis spécialisé.

En cas de doutes diagnostiques, la suspension de l'immunothérapie doit être privilégiée pour éviter l'aggravation d'un potentiel effet indésirable. A l'exception des toxicités endocriniennes qui sont contrôlées par un traitement substitutif. Cependant, une toxicité modérée non améliorée par la suspension provisoire du traitement et pour les toxicités graves, l'arrêt définitif de la molécule incriminée s'impose.

La corticothérapie systémique est le gold standard de première intention des toxicités immuno-induites, habituellement à la dose de 1mg/kg/j jusqu'au contrôle de la toxicité suivie d'une décroissance progressive par paliers pendant au moins 1 mois pour éviter l'effet rebond à l'arrêt brutal. la surveillance étroite et le recours à un avis spécialisé permettent d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Plusieurs guidelines ont été proposés pour la prise en charge des différents effets indésirables liés à l'immunothérapie. Les recommandations de prise en charge actuellement publiées ne reposent que sur un consensus d'experts car aucune étude prospective n'a permis à ce jour de comparer les différentes modalités proposées [63].

5. LA SURVEILLANCE :

La majorité des toxicités répondent rapidement et favorablement à la suspension de l'immunothérapie et à la corticothérapie. Surtout les toxicités pulmonaires, digestives, hépatiques ou rénales. Cependant, d'autres toxicités persistent dans le temps, et certaines peuvent être responsables de séquelles définitives, comme les toxicités endocriniennes qui nécessitent souvent un traitement hormonal substitutif à vie.

En cas de résistance au traitement, un avis spécialisé doit être demandé pour rechercher des diagnostics différentiels et discuter de l'intérêt d'un immunosuppresseur (les anti-tumor necrosis factors [TNF] dans les colites sévères résistantes

La survenue d'infection opportuniste et notamment fongique est un des risques de la corticothérapie au long cours (≥ 1 mg/kg/j pendant au moins 1 mois) ou tout autre immunosuppresseur. Une surveillance attentive de ce risque ainsi qu'une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (400 mg par jour) sont nécessaires.

La reprise de l'immunothérapie est envisageable en cas de toxicité peu sévère (grade ≤ 2), après son amélioration ou le retour à un grade 1. Pour les grades 3 ou 4, la reprise de l'immunothérapie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) « ImmunoTOX ». Toute reprise de l'immunothérapie doit se faire dans le cadre d'une surveillance rapprochée pour guetter une rechute de la toxicité antérieure, voire même la survenue de nouvelles toxicités.

La surveillance étroite et périodique du patient sous immunothérapie, l'accès facile aux structures de soins spécialisées et le contact permanent avec l'équipe médicale traitante ainsi que l'information du patient et de son entourage des signes alarmants et des potentielles toxicités de ces thérapeutiques constituent les piliers de la prise en charge des toxicités immuno-induites.

B. LES MOYENS THERAPEUTIQUES :

Les toxicités liées à l'immunothérapie sont le résultat d'une réponse immunitaire excessive de l'hôte contre les organes normaux. Ainsi, la plupart des ESLI peuvent être traités en induisant une immunosuppression temporaire avec des corticoïdes oraux ou des immunosuppresseurs.

1. LES CORTICOÏDES :

La plupart des effets indésirables immuno-induits répondent à la corticothérapie et aux autres traitements immunomodulateurs, ce qui rend la corticothérapie le traitement de 1^e intention pour les ESLI de grade 2. [64].

La dose recommandée varie entre 0,5 et 1 mg/Kg pour les ESLI de grade 2 surtout rhumatologiques. Quant aux ESLI de grade 3, notamment dermatologiques, digestifs, pulmonaires, rénaux, hématologiques et neurologiques, la dose proposée est de 1 à 2 mg/Kg par voie intraveineuse. (100). Ces traitements doivent être poursuivis pendant au moins 2 à 3 mois associés aux mesures adjuvantes habituels de la corticothérapie pour éviter ses effets secondaires, cela en raison de la longue demi-vie des immunothérapies qui peut atteindre les 6 semaines. [65]

2. LES AUTRES IMMUNOSUPPESSEURS :

Dans certains cas, les ESLI peuvent persister ou s'aggraver malgré une corticothérapie bien conduite, ou même être corticorésistants [66]. Plusieurs molécules sont utilisées selon le type d'ESLI : le **méthotrexate**, l'**hydroxychloroquine** et la **salazopyrine** sont habituellement utilisés pour les ESLI rhumatologiques, avec un possible sur-risque de réaction d'hypersensibilité pour la salazopyrine dans cette situation [67.68]. Le **mycophénolate mofétil** est également utilisé dans certains cas d'hépatites, pneumopathies immuno-induites, myosites et la sclérodermie [69].

L'**infiximab** a été le premier traitement biologique utilisé dans le traitement des colites sévères. Les données concernant les anticorps anti-TNF- α sont rassurantes pour un usage ponctuel (1 ou 2 perfusions). Certains patients ont reçu du **tocilizumab** pour des ESLI variés, soit à la dose de 4 mg/kg en IV, avec une amélioration dans 80% des cas, soit à la dose de 162 mg bimensuel par voie sous-cutanée pour des atteintes rhumatologiques [70].

3. LES TRAITEMENTS SUPPLEMENTAIRES :

Les **inhibiteurs de la pompe** à protons (IPP) ou les **anti H2** sont utilisés en prophylaxie gastrique ainsi que les traitements adjuvants pour des doses fortes de la corticothérapie, comme la supplémentation potassique, la vitamine D, le régime hyposodé et faible en glucides...

Les **antibiotiques** à but prophylactique pour prévenir les infections opportunistes essentiellement fongiques en utilisant le **triméthoprime-sulfaméthoxazole**.

En cas de réaction d'hypersensibilité au cours ou après une perfusion d'immunothérapie, le recours à des mesures correctives est de mise avec une oxygénothérapie, un remplissage vasculaire, l'administration d'antihistaminiques, d'opioïdes, et de bronchodilatateurs.

C. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

1. LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE DERMATOLOGIQUE :

La première étape de cette prise en charge est d'exclure toute autre étiologie du problème cutané, telle qu'une infection, une autre maladie systémique ou une autre cause iatrogène. Ensuite, évaluer la sévérité de l'ESLI cutané par un examen méticuleux de la peau, et des muqueuses, avec un examen clinique général du patient à la recherche de tout autre signe, et, si nécessaire, un examen biologique minimal avec une numération formule sanguine, un bilan hépatique et rénal. Cela aidera à éliminer la possibilité d'une urgence dermatologique telle qu'une éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson, une dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), ou une nécrolyse épidermique toxique (NET). Dans ces cas graves, le traitement par inhibiteur(s) de point de contrôle doit être arrêté définitivement, le patient doit être hospitalisé avec mise en place immédiate d'un traitement symptomatique par un dermatologue spécialisé. Pour évaluer la gravité de l'ESLI cutané, la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) est généralement utilisée.

Le **rash maculopapulaire** est l'événement le plus fréquent avec les inhibiteurs de points de contrôle, la quatrième version de la classification CTCAE propose :

- **Grade 1** : macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle (BSA) avec ou sans symptômes (prurit, sensation de brûlure, sensation d'oppression)
- **Grade 2** : macules/papules couvrant 10 % à 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes (prurit, sensation de brûlure, sensation d'oppression) ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (AVQ)
- **Grade 3** : macules/papules recouvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; limitant les soins personnels et les AVQ
- **Grade 4** : rash papulopustuleux associé à une surinfection mettant en jeu le pronostic vital ; Syndrome de Stevens-Johnson, NET et dermatite bulleuse couvrant > 30 % de la surface corporelle et nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI).

La prise en charge repose sur le degré de l'atteinte, ainsi, pour les ESLI cutanés de grade 1, le traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle peut être poursuivi. Les émoullients topiques, les antihistaminiques oraux et/ou des corticostéroïdes topiques peu puissants sont à prescrire. Pour le grade 2, le traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle peut être poursuivi mais doit être contrôlé chaque semaine à la recherche d'une amélioration ou une éventuelle aggravation. Si le rash ne s'améliore pas, le traitement doit être interrompu jusqu'au retour à un grade 1. Le traitement symptomatique repose sur les mêmes mesures mais avec stéroïdes topiques de concentration moyenne à élevée. Les ESLI cutanés de grade 3 nécessitent également une suspension immédiate de l'immunothérapie jusqu'à ce qu'ils reviennent au grade 1. Le traitement doit inclure des stéroïdes topiques à haute concentration. Une corticothérapie orale à la dose de 0,5–1 mg/kg peut être prescrite, selon la sévérité des symptômes. Dans les rares cas de toxicité de grade 4, le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être interrompu et les patients doivent être hospitalisés dans un service spécialisé de dermatologie. Le traitement repose sur une corticothérapie systémique à dose de 1-2mg/Kg/j avec une régression progressive à l'amélioration du rash (Figure 8)

Le **vitiligo** fait partie des ESLI cutanés fréquent, sa sévérité est appréciée selon l'étendue de l'atteinte

- Grade 1 : Dépigmentation < 10% de la surface cutanée. Pas d'impact psychosocial
- Grade 2 : Dépigmentation > 10% de la surface cutanée et / ou impact psychosocial

Sa prise en charge consiste à continuer le traitement par immunothérapie et à appliquer soit des émoullients avec des antihistaminiques oraux dans le grade 1, ou des dermocorticoïdes de classe forte, voire même un immunosuppresseur fort le Tacrolimus sous une surveillance spécialisée.

La prise en charge des toxicités sévères comme la nécrolyse épidermique toxique ou le syndrome de Stevens Johnson nécessite une collaboration pluridisciplinaire dans une unité de soins intensifs. Le traitement incriminé doit être arrêté définitivement. Les corticostéroïdes sont administrés oralement à la dose de 1 à 2 mg /kg /j) ou en intraveineux avec la méthylprednisolone dosée de 1 à 4mg/kg/j

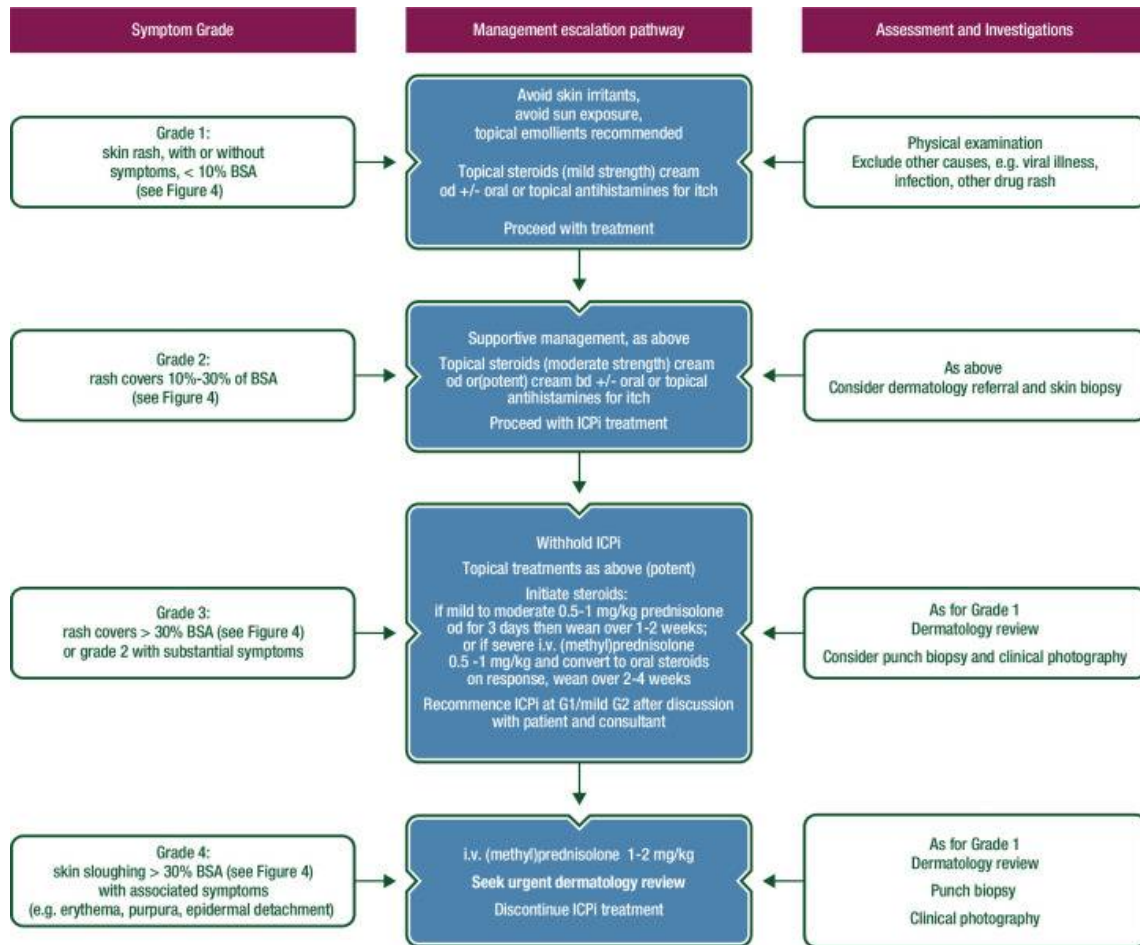


Figure 8: gestion de la toxicité cutanée selon les recommandations de l'ESMO.

2. LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE ENDOCRINIENNE :

a. LES DYSTHYROÏDIES :

Le monitoring de la fonction thyroïdienne sous immunothérapie est une étape fondamentale avant, au cours et après le traitement par inhibiteurs de point de contrôle. La figure 9 résume les recommandations de l'ESMO pour le suivi, le diagnostic et la prise en charge des différents troubles thyroïdiens ;

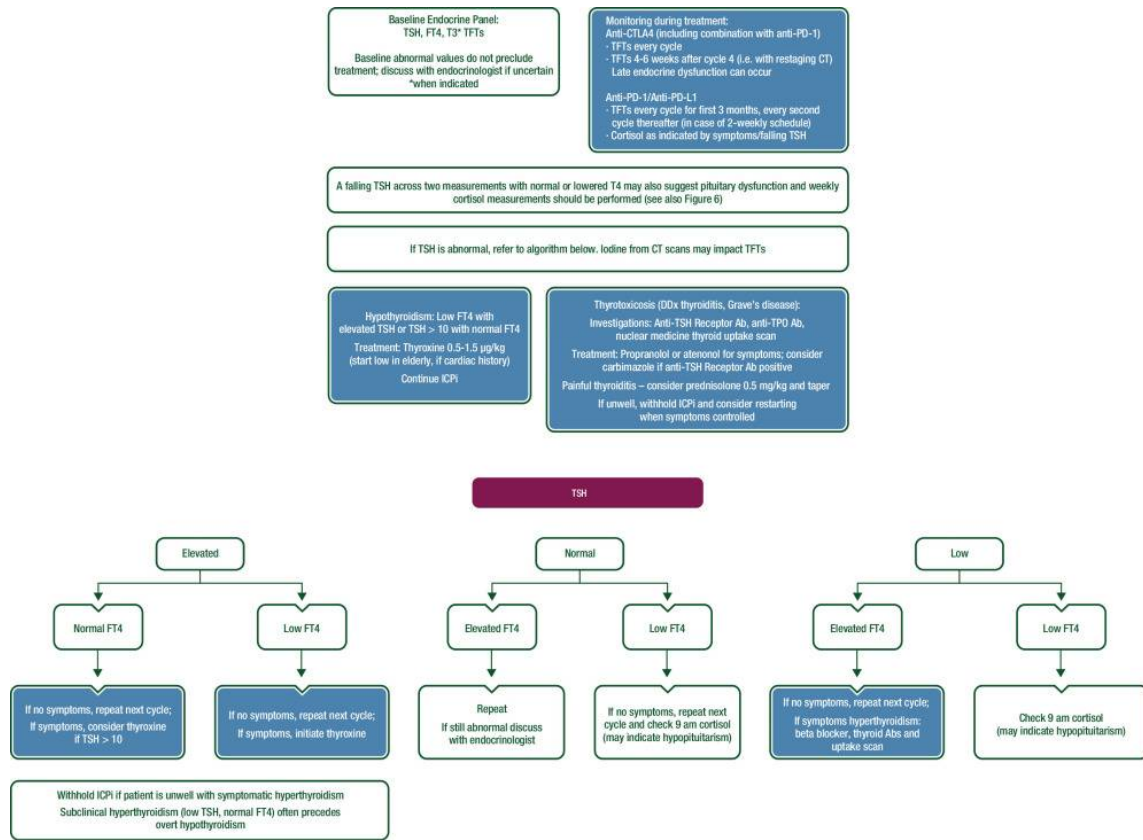


Figure 9: Les étapes de la prise en charge des dysthyroïdies selon l'ESMO

En cas de fatigue ou d'autres troubles en rapport avec une hypothyroïdie même subclinique, une substitution par des hormones thyroïdiennes doit être envisagée. La thyrotoxicose se manifeste par un amaigrissement, des palpitations, une thermophobie, des tremblements, de l'anxiété et de la diarrhée. Si les patients sont symptomatiques, le propranolol pour gérer les symptômes jusqu'à leur résolution doit être envisagé avec une consultation endocrinienne. Le test des anticorps anti-récepteurs de la TSH est nécessaire en cas d'ophtalmopathie faisant suspecter une maladie de Basedow. Rarement, le carbimazole ou les stéroïdes sont nécessaires. Dans ces cas, le traitement par immunothérapie doit être suspendu jusqu'à la guérison des symptômes. Le traitement hormonal substitutif (THS) est généralement de longue durée.

6.1 LES HYPOTHYROÏDIÉS : (Tableau 1)

Grading de la toxicité thyroïdienne	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique et TSH < 10 mUI/L	Poursuite de l'IO et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 6 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés TSH > 10 mUI/L	Discuter la suspension de l'IO jusqu'à la disparition des symptômes. Débuter la supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. Consultation endocrinologue spécialisé.
Grade 3 à 4: symptômes sévères	Suspendre IO jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. Consultation endocrinologue spécialisé.

Tableau 1: Gestion de l'Hypothyroïdie immuno-induite en fonction des grades

6.2 LES HYPERTHYROÏDIES : (Tableau 2)

Grade de la toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers	Poursuite de l'IO et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 3 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés	Discuter la suspension de l'IO jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter un traitement symptomatique. Si hyperthyroïdie > 6 semaines doser les anticorps anti récepteur de la TSH et considérer un traitement par ATS. Une corticothérapie est rarement nécessaire. +/- consultation endocrinologique.
Grade 3 à 4 : symptômes sévères	Suspendre l'IO jusqu'à la résolution des symptômes. Consultation endocrinologique. Débuter un traitement symptomatique. Si symptômes sévères : hospitalisation, corticothérapie 1 à 2 mg/kg/j et discuter les ATS.

Tableau 2: Gestion de l'hyperthyroïdie immuno-induite selon son grade

b. L'HYPOPHYSITE :

La symptomatologie clinique de l'hypophysite n'est pas spécifique ce qui rend son diagnostic difficile avec un syndrome de compression tumorale (céphalées, troubles du champ visuel) ou d'insuffisance hypophysaire (asthénie, amaigrissement, troubles digestifs, aménorrhée ou impuissance). Fréquemment, de faibles taux sanguins simultanés de TSH, d'hormone corticotrope et/ou d'hormone folliculostimulante/hormone lutéinisante (FSH/LH) indiquent une hypophysite comme diagnostic le plus probable. Les patients peuvent présenter une hypothyroïdie et/ou un hypocortisolisme et se plaindre d'un faible taux de testostérone. Il faut effectuer rapidement une IRM cérébrale qui montre souvent une tuméfaction avec rehaussement de l'hypophyse.

Dès la confirmation du diagnostic, le traitement par IO doit être interrompu dans toute hypophysite de grade 2 ou plus et un traitement hormonal substitutif immédiat. En cas de céphalées ou de troubles neurologiques, les corticostéroïdes à forte dose doivent être administrés avec une dégression progressive sur 4-6 semaines. Il s'agit d'une complication potentiellement irréversible et un traitement d'hydrocortisone à dose physiologique doit souvent être maintenu au long cours. Un traitement substitutif hormonal de l'axe thyroïdienne et gonadotrope doit être effectuée en cas d'atteinte (Figure 10 et Tableau 3).

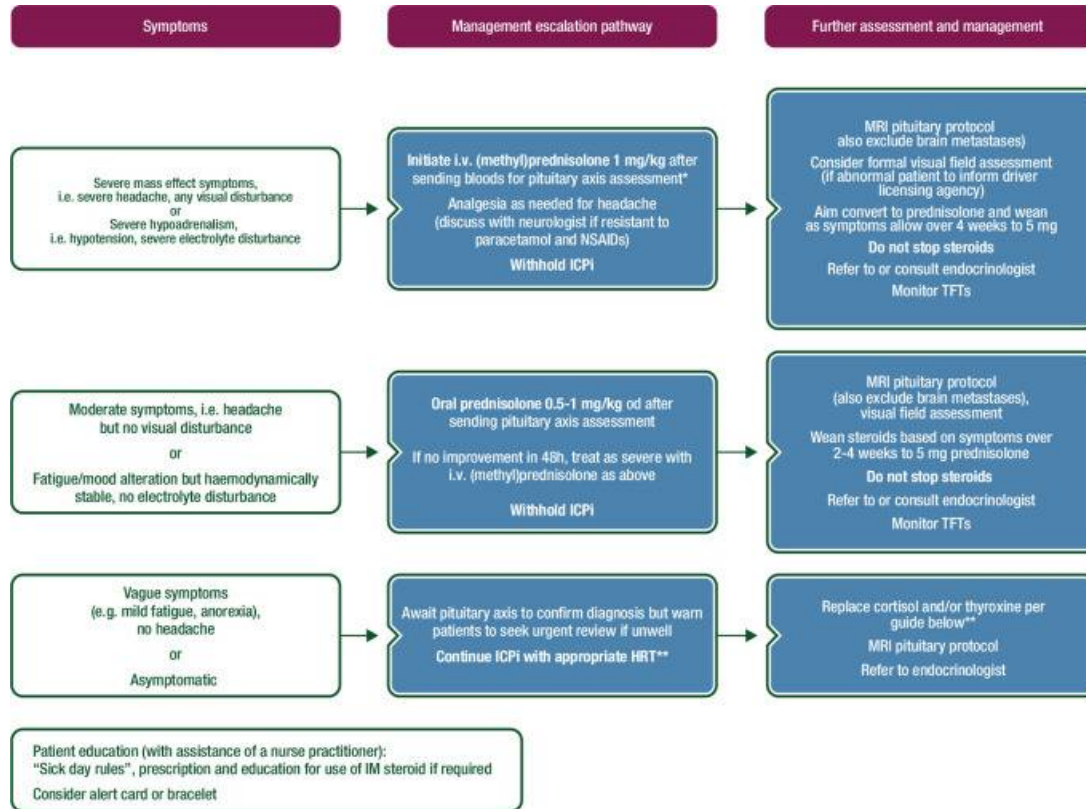


Figure 10: Recommandations de l'ESMO pour la gestion de l'hypophysite

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers.	Discuter la suspension de l'IO jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15 à 30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. Consultation endocrinologie.
Grade 2 : symptômes modérés.	Discuter la suspension l'IO jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15 à 30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. Consultation endocrinologie.
Grade 3 : symptômes sévères.	Suspendre l'IO jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15 à 30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. Consultation endocrinologie. Discuter corticothérapie 1 à 2 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines.

Tableau 3: Prise en charge de l'hypophysite immuno-induite en fonction de son grade

c. LE DIABETE :

La surveillance de la glycémie chez les patients traités par IO est recommandée pour détecter précocement l'apparition d'un diabète sucré. Même les patients atteints de diabète de type 2 peuvent développer une acidocétose, un événement peu fréquent mais potentiellement mortel qui doit être traité conformément aux recommandations directives. On ne sait pas si un traitement avec des stéroïdes à haute dose peut empêcher la perte totale des cellules bêta des îles de Langerhans, mais ces molécules auront très probablement une influence négative sur le contrôle du diabète chez ces patients.

Le peptide C et l'Abs contre la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) et les cellules des îlots (ICA) doivent être mesurés pour distinguer le type 1 du type 2.

La reprise du traitement par IO peut être envisagée une fois le patient stabilisé par une l'insulinothérapie.

d. L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE :

Un effet secondaire rare mais peut être mortel nécessitant le dosage de la cortisolémie avant le début du traitement et devant tout signe pouvant orienter vers une insuffisance surrénalienne aiguë et aussi avant toute chirurgie sous immunothérapie. Le FDA Oncology Drug Advisory Council s'est réuni le 9 février 2021 pour examiner les données de KEYNOTE-522. Dans cette analyse intermédiaire, 2,2 % des patients ont présenté une insuffisance surrénalienne primaire et 1,9 % des patients ont présenté une hypophysite. Une patiente est décédée d'une crise surrénalienne le lendemain de sa chirurgie mammaire. Son taux de cortisol n'était que de 3 nmol/L (intervalle normal de 172 à 497), ce qui représente probablement une insuffisance surrénalienne non diagnostiquée au moment de la chirurgie.

La prise en charge repose sur le diagnostic clinique et biologique et sur la mise en route d'un traitement par corticostéroïdes et minéralocorticoïdes avec la suspension provisoire voire l'arrêt définitif de l'IO en cause en fonction du grade de l'atteinte et sa réponse au traitement (Figure 11).

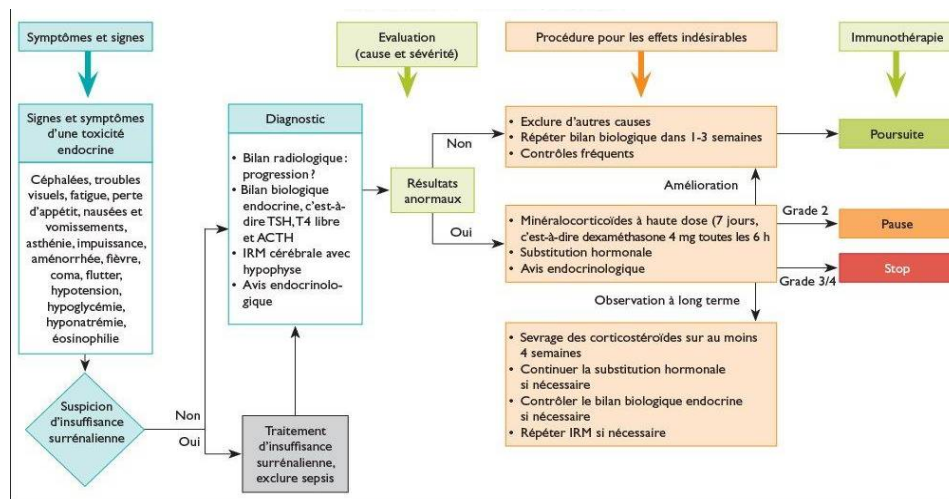


Figure 11: arbre décisionnel devant une toxicité endocrine immuno-induite

3. LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE GASTRO-INTESTINALE :

Les diarrhées sont des effets secondaires aussi très fréquents (27 à 31%) et environ 12% des patients peuvent avoir une colite de grade 3 ou 4, avec un risque de perforation intestinale allant jusqu'à 0,5%.¹⁰. Tous les patients doivent être surveillés cliniquement, avec recours à la paraclinique au moindre doute, une origine infectieuse doit toujours être exclue. Histologiquement, l'infiltrat peut être neutrophilique, lymphocytaire ou mixte. Le côlon descendant est fréquemment affecté.

Chez les patients avec des symptômes légers (grade 1 ou 2), un traitement de lopéramide est indiqué. En cas de non-amélioration après 5-7 jours, une corticothérapie de prednisone à la dose de 1 mg/kg per os est indiquée. Dès l'amélioration des symptômes, les corticoïdes doivent être sevrés sur au moins quatre semaines.

Les diarrhées de grade 3 ou 4, ou de grade 2 persistantes, ou les rectorragies imposent la réalisation d'une endoscopie avec biopsies. Le patient doit être hospitalisé et recevoir une corticothérapie parentérale avec la méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg/jour. En cas de corticorésistance, un traitement anti-TNF par infliximab (5 mg/kg) toutes les deux semaines est indiqué. (Figure 12 et tableau 4).

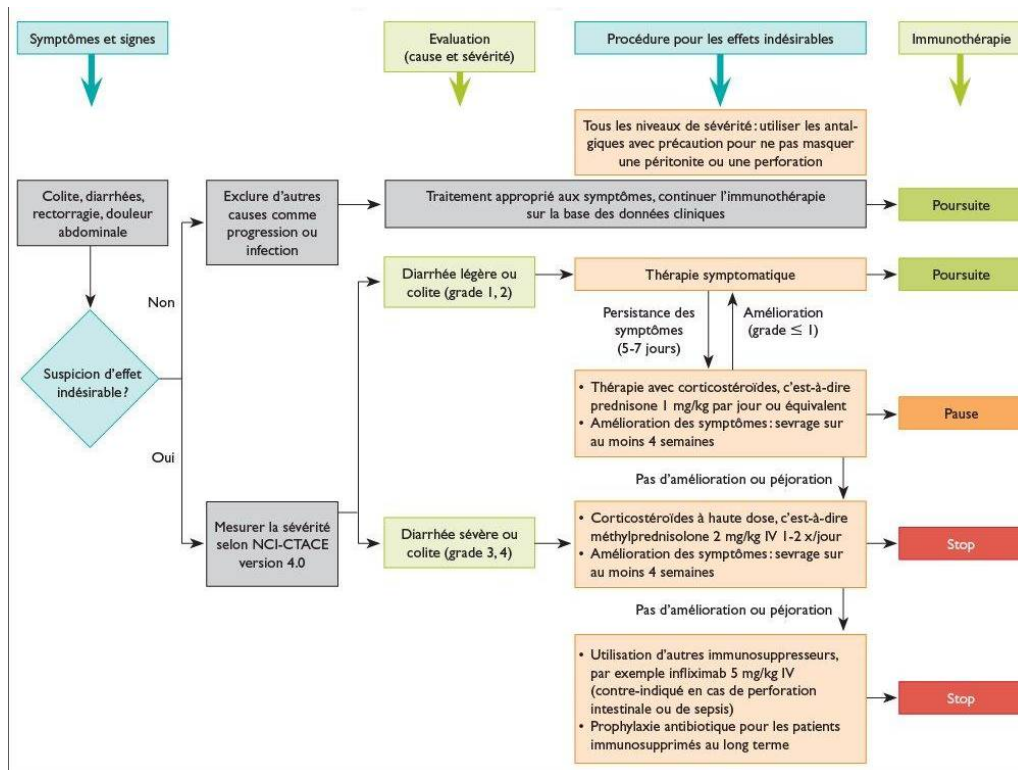


Figure 12: conduite à tenir devant une toxicité gastro-intestinale liée à l'immunothérapie

Grading diarrhée/colite	Prise en charge	suivi
<p>Grade 1</p> <p>< 3-4 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p>	<p>Continuer immunothérapie</p> <p>Traitement symptomatique : loperamide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose</p>	<p>Surveillance rapprochée</p> <p>Si aggravation clinique ou persistance des symptômes > 14 jours : prise en charge comme grade 2</p>
<p>Grade 2</p> <p>4-6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p> <p>Douleurs abdominales, diarrhées nocturne, hématochézie n'interfèrent pas avec AVQ</p>	<p>suspension temporaire de l'immunothérapie</p> <p>Traitement symptomatique : loperamide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose</p>	<p>Si amélioration à grade 1: Reprise immunothérapie</p> <p>Si persistance > 3 jours ou récurrence : Prednisone 0.5-1 mg/kg per os (sans attendre endoscopie)</p> <p>Si amélioration sous prednisone à grade 1 : Sevrage des stéroïdes sur > 1 mois</p> <p>Évaluer si reprise immunothérapie</p> <p>Si péjoration sous prednisone ou persistance > 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prise en charge comme grade 3-4
<p>Grade 3-4</p> <p>> 6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle, interfèrent avec AVQ, incontinence</p> <p>G3 : Douleurs abdominales sévères, péritonite</p> <p>G 4 : Etat clinique menaçant, perforation</p>	<p>Arrêt définitif de l'immunothérapie</p> <p>Considérer l'hospitalisation et isolement</p> <p>Traitement symptomatique</p> <p>Endoscopie obligatoire</p> <p>Considérer Rx/CT</p> <p>Méthylprednisone 1-2 mg/kg iv</p>	<p>Si amélioration:</p> <p>Continuer corticostéroïdes jusqu'à grade 1, puis sevrage sur 1-2 mois</p> <p>Si péjoration ou persistance > 72 heures ou récurrence :</p> <p>Infliximab 5 mg/kg (contre- indication: Sepsis, perforation, insuffisance cardiaque (III-IV))</p> <p>Peut être répété après 15j</p> <p>Recherche hépatites virales</p>
<p>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient recevant un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à ≥ 20 mg prednisone/jour si durée > 1 mois.</p>		

Tableau 4: prise en charge des toxicités gastro-intestinales immuno-induites

4. LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE HEPATIQUE :

Le contrôle de la fonction hépatique figure dans le bilan pré thérapeutique de l'IO avant chaque perfusion pour détecter une élévation de la bilirubine ou des transaminases pouvant cacher une hépatite auto-immune insidieuse. Cette toxicité survient généralement entre 8 à 12 semaines après le début de l'immunothérapie qui convient de l'interrompre après l'exclusion des autres étiologies de l'hépatite.

Après élimination d'une autre étiologie, notamment une progression de la maladie au niveau hépatique, une infection virale, ou une autre médication hépatotoxique. Les médicaments immunomodulateurs seront utilisés à savoir les corticostéroïdes avec une surveillance de la fonction hépatique.

En cas d'une hépatite réfractaire, le recours aux immunosuppresseurs s'impose avec deux molécules le Mycophénolate mofétil (500-1000mg/12h) ou le tacrolimus (Tableau 5).

Algorithme de prise en charge d'hépatite		
Elevation des tests hépatiques	Prise en charge initiale	Suivi
Grade 1 Asymptomatique ASAT ou ALAT > ULN - 3xULN Bilirubine > ULN – 1.5xULN	Continuer immunothérapie	Suivi biologique 1- 2x/semaine
Grade 2 Asymptomatique ASAT ou ALAT > 3 - 5xULN Bilirubine > 1.5 – 3xULN	Mise en suspens temporaire de l'immunothérapie Si persistance après 1 semaine : prednisone 0.5-1 mg/kg	Suivi biologique aux 3 jours Si amélioration à grade 1 ou normalisation : Réduction progressive des stéroïdes sur > 1 mois Reprise immunothérapie dès que prednisone < 10mg/j
Grade 3 ASAT ou ALAT > 5 - 20xULN Bilirubine > 3 – 10xULN Dysfonction hépatocellulaire	Arrêt de l'immunothérapie Discuter hospitalisation Prednisone 1-2 mg/kg po ou méthylprednisone 1-2 mg/kg iv Considérer une biopsie hépatique	Suivi biologique tous les 1-2 jours Si amélioration : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Continuer stéroïdes jusqu'à grade 2 ▪ Sevrage des stéroïdes sur > 1 mois ▪ Evaluer si reprise immunothérapie dès que prednisone <10mg/j Si persistance après 3 jours ou récurrence : Considérer mycophenolate mofetil 500-1000 mg 2x/j Infliximab
Grade 4 ASAT ou ALAT > 20xULN Bilirubine > 10xULN Dysfonction hépatocellulaire décompensée (ascite, encéphalopathie)		

Tableau 5: conduite à tenir devant une hépatite immuno-induite.

5. LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE PULMONAIRE :

Elle peut être observée à tout moment, mais elle a tendance à survenir plus tard que les autres toxicités généralement quelques mois après le début du traitement. Ses caractéristiques radiologiques ne sont pas pathognomoniques et peuvent revêtir plusieurs aspects : opacités en verre dépoli, une apparence cryptogénique de type pneumonie organisée et un schéma de pneumonie interstitielle [71.72.73], ainsi que des signes de pneumonie d'hypersensibilité.

La biopsie pulmonaire n'est pas nécessaire mais elle peut apporter une réponse en cas de doute radiologique ou clinique sur l'étiologie des infiltrats pulmonaires. La biopsie pulmonaire Trans bronchique peut garantir un diagnostic d'infection ou de malignité, et peut-être une maladie granulomateuse ou une pneumonie organisée, Alors qu'une biopsie pulmonaire chirurgicale utilisant la chirurgie thoroscopique assistée par vidéo est plus susceptible de garantir un diagnostic spécifique. La décision de procéder à la biopsie et le choix de la technique dépendront de la localisation et de la distribution de la maladie à l'imagerie, de la disponibilité d'une équipe d'intervention chirurgicale thoracique et de tout risque spécifique pour le patient. Si une biopsie est pratiquée, il est essentiel que le pathologiste soit informé du contexte et de la raison de la procédure de diagnostic. Également, selon le tableau radiologique au scanner, une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire permettra d'identifier les infections, y compris les agents potentiels opportunistes ou atypiques, et est recommandée dans toute pneumonie symptomatique.

Dans les pneumonies de grade 1 à 2, le traitement consiste en une corticothérapie orale avec de la prednisone 1 mg/kg par jour ou équivalent. L'évaluation clinique doit se faire tous les 2 à 3 jours initialement et, idéalement, aussi radiologiquement en cas de pneumonie de grade 2. La dégression lente des corticostéroïdes se fera sur 4 à 6 semaines après la guérison et la reprise de l'inhibiteur de point de contrôle ne sera autorisée qu'à une dose de corticoïdes égale ou inférieure à 10 mg de prednisone orale par jour.

Dans les cas modérés à sévères de grade 3 à 4, l'hospitalisation du malade et l'arrêt définitif du traitement par immunothérapie s'imposent avec la mise en route d'une corticothérapie intraveineuse à haute dose. Corticoïdes : méthylprednisolone 2–4 mg/kg/j ou équivalent. En l'absence d'amélioration clinique ou radiologique après deux jours de

traitement, des stratégies immunosuppressives supplémentaires doivent être mises en œuvre. L'ajout d'infliximab, de mycophénolate mofétil (MMF) ou de cyclophosphamide sont des options possibles. La dégression doit être très lente et prudente, sur 6 semaines ou plus ; des rechutes de pneumonite pendant la réduction progressive des stéroïdes ont été signalées, ce qui fait craindre la récurrence après la reprise de l'immunothérapie (Tableau 6).

Chez ces patients, une antibioprophylaxie et des IPP doivent être prescrits, ainsi qu'une recherche de BK avant la mise en place d'un traitement anti TNF.

Grade	Gestion
<p>1</p> <p>Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement</p>	<p>Envisager de suspendre l'IPCI-</p> <ul style="list-style-type: none"> -Envisager des consultations en pneumologie et en infectiologie- Réimagerie au moins avant chaque cycle de traitement par IpCI (au moins toutes les 3 semaines). _Si la réimagerie montre une résolution des résultats radiographiques, aucune autre imagerie CT n'est nécessaire ; reprendre le traitement avec un suivi étroit. -Si preuve de progression, traiter au grade supérieur. <p>- Si aucun changement, envisager la poursuite du traitement avec un suivi étroit des nouveaux symptômes-</p> <ul style="list-style-type: none"> -Si les symptômes se développent, traiter au grade supérieur. -Auto surveillance des symptômes et de la saturation en oxygène (à l'aide d'un oxymètre de pouls personnel) tous les 2 à 3 jours. -Si anomalies de l'imagerie thoracique disparaissent, envisager la reprise du traitement avec un suivi étroit.
<p>2</p> <p>Symptomatique ; limitation des AVQ instrumentales ; intervention médicale indiquée.</p>	<p>Maintenir l'IO</p> <p>Envisager une hospitalisation- -Consultation pulmonaire pour une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire.</p> <p>Envisager des biopsies pour des lésions atypiques-</p> <p>Initier méthylprednisolone 1 mg/kg/jour (IV ou équivalent oral).</p> <p>Jour 2-3 de corticostéroïdes/soins de soutien : Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 2, commencer une diminution lente des corticoïdes sur >1 mois. Si les symptômes ne s'améliorent pas, ou s'aggravent, traiter comme un grade 3-4-</p> <p>Envisager une nouvelle prise de médicament si les symptômes et les anomalies d'imagerie disparaissent.</p>
<p>3</p> <p>Symptômes sévères ; limitation des soins autonomes ADL ; oxygène indiqué.</p> <p>4</p> <p>Compromission respiratoire menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (par exemple, intubation).</p>	<p>Arrêt définitif de l'IO</p> <p>Hospitalisation ; envisager des soins en USI-</p> <p>Consultation pulmonaire pour bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire.</p> <p>Envisager des biopsies pour des lésions atypiques</p> <p>Initier la méthylprednisolone IV : 2 mg/kg/jour.</p> <p>Jour 2-3 des corticostéroïdes/soins de soutien :</p> <p>Si pas d'amélioration clinique, ajouter infliximab ou cyclophosphamide, mycophénolate mofétil.</p> <p>Si amélioration clinique : réduire les corticostéroïdes à 1 mg/kg/jour et diminuer lentement sur >2 mois. - Reprise du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grade 3 : envisager la reprise du médicament au cas par cas après des discussions pesant les risques/bénéfices avec le patient et seulement si les symptômes et les anomalies d'imagerie disparaissent. - Grade 4 : Arrêt définitif de l'ICI.

Tableau 6: Gestion de la toxicité pulmonaire liée à l'immunothérapie

6. LA PRISE EN CHARGE DES TOXICITES RARES :

6.1 LA CARDIOTOXICITE :

La gestion de la toxicité cardiovasculaire des IO doit impliquer l'oncologue et le cardiologue. Elle est rare mais souvent mortelle en raison de sa complexité et la pauvreté des données disponibles. Les stratégies de traitement actuelles ont été extrapolées à partir des paradigmes de traitement standard des patients atteints de troubles cardiaques non liés à l'immunothérapie. L'hospitalisation en unité de soins intensifs s'impose devant une symptomatologie clinique avec une troponine élevée, un Holter ECG continu et une surveillance hématologique et hémodynamique seront faits en urgence : biomarqueurs tels que la créatine kinase muscle/cerveau (CK-MB) et la créatine kinase sérique (CK) à la recherche des signes de myosite associée. Une échocardiographie pour évaluer la contractilité et éventuellement une IRM cardiaque à la recherche d'anomalies structurelles.

La conduite actuelle de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO)/ et du NCCN (Réseau national de lutte contre le cancer) préconisent 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie intraveineuse ou orale, et dans les cas réfractaires, la méthylprednisolone en IV à dose 500-1000 mg [74]. Une revue récente suggère l'administration intraveineuse à 500-1000 mg / jour jusqu'à stabilité clinique, puis passage à la prednisolone orale à 1mg/kg / jour, avec une diminution progressive sur 4 à 6 semaines [75]. Les IO doivent être arrêtés et des corticostéroïdes à forte dose (c'est-à-dire méthylprednisolone 1 000 mg/jour) doivent être initiés chez les patients atteints de myocardite associée aux IO. En fonction de la présentation clinique des patients et de leur réponse au traitement initial, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées ; globuline antithymocytaire(ATG) ou immunoglobuline intraveineuse (IVIg) (Tableau 7).

Grade	Description du CTCAE	Gestion
1	Tests de biomarqueurs cardiaques anormaux, ECG anormal	Refaire un ECG de base et une évaluation des biomarqueurs cardiaques (BNP, troponine) pour établir s'il y a un changement notable pendant le traitement Les anomalies légères doivent être observées de près pendant le traitement.
2	Tests de dépistage anormaux avec des symptômes légers	Contrôler de manière optimale les maladies cardiaques (par exemple, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire) Contrôler de manière proactive les facteurs de risque cardiaques (notamment l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'arrêt du tabagisme et le suivi du diabète).
3	Tests ou symptômes modérément anormaux	- BNP > 500 pg/ml, troponine >99% de la normale institutionnelle, nouveaux résultats ECG (allongement du QTc, nouvelle maladie de la conduction ou modifications des ondes ST-T) -Envisager de ne pas administrer l'IPCI. - Si une période de stabilisation est atteinte et qu'une toxicité cardiaque définitive n'a pas été identifiée, il peut être raisonnable d'envisager de remettre le patient sous IPCI, avec une surveillance accrue. - En cas de lésion cardiaque ou de décompensation confirmée, suspendre le traitement par ICI jusqu'à stabilisation. - Traiter de façon optimale les conditions cardiaques identifiées - Envisager des corticostéroïdes si une myocardite est suspectée
4	Décompensation modérée à sévère, nécessité d'une Médication ou d'une intervention en IV, risque vital.	Arrêter définitivement l'IO Si une myocardite est identifiée, envisager des corticostéroïdes à forte dose (1 mg/kg de méthylprednisolone (IV) pendant au moins plusieurs jours) jusqu'à ce que l'état s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1, puis envisager au moins 4-5 semaines de doses dégressives (Note 2). Ajouter des agents immunosuppresseurs supplémentaires dans les cas réfractaires graves. Donner des traitements de soutien supplémentaires, y compris un traitement approprié de l'insuffisance cardiaque. Un traitement supplémentaire des affections cardiaques détectées doit être fourni.

Tableau 7: management de la toxicité cardiologique des immunothérapies

6.2 LA TOXICITE NEUROLOGIQUE :

Cette toxicité, bien que très peu fréquente, mais son installation est grave et parfois irréversible. Elle peut toucher le système nerveux central et périphérique. La prise en charge optimale repose sur le diagnostic précoce et le traitement adapté au grade. Elle nécessite l'arrêt provisoire ou définitif de l'immunothérapie et l'instauration d'une corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j ou en bolus de méthylprednisolone de 240 à 1000 mg/j pendant 3 à 5 jours consécutifs. La corticorésistance est palliée par un traitement de 2ème ligne par les Immunoglobulines intraveineuses ou des échanges plasmatiques.

6.3 LA NEPHROTOXICITE :

La bonne gestion de la neurotoxicité repose sur le diagnostic précoce et le traitement par des corticostéroïdes oraux (prednisone) à raison de 1 mg/kg par jour (jusqu'à 60 mg par jour) pour les maladies de stade 3-4 et le solumédrol IV pour les insuffisances rénales aiguës nécessitant une dialyse, suivies d'une surveillance étroite et de l'arrêt de l'IO jusqu'à ce que la créatinine retourne au grade 1 (<1,5 fois la valeur de base). Le mycophénolate mofétil, un immunomodulateur utilisé avec succès chez les patients résistants et dépendants aux stéroïdes atteints d'IRA [76].

Une consultation en néphrologie spécialisée est nécessaire pour toute toxicité de grade 2 ou plus, les cas de néphrite récurrente ou les présentations complexes nécessitent une confirmation par une biopsie rénale. Le traitement consiste généralement à maintenir l'IO et à administrer des corticostéroïdes. Avec cette approche, la plupart des patients verront leur IRA disparaître en quelques semaines [77].

6.4 LA TOXICITE MUSCULOSQUELETTIQUE :

En cas d'arthrite inflammatoire de grade I, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont prescrits, avec un passage aux corticostéroïdes à faible dose si pas d'amélioration clinique. Les infiltrations intra-articulaires peuvent être utiles particulièrement pour les articulations plus importantes avec une atteinte de moins de trois articulations. En cas d'arthrite inflammatoire réfractaire ou progressive (> 4 semaines), une immunosuppression supplémentaire par des agents anti-TNF, le méthotrexate, la sulfasalazine ou le léflunomide [78], selon le phénotype clinique de la présentation. Les IO peuvent être poursuivis avec une surveillance étroite en cas de toxicité légère, et doivent être suspendus ou définitivement arrêtés si la toxicité est grave.

6.5 L'HEMATOTOXICITE :

La prise en charge optimale des effets secondaires hématologiques de l'IO est encore inconnue. Le diagnostic différentiel de la cytopénie comprend la progression du cancer, l'atteinte de la moelle osseuse, les saignements gastro-intestinaux et l'effet médicamenteux [79]. Une consultation spécialisée avec un hématologue entraîné s'impose pour initier une corticothérapie à haute dose et/ou d'autres médicaments immunosuppresseurs [80].

7. LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE AU COURS DE PERFUSION :

L'anaphylaxie est une toxicité potentielle communes à toutes les molécules thérapeutiques et également pour les inhibiteurs de point de contrôle. Sa prise en charge (Tableau 8) doit être rapide et adaptée à son degré.

Grade	Description du CTCAE	Gestion
1	Réaction légère et transitoire. Interruption de la perfusion non indiquée.	La vitesse de perfusion du médicament peut être diminuée, ou la perfusion temporairement interrompue, jusqu'à la résolution de l'événement - Envisager de réduire la vitesse de perfusion lors de la reprise ou des perfusions ultérieures
2	Interruption de la perfusion indiquée mais réponse rapide au traitement symptomatique	Des AINS, des antihistaminiques, des opioïdes et des corticostéroïdes peuvent être utilisés selon les directives de l'investigateur Envisager une prémédication pour les perfusions ultérieures.
3	Réaction prolongée Récurrence des symptômes après une amélioration initiale	Arrêter définitivement l'IO Pour les réactions sévères qui engagent le pronostic vital : Hospitalisation Prendre en charge le patient de la manière cliniquement appropriée (par ex. antihistaminiques, oxygène, fluides, opioïdes, corticostéroïdes, bronchodilatateurs, etc.
4	Conséquences mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée	✓Référer à un allergologue pour prévenir d'éventuelles réactions futures.

Tableau 8 : Prise en charge des réactions allergiques à la perfusion de l'immunothérapie

V. PRINCIPES DE REPRISES DU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE :

La sécurité du retraitement par immunothérapie (IO) suite à une toxicité liée au système immunitaire représente un des problèmes majeurs en pratique clinique. Dans les essais cliniques prospectifs, le traitement par IO doit être définitivement arrêté si l'ESLI est grave avec une imputabilité confirmée. Dans une étude rétrospective, un traitement anti-PD-1 a été administré après un événement indésirable sévère lié à l'ipilimumab nécessitant une immunosuppression chez des patients atteints de mélanome. Un traitement anti-PD-1 ultérieur a entraîné un faible taux de récurrence de l'IRAE (3 %), ce qui suggère qu'un traitement avec un autre agent d'immunothérapie peut être une approche de retraitement appropriée. Néanmoins, de nouveaux ESLI sont survenus fréquemment (34 %), avec 21 % de grade 3-4 [81]. Une autre étude rétrospective a exploré des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules traités par un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 qui ont présenté des ESLI nécessitant une suspension de l'immunothérapie, et/ou un traitement par glucocorticoïdes, et qui ont ensuite été retraités avec anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Parmi 39 patients retraités, 50 % n'ont plus eu d'ESLI, 26 % ont eu une récurrence de l'événement initial et 23 % ont eu un nouvel événement [82]. Dolladille et al ont évalué le taux de récurrence de l'ESLI après la reprise du traitement par IO chez les patients atteints de cancer. Un total de 24 079 ESLI associés à au moins un IO ont été identifiés à partir d'une base de données. Le taux de récurrence d'un même ESLI était de 28,8 %, tandis qu'un autre ESLI est survenu chez 4,4 % des patients. Cette étude a montré que la colite, la pneumonie et l'hépatite étaient associées à un taux de récurrence plus élevé, tandis que les événements surrénaliens étaient associés à un taux de récurrence plus faible [83]. Ces résultats suggèrent que le redémarrage de la thérapie IO après la résolution des ESLI peut conduire à des ESLI récurrents ou nouveaux. La reprise du traitement par ICI pourrait être envisagée pour certains patients avec une surveillance appropriée et l'utilisation d'algorithmes de traitement standard pour identifier et traiter les événements indésirables [83].

Lors de la reprise des immunothérapies, la gravité et le type de l'événement antérieur, la disponibilité d'options de traitement alternatives et l'état général du patient et son stade doivent être pris en compte. Les toxicités potentiellement mortelles, notamment cardiaque,

pulmonaire ou neurologique représentent une contre-indication formelle au retraitement par IO [84]. Alors qu'en cas de troubles endocriniens, les patients peuvent reprendre le traitement par IO après la réplétion hormonale et la résolution des symptômes aigus. Cette décision sera prise en réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant oncologues et différents spécialistes d'organes. Les recommandations pour le retraitement avec des ICI après la survenue d'ESLI sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 13) :

La toxicité	Indications d'une reprise prudente	Indications d'arrêt définitif
Endocrinienne	Réplétion hormonale endocrinienne et résolution des symptômes aigus	Inflammation hypophysaire symptomatique
Dermatologique	Grade ≤ 1 , rash ou prurit	Grade 4, dermatite bulleuse de grade 3-4, Syndrome Stevens Johnson/NET
Hépatique	Grade ≤ 2 , transaminase/bilirubine < normales, stéroïde < 10 mg/j	Hépatite de grade 3-4
Colite	Colite de grade 2-3, stéroïde < 10 mg/j	Colite de grade 4
Pneumonie	Grade 1 à 2, arrêt des stéroïdes	Pneumopathie de grade 3 à 4, aucune amélioration après 48 à 72 h de stéroïdes
Neurologique	Neuropathie périphérique de grade 1-2	Syndrome de Guillain-Barré, encéphalite modérée/sévère, myélite transverse, myasthénie grave de grade 2-4,
Cardiaque	Myocardite de grade 1	Myocardite grade 2-3, péricardite
Rhumatologique	Stabilisation après des soins de support adéquats	Arthrite inflammatoire sévère qui altère les AVQ
Rénale	Grade 1-2, stéroïde < 10 mg/j	Protéinurie grade 3-4
Oculaire	Grade ≤ 2	Uvéite ou épisclérite de grade 3-4

Tableau 9 : toxicités immuno-induites et indications de reprise de l'immunothérapie

VI. MECANISMES DE RESISTANCE A L'IMMUNOTHERAPIE :

La résistance aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire représente un challenge pour les oncologues malgré les énormes progrès qu'a connu cette option thérapeutique (essais de grande envergure, des recherches cliniques, des centres spécialisés, des réseaux de surveillance des toxicités....) certains patients ne répondent pas au traitement depuis son instauration et présente donc une résistance primaire, tandis que d'autres présentent une réponse initiale puis progressent et rechutent sous immunothérapie, et c'est la résistance secondaire.

Cette résistance implique plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques :

A. LES FACTEURS INTRINSEQUES :

- La principale cause de résistance à l'inhibition des points de contrôle est l'absence d'antigènes tumoraux de surface reconnaissables par les cellules lymphocytaires T [85].
- Des mutations dans la machinerie de l'expression et la présentation des antigènes sur la surface restreinte par le CMH, (telles que le protéasome ou les transporteurs associés), les bêta-2-microglobuline (B2M), qui est nécessaire pour les molécules HLA de classe I et de transport de la cellule de surface, et sa carence conduit à un manque de CD8 T [86].
- L'augmentation des transcrits de PD-L1 par le potentiel des voies de signalisation qui aboutit à l'exclusion des cellules T effectrices et leur inhibition. L'expression des alternatives des points de contrôle immunitaire co-inhibiteurs entraînent le même résultat [87].
- Une infiltration réduite de cellules T a conduit à la résistance au blocage de PD-1 chez les patients atteints de mélanome [88].

B. LES FACTEURS EXTRINSEQUES :

Ces mécanismes extrinsèques font intervenir des composants autres que les cellules tumorales dans le microenvironnement tumoral, notamment les Tregs, les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), les macrophages M2 et d'autres points de contrôle immunitaire inhibiteurs. Ces facteurs peuvent participer ensemble à l'inhibition des réponses immunitaires anti tumorales.

Les Tregs, qui peuvent être identifiés par l'expression du facteur de transcription FoxP3, jouent un rôle central dans le maintien de l'auto-tolérance. On sait que les Tregs suppriment les réponses des lymphocytes T effecteurs (Teff) en sécrétant certaines substances chimiques

Tous ces facteurs participent à la résistance aux inhibiteurs de point de contrôle et à l'échec de cette thérapeutique très onéreuse, ayant prouvé une efficacité particulière avec des réponses prolongées dans le temps, d'où l'intérêt d'une sélection rigoureuse des candidats à cette thérapie en prenant en considération tous les facteurs pouvant être à l'origine d'un échec thérapeutique.

Conclusion

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est une thérapie anti-cancéreuse innovante, qui a bouleversé l'histoire naturelle d'un certain nombre de cancers solides, son spectre d'activité s'élargit jour après jour lui permettant de prendre de plus en plus de la place dans l'arsenal thérapeutique antitumoral. Cependant, la sélection rigoureuse des candidats à l'immunothérapie avant toute prescription, et le suivi régulier et alarmé au cours et même après la fin du traitement représentent les règles d'or de la manipulation des inhibiteurs de point de contrôle, afin d'éviter les possibles et diverses toxicités, souvent d'intensité modérée, mais pouvant être fatales, et aussi pour contrecarrer les mécanismes de résistance responsable de la progression tumorale et le noircissement du pronostic.



Résumés

RESUME

Titre : Toxicités des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et leurs prises en charge

Auteur : Saida LAMINE

Mots clés : immunothérapie, inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, toxicités, prise en charge

Introduction : les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire représentent une révolution dans le traitement des cancers, et un changement du paradigme thérapeutique par le ciblage de l'environnement tumoral au lieu de la tumeur elle-même, mais leur utilisation s'associe à des toxicités différentes de celles connues avec les traitements conventionnels et pose souvent le problème de diagnostic différentiel et de mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

Matériel et méthodes : il s'agit d'une revue de la littérature des mécanismes physiopathologiques des différentes toxicités immune-induites, de leurs présentations cliniques et paracliniques, ainsi que les différentes démarches thérapeutiques recommandées pour une gestion sage et ciblée des ces effets secondaires.

Résultats : les effets secondaires liés à l'immunothérapie touchent tous les systèmes de l'organisme, à des degrés variables, selon la prédisposition du patient et la précocité ou non de leur diagnostic et traitement. Des arbres décisionnels basés sur la classification par grade de ces toxicités ont été établies par les sociétés savantes afin d'harmoniser leur prise en charge dans les quatre coins du monde.

Conclusion : l'immunothérapie est une thérapie innovante efficace mais onéreuse, sa prescription nécessite une mobilisation logistique et financière importante. La bonne connaissance des toxicités ainsi que des démarches à suivre est le seul garant de son innocuité.

SUMMARY

Title: Toxicities of immune checkpoint inhibitors and their treatment

Author: Saida LAMINE

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, toxicities, management

Introduction: immune checkpoint inhibitors represent a revolution in cancer treatment, and a change in the therapeutic paradigm by targeting the tumor environment instead of the tumor itself, but their use is associated with toxicities different from those known with conventional treatments and often poses the problem of differential diagnosis and the initiation of immunosuppressive treatment.

Material and methods: this is a review of the literature of the pathophysiological mechanisms of the various immune-induced toxicities, their clinical and paraclinical presentations, as well as the various therapeutic approaches recommended for a wise and targeted management of these side effects.

Results: the adverse effects related to immunotherapy affect all the body systems , to varying degrees, depending on the predisposition of the patient and the precocity or not of their diagnosis and treatment. Decision trees based on the classification by grade of these toxicities have been established by learned societies in order to harmonize their management in the four corners of the world.

Conclusion: immunotherapy is an effective but expensive innovative therapy; its prescription requires significant logistical and financial mobilization. A good knowledge of the toxicities as well as the steps to follow is the only guarantee of its harmlessness.

ملخص

وعلاجها المناعي الحاجز مثبتات سمية :العنوان

لامين سعيدة :المؤلف

الإدارة ، السميّات ، المناعي الحاجز مثبتات ، المناعي العلاج :المفتاحية الكلمات

منبدلاً الورم بيئة استهداف خلال من العلاجي النموذج في وتعبيراً ، السرطان علاج في ثورة تمثل المناعي الحاجز مثبتات :مقدمة
التفريقي التشخيص مشكلة تطرح ما وغالبًا التقليدية بالعلاجات المعروفة تلك عن مختلفة بسميات يرتبط استخدامها ولكن ، نفسه الورم
للمناعة المثبط العلاج وبدء

وشبه السريرية اشكالها و ، بالمناعة المرتبطة السميّات لمختلف المرضية الفيزيولوجية الآليات لأدبيات مراجعة هذه :والطرق المواد
الجانبية الآثار لهذه الصائبية و الحكمة للإدارة بها الموصى المختلفة العلاجية الأساليب إلى بالإضافة ، السريرية

وسرعة المريض قابلية حسب متفاوتة بدرجات الجسم أجهزة جميع على تؤثر المناعي العلاج المرتبطة الجانبية الآثار :النتائج
إدارتها توحيد أجل من العلمية الجمعيات قبل من السميّات هذه درجة حسب التصنيف على بناءً توصيات إنشاء تم .عدمه أو التشخيص
العالم أركان في

بالسميات الجيدة المعرفة إن .كبيرة ومالية لوجستية تعبئة وصفته وتتطلب ، مكلف ولكنه فعال مبتكر علاج المناعي العلاج :خلاصة
. اضرارها تجنب ل الوحيد الضمان هي اتباعها يجب التي الخطوات وكذلك

Bibliographie

- [1] D. Hanahan, R.A. Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (2011), pp. 646-674
- [2] D.M. Pardoll. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 12 (2012), pp. 252-264
- [3] R.S. Herbst, J.C. Soria, M. Kowanetz, *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 515 (2014), pp. 563-567
- [4] S.L. Topalian, M. Sznol, D.F. McDermott, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 32 (2014), pp. 1020-1030
- [5] S.M. Ansell, A.M. Lesokhin, I. Borrello, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 311-319
- [6] J.S. Weber, K.C. Kahler, A. Hauschild. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*, 30 (2012), pp. 2691-2697
- [7] C.J. Voskens, S.M. Goldinger, C. Loquai, *et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 8 (2013), p. e53745
- [8] Boon T, van der Bruggen P. Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med* 1996 ; 183 :725—9.
- [9] Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100:776-81.
- [10] Riether C, Schürch C, Ochsenbein AF. From "magic bullets" to specific cancer immunotherapy. *Swiss Med Wkly*. 2013; 143:w13734.
- [11] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–168.

- [12] Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2016;12(3):413–425.
- [13] Naidoo J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709.
- [14] Caturegli P, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3225–3235.
- [15] Osorio J, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583–589.
- [16] Callahan M, et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: correlation with colitis. *J Clin Oncol.* 2011;29(15_suppl):2505–2505.
- [17] Dubin K, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun.* 2016;7(1):1–8.
- [18] Ramos-Casals M, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):1–21.
- [19] Arnaud-Coffin P, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer.* 2019;145(3):639–648.
- [20] D'Abreo N, Adams S. Immune-checkpoint inhibition for metastatic triple-negative breast cancer: safety first? *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(7):399–400.
- [21] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
- [22] Kumar V, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017; 8:49

- [23] Hua C, Boussemart, L.Mateus C.et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 45-51
- [24] Belum V, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016;60:12–25
- [25] Curry J.L. Tetzlaff M.T. Nagarajan P. et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017; 44: 158-176
- [26] Shi V.J. Rodic N. Gettinger S. et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 1128-1136
- [27] Tetzlaff M.T. Nagarajan P. Chon S. et al. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy. A detailed examination of the clinicopathologic features. *Am J Dermatopathol.* 2017; 39: 121-129
- [28] Uemura M. Faisal F. Haymaker C. et al. A case report of Grover's disease from immunotherapy-a skin toxicity induced by inhibition of CTLA-4 but not PD-1. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 55
- [29] Hodi F.S. O'Day S.J. McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711-723
- [30] Larkin J. Chiarion Sileni V. Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34
- [31] Eggermont A.M. Chiarion Sileni V. Grob J.J. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1845-1855
- [32] Torino F. Corsello S.M. Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28: 278-287

- [33] Nanda R, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676–684.
- [34] Adams S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397–404.
- [35] Chmidt P, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121.
- [36] Robert C. Schachter J. Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532
- [37] Martins F, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563–580.
- [38] Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):1–28.
- [39] Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Nat Compr Cancer Net.* 2018; 16:594–596.
- [40] Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34.
- [41] Gonzalez RS, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of ‘immunomodulatory gastroenterocolitis’ *Histopathology.* 2017;70(4):558–567.
- [42] Nanda R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol.* 2016 ;34(21) :2460.

- [43] Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC)+/- atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) *Ann Oncol.* 2021; 32:994–1004.
- [44] Adams S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):405–411.
- [45] Nishino M. Sholl L.M. Hodi F.S. et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015; 373: 288-290
- [46] Vogel W.V. Guislain A. Kvistborg P. et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol.* 2012; 30: e7-e10
- [47] Eckert A. Schoeffler A. Dalle S. et al. Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology.* 2009; 218: 69-70
- [48] Wilgenhof S. Morlion V. Seghers A.C. et al. Sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma sequentially treated with anti-CTLA-4 monoclonal antibody and selective BRAF inhibitor. *Anticancer Res.* 2012; 32: 1355-1359
- [49] Johnson D.B. Balko J.M. Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1749-1755
- [50] Zimmer L. Goldinger S.M. Hofmann L. et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 210-225
- [51] Tadokoro T. Keshino E. Makiyama A. et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. *Circ Heart Fail.* 2016; 9: e003514.
- [52] Läubli H. Balmelli C. Bossard M. et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunotherapy Cancer.* 2015; 3: 11.

- [53] Byun, D.J.; Wolchok, J.D.; Rosenberg, L.M.; Girotra, M. Cancer immunotherapy—Immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 195–207.
- [54]: Murakami N. Motwani S. Riella L.V. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer.* 2017; 41: 100-110
- [55] Cortazar F.B. Marrone K.A. Troxell M.L. et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016; 90: 638-647
- [56] Heo M.H. Kim H.K. Lee H. Ahn M.J. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated rapid progressive glomerulonephritis after pembrolizumab treatment in thymic epithelial tumor: a case report. *J Thorac Oncol.* 2017; (pii: S1556-0864(17): 30215–0.)
- [57] Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol.* 2016;28(4):288–294.
- [58] Bitton K, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2019; 202:109–117.
- [59] Kennedy LB, Salama AK. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: Cancer J Clin.* 2020;70(2):86–104.
- [60] Schmid P, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018 ;379(22):2108–2121.
- [61] Schmid P, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–821.
- [62] 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.

- [63] Haanen JBAG, Carbone 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* 2017;28(suppl_4):iv119-42.
- [64] Johnson D. B., Manouchehri A., Haugh A. M., Quach H. T., Balko J. M., Lebrun-Vignes B., et al. (2019). Neurologic Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: a Pharmacovigilance Study. *J. Immunother. Cancer* 7 (1), 134. 10.1186/s40425-019-0617-x
- [65] Johnson D. B., McDonnell W. J., Gonzalez-Ericsson P. I., Al-Rohil R. N., Mobley B. C., Salem J. E., et al. (2019). A Case Report of Clonal EBV-like Memory CD4+ T Cell Activation in Fatal Checkpoint Inhibitor-Induced Encephalitis. *Nat. Med.* 25 (8), 1243–1250. 10.1038/s41591-019-0523-2
- [66] Kao J. C., Liao B., Markovic S. N., Klein C. J., Naddaf E., Staff N. P., et al. (2017). Neurological Complications Associated with Anti-programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 74, 1216–1222. 10.1001/jamaneurol.2017.1912
- [67] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, 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* 2017; 77: 393–398.
- [68] Ford M, Sahbudin I, Filer A, et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2018; 57: 2244–2246.
- [69] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1346–1353.
- [70] Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 551–557.

- [71] Nishino M, Sholl L.M, Hodi F.S. et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015; 373: 288-290.
- [72] Naidoo J, Wang X, Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 709-717.
- [73] Tirumani S.H, Ramaiya N.H, Keraliya A. et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3: 1185-1192
- [74] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. JA. Management of ImmuneRelated Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO* 2018; 36:1714–1768.
- [75] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *The Lancet Oncology* 2018;19:e447–e458.
- [76] Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2017), Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28: iv119–iv142
- [77] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Caractéristiques clinicopathologiques des lésions rénales aiguës associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):638-647. PubMed PMID : 27282937 ; PubMed Central PMCID : PMC4983464. eng.
- [78] Riether C, Schürch C, Ochsenbein AF. From "magic bullets" to specific cancer immunotherapy. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143: w13734.
- [79] Kennedy LB, Salama AK. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: Cancer J Clin.* 2020;70(2):86–104.

- [80] Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–28.
- [81] Menzies AM, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(2):368–376.
- [82] Santini FC, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD (L)-1 therapy. *Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):9012.
- [83] Dolladille C, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020 ;6(6):865–871.
- [84] Simonaggio A, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2019 ;5(9):1310–1317.
- [85] Horvat TZ, Adel NG, et al. Effets indésirables liés au système immunitaire, nécessité d'une immunosuppression systémique et effets sur la survie et le délai avant l'échec du traitement chez les patients atteints de mélanome traités par ipilimumab au Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193–8.
- [86] Sharma P, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 2017;168(4):707-723. DOI: 10.1016/J.CELL.2017.01.017
- [87] Koyama S, Akbay EA, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 2016; 7:10501.
- [88] Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, Xu C, McKenzie JA, Zhang C, Liang X, Williams LJ, Deng W, Chen G, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov*. 2016; 6:202–16.